

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
2. März 2006 (02.03.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2006/021544 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/5513 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/553 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
C07D 239/48 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)  
A61K 31/505 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)

Guntramsdorf (AT). **SOLCA, Flavio** [CH/AT]; Gesslgasse 10/6, A-1230 Wien (AT). **HAUPTMANN, Rudolf** [AT/AT]; Doellachgasse 22, A-2483 Ebreichsdorf (AT). **REISER, Ulrich** [DE/AT]; Wittegasse 10/14, A-1130 Wien (AT). **ZAHN, Stephan Karl** [DE/AT]; Anton Langer Gasse 50/26, A-1130 Wien (AT). **HERFURTH, Lars** [DE/AT]; Hofwiesengasse 37/7, A-1130 Wien (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/054089

(74) **Anwalt: HAMMANN, H.**; Postfach 200, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. August 2005 (18.08.2005)

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
04019775.8 20. August 2004 (20.08.2004) EP

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

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

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (*nur für US*): **STADTMUELLER, Heinz** [DE/AT]; Stadtplatz 10, A-2191 Gaweinstal (AT). **ENGELHARDT, Harald** [DE/AT]; Hieronymus von Beck Strasse 27, A-2483 Ebreichsdorf (AT). **STEEGMAIER, Martin** [DE/AT]; Pasteurgasse 4/13, A-1090 Wien (AT). **BAUM, Anke** [DE/AT]; Hoeglmuellergasse 4/8, A-1050 Wien (AT). **GUERTLER, Ulrich** [DE/AT]; Bischoffgasse 14, A-1120 Wien (AT). **SCHOOP, Andreas** [DE/AT]; Beckmanngasse 38/14, A-1150 Wien (AT). **QUANT, Jens** [DE/AT]; Hafergasse 32, A-2353

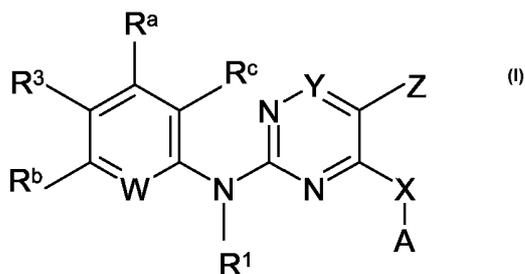
**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) **Title:** 2,4-DI(AMINOPHENYL) PYRIMIDINES AS PLK INHIBITORS

(54) **Bezeichnung:** 2,4-DI(AMIMOPHEYL) PYRIMIDINE ALS PLK INHIBITOREN



(57) **Abstract:** The invention relates to compounds of general formula (1), wherein A, W, X, Y, Z, Ra, Rb, Rc, R1, and R3 are defined as indicated in claim 1. Said compounds are used for the treatment of diseases characterized by excessive or anomalous cell proliferation. Also disclosed is the use of the inventive compounds for producing a medicament having said properties.

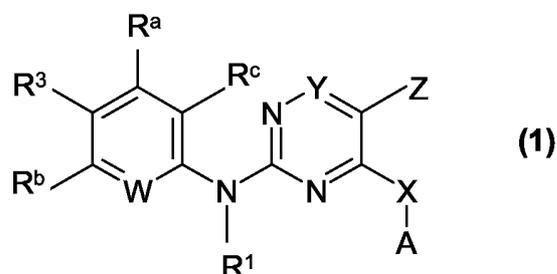
(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung umfasst Verbindungen der allgemeinen Formel (1), worin A, W, X, Y, Z, Ra, Rb, Rc, R1 und R3 wie in Anspruch 1 definiert sind, welche zur Behandlung von Krankheiten, die durch exzessive oder

anomale Zellproliferation charakterisiert sind, geeignet sind, sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels mit den vorstehend genannten Eigenschaften.

WO 2006/021544 A1

## 2,4-DI (AMINOPHEYL) PYRIMIDINE ALS PLK INHIBITOREN

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyrimidine der allgemeinen Formel (1),



- 5 wobei die Reste A, W, X, Y, Z, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> die in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, deren Isomere, Verfahren zur Herstellung dieser Pyrimidine sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

### Hintergrund der Erfindung

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

15

- Studien in Modellorganismen wie *Schizosaccharomyces pombe*, *Drosophila melanogaster* oder *Xenopus laevis* sowie Untersuchungen in menschlichen Zellen haben gezeigt, dass der Übergang von der G2 Phase zur Mitose durch die CDK1/Cyclin B Kinase reguliert wird (Nurse 1990, *Nature* **344**: 503-508). Diese Kinase, die auch als „mitosis promoting factor“ (MPF) bezeichnet wird, phosphoryliert und reguliert dadurch eine Vielzahl von Proteinen, wie z.B. nukleäre Lamine, Kinesin-ähnliche Motorproteine, Kondensine und Golgi Matrix Proteine, die eine wichtige Rolle beim Abbau der Kernhülle, bei der Zentrosomen Separation, dem Aufbau des mitotischen Spindelapparates, der Chromosomen Kondensation und Abbau des Golgi Apparates spielen (Nigg. E. 2001, *Nat Rev Mol Cell Biol.* **2**(1):21-32). Eine murine Zell-Linie mit einer temperatursensitiven CDK-1 Kinasemutante zeigt nach Temperaturerhöhung einen raschen Abbau der CDK-1 Kinase und einen darauf folgenden Arrest in der G2/M Phase (Th'ng et al. 1990, *Cell.* **63**(2):313-
- 25

24). Die Behandlung von humanen Tumorzellen mit Inhibitoren gegen CDK1/Cyclin B, wie z.B. Butyrolacton, führt zu einem Arrest in der G2/M Phase und anschließender Apoptose (Nishio, et al. 1996, *Anticancer Res.* **16(6B)**:3387-95).

5 Darüber hinaus wird auch für die Proteinkinase Aurora B eine essentielle Funktion beim Eintritt in die Mitose beschrieben. Aurora B phosphoryliert Histon H3 an Ser10 und leitet damit die Chromosomenkondensation ein (Hsu et al. 2000, *Cell* **102**:279-91). Ein spezifischer Zellzyklusarrest in der G2/M Phase kann aber auch z.B. durch Inhibition von spezifischen Phosphatasen wie z.B. Cdc25C (Russell and Nurse 1986, *Cell* **45**:145-53)  
10 ausgelöst werden. Hefen mit defektem Cdc25 Gen arretieren in der G2 Phase, während eine Überexpression von Cdc25 zu einem verfrühten Eintritt in die Mitosephase führt (Russell und Nurse 1987, *Cell* **49**:559-67). Desweiteren kann ein Arrest in der G2/M Phase auch durch Inhibition von bestimmten Motorproteinen, den so genannten Kinesinen wie z.B. Eg5 (Mayer et al. 1999, *Science* **286**:971-4), oder durch Mikrotubuli stabilisierende  
15 oder destabilisierende Agentien (z.B. Colchicin, Taxol, Etoposid, Vinblastin, Vincristin) ausgelöst werden (Schiff und Horwitz 1980, *Proc Natl Acad Sci U S A* **77**:1561-5).

Neben den Cyclin-abhängigen und den Aurora Kinasen spielen des weiteren die so genannten Polo-like Kinasen, eine kleine Familie von Serin/Threonin-Kinasen, eine  
20 wichtige Rolle bei der Regulation des eukaryontischen Zellzykluses. Bisher wurden die Polo-like Kinasen PLK-1, PLK-2, PLK-3 und PLK-4 in der Literatur beschrieben. Besonders für PLK-1 wurde eine zentrale Rolle in der Regulation der Mitosephase gezeigt. PLK-1 ist für die Reifung der Zentrosomen, für die Aktivierung der Phosphatase Cdc25C, sowie für die Aktivierung des Anaphase Promoting Complex verantwortlich (Glover et al.  
25 1998, *Genes Dev.* **12**:3777-87; Qian et al. 2001, *Mol Biol Cell.* **12**:1791-9). Die Injektion von PLK-1 Antikörpern führt zu einem G2 Arrest in nicht transformierten Zellen, während Tumorzellen in der Mitosephase arretieren (Lane und Nigg 1996, *J Cell Biol.* **135**:1701-13). Überexpression von PLK-1 konnte für verschiedene Tumorarten, wie nicht  
kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelkarzinom, Brust- und kolorektales Karzinom  
30 (Wolf et al. 1997, *Oncogene* **14**:543-549; Knecht et al. 1999, *Cancer Res.* **59**:2794-2797; Wolf et al. 2000, *Pathol. Res. Pract.* **196**:753-759; Takahashi et al. 2003, *Cancer Sci.*

94:148-52) gezeigt werden. Daher stellt diese Klasse von Proteinen ebenfalls einen interessanten Angriffspunkt zur therapeutischen Intervention proliferativer Krankheiten dar (Liu and Erikson 2003, *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**:5789-5794).

5 Pyrimidine sind allgemein als Inhibitoren von Kinasen bekannt. So werden z.B. Pyrimidine als aktive Komponente mit Antikrebswirkung in der Internationalen Patentanmeldung WO 00/53595, in der die Verwendung von 2,4,5-substituierten Pyrimidinen mit einem heterozyklischen Rest in 4-Position und einem Anilinoest in 2-Position, der seinerseits eine Seitenkette mit der Länge mindestens eines n-Propylrests aufweist, beschrieben.

10

Weiterhin wird in der Internationalen Patentanmeldung WO 00/39101 die Verwendung von 2, 4, 5- substituierten Pyrimidinen als Verbindungen mit Antikrebs Wirkung vorgeschlagen, welche in der 2- und 4-Position mit einem aromatischen oder heteroaromatischen Ring verknüpft sind, von denen mindestens einer eine Seitenkette mit  
15 der Länge mindestens eines n-Propylrests aufweist.

Die Internationale Patentanmeldung WO 97/19065 schlägt weiterhin die Verwendung von 2,4,5-substituierten Pyrimidinen mit einem 3,4-Dialkoxyanilinoest in Position 2 als Kinaseinhibitoren vor.

20

Die Internationale Patentanmeldung WO 02/04429 beschreibt 2,4,5-substituierte Pyrimidine mit einer Cyanogruppe in Position 5 und deren Zellzyklus inhibierenden Effekt.

25 In der Internationalen Patentanmeldung WO 03/063794 wird die Verwendung von 2,4-Pyrimidindiaminen als Inhibitoren der IgE und/oder IgG Rezeptor Signalkaskade beschrieben.

30 Antivirale 2,4,5-substituierte Pyrimidine, in denen die Reste R<sup>c</sup> und R<sup>d</sup> an dem Stickstoff der 4-Position einen heteroaromatischen Fünfring bilden, sind aus der Internationalen Patentanmeldung WO 99/41253 bekannt.

Für 2,4,5-substituierte Pyrimidine, die in Position 2 und 4 (Hetero-)Aryle tragen (WO00/27825), sowie für 2,4,5-substituierten Pyrimidinen, die in Position 2 oder 4 einen mit einer Nitrilgruppe funktionalisierten (Hetero-)Arylrest tragen (EP 0 945 443 A1), wird eine antivirale Wirkung beschrieben.

5

Die Resistenz vieler Tumorarten erfordert die Entwicklung neuer Arzneimittel zur Tumorbekämpfung. Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, neue Wirkstoffe aufzuzeigen, welche zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Krankheiten, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind, eingesetzt werden können.

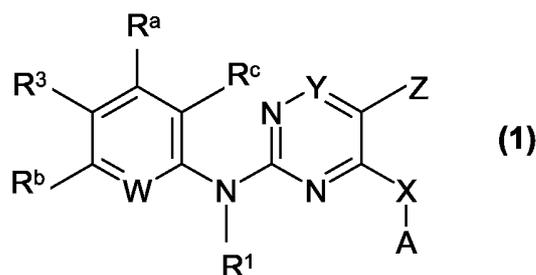
10

### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (1), worin die Reste A, W, X, Y, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die nachstehend genannten Bedeutungen haben, als Inhibitoren spezifischer Zellzykluskinasen wirken. Somit können die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise zur Behandlung von Erkrankungen, die mit der Aktivität spezifischer Zellzykluskinasen in Zusammenhang stehen und durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind, verwendet werden.

20

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (1)



worin

**W** N oder C-R<sup>2</sup>,

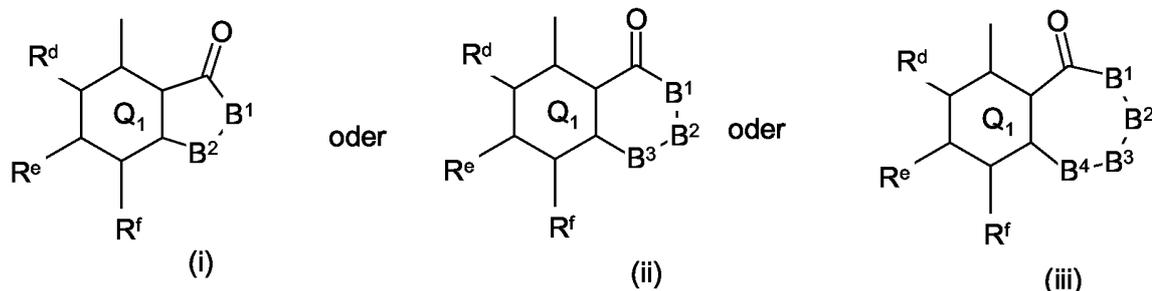
25

**X** -NR<sup>1a</sup>, O oder S,

**Y** CH oder N,

**Z** Wasserstoff, Halogen, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub>Alkyl-, C<sub>2-3</sub>Alkenyl-, C<sub>2-3</sub>Alkynyl-,  
Halogen-C<sub>1-3</sub>Alkyl-, -COH, -C(=O)-C<sub>1-3</sub>Alkyl-, -C(=O)-C<sub>2-3</sub>Alkenyl,  
5 -C(=O)-C<sub>2-3</sub>Alkynyl-, -C(=O)C<sub>1-3</sub>Alkyl-Halogen oder Pseudohalogen;

**A** ausgewählt ist aus den Formeln (i), (ii) oder (iii)



**Q<sub>1</sub>** mono- oder bityklische Arylverbindungen;

10

**B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup> und B<sup>4</sup>** jeweils unabhängig voneinander C-R<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, N-R<sup>i</sup>, O oder S, wobei  
benachbarte B<sup>1</sup> – B<sup>4</sup> nicht jeweils -O- bedeuten;

**R<sup>1</sup> und R<sup>1a</sup>** jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl,

15

**R<sup>2</sup>** ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, -OR<sup>4</sup>,  
-C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  
-C=NR<sup>i</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> und Pseudohalogen, oder ein  
gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierter Rest ausgewählt aus der  
20 Gruppe bestehend aus C<sub>1-6</sub>Alkyl, C<sub>2-6</sub>Alkenyl, C<sub>2-6</sub>Alkynyl, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl, Aryl,  
Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituenten gleich oder verschieden  
sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, -NO<sub>2</sub>,  
-OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>,  
-NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,  
25 -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und Pseudohalogen;

**R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> und R<sup>h</sup>** jeweils unabhängig voneinander ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, =O, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C=NR<sup>i</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und Pseudohalogen;

oder ein gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierter Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1-6</sub>Alkyl, C<sub>2-6</sub>Alkenyl, C<sub>2-6</sub>Alkynyl, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituenten gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, R<sup>8</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und Pseudohalogen;

und gegebenenfalls können die am gleichen oder an benachbarten C-Atomen befindlichen R<sup>g</sup> und R<sup>h</sup> in jeder Kombination mit einer gemeinsamen gesättigten oder teilweise ungesättigten 3-5-gliedrigen Alkylbrücke, die ein bis zwei Heteroatome enthalten kann, verbunden sein;

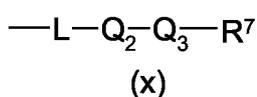
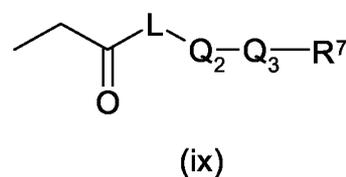
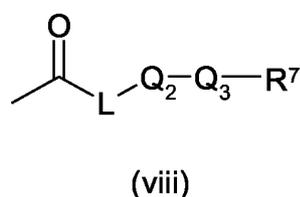
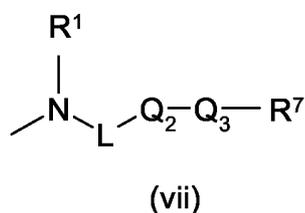
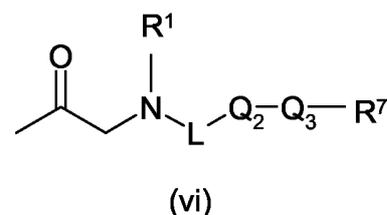
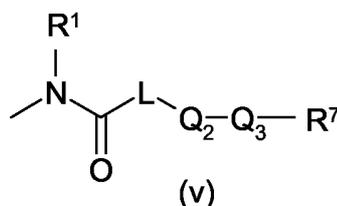
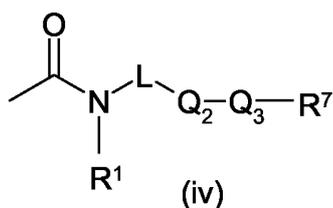
**R<sup>i</sup>** ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, =O, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und Pseudohalogen;

oder ein gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierter Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1-6</sub>Alkyl, C<sub>2-6</sub>Alkenyl, C<sub>2-6</sub>Alkynyl, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituenten gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, R<sup>8</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und Pseudohalogen;

und gegebenenfalls können die an benachbarten N-Atomen befindlichen R<sup>i</sup> miteinander oder R<sup>i</sup> mit an benachbarten C-Atomen befindlichen R<sup>g</sup> oder R<sup>h</sup> in jeder Kombination mit einer gemeinsamen gesättigten oder teilweise ungesättigten

3-5-gliedrigen Alkylbrücke, die ein bis zwei Heteroatome enthalten kann, verbunden sein;

$R^3$  ausgewählt aus den Formeln (iv) – (x),



- 10  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituiertem C<sub>1-5</sub>Alkyl, C<sub>2-5</sub>Alkenyl, C<sub>2-5</sub>Alkynyl, C<sub>3-10</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituenten gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus C<sub>3-10</sub>Cycloalkyl, Aryl,
- 15 Heterocyclyl, Heteroaryl, Halogen, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)OR<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)ONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -N=CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -SR<sup>8</sup>, -SOR<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> und Pseudohalogen;
- 20 **L** eine Bindung oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituiertem C<sub>1-16</sub>Alkyl, C<sub>2-16</sub>Alkenyl, C<sub>2-16</sub>Alkynyl, C<sub>3-10</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituent(en) gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)OR<sup>8</sup>,

-C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
 -NR<sup>8</sup>C(=O)ONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -N=CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -SR<sup>8</sup>, -SOR<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,  
 -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> und Pseudohalogen;

- 5 **Q<sub>2</sub> und Q<sub>3</sub>** unabhängig voneinander eine Bindung oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituiertem C<sub>1-16</sub>Alkyl, C<sub>2-16</sub>Alkenyl, C<sub>2-16</sub>Alkinyl, C<sub>3-10</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl wobei der/die Substituent(en) gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>,  
 10 -C(=O)OR<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>9</sup>,  
 -NR<sup>8</sup>C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)ONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -N=CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -SR<sup>8</sup>, -SOR<sup>8</sup>,  
 -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> und Pseudohalogen;

- R<sup>7</sup>** Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls  
 15 einfach oder mehrfach substituiertem C<sub>1-16</sub>Alkyl, C<sub>2-16</sub>Alkenyl, C<sub>2-16</sub>Alkinyl, C<sub>3-10</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituent(en) gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen-, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)OR<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,  
 -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>COR<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)ONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
 20 -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -N=CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -SR<sup>8</sup>, -SOR<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -  
 OSO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> und Pseudohalogen;

- R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>** jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C<sub>1-8</sub>Alkyl, C<sub>2-8</sub>Alkenyl,  
 25 C<sub>2-8</sub>Alkinyl, C<sub>3-10</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituent(en) gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Methyl, Ethyl, Amino, Methylamino, Dimethylamino, -OH und Pseudohalogen;

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

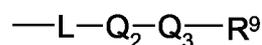
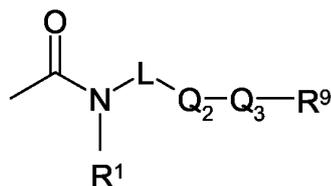
- 5 Ein Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (1) worin  
**W** für C-R<sup>2</sup> steht und die übrigen Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind.

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

- 10 **X** -NR<sup>1a</sup> oder Sauerstoff,

**R<sup>1</sup>** und **R<sup>1a</sup>** Wasserstoff;

**R<sup>3</sup>** Formel (iv) oder (x),



- 15 bedeuten und die übrigen Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind.

Ein anderer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (1), worin

**Y** CH und

- 20 **Q<sub>1</sub>** monozyklische Arylverbindungen

bedeuten und die übrigen Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind.

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

**R<sup>c</sup>** ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, -F, -Cl, Methyl und

- 25 Ethyl

bedeutet und die übrigen Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind.

Ein zusätzlicher Aspekt dieser Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (1),  
worin

**R<sup>a</sup>** und **R<sup>b</sup>** jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder Fluor;

oder ein gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierter Rest ausgewählt aus  
5 der Gruppe bestehend aus C<sub>1-2</sub>Alkyl, C<sub>2</sub>Alkenyl, C<sub>2</sub>Alkynyl, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl, Aryl,  
Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituenten gleich oder verschieden  
sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff,  
Halogen, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -  
NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -  
10 SOR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> und Pseudohalogen  
bedeuten und die übrigen Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind.

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

15 **R<sup>a</sup>** und **R<sup>b</sup>** Wasserstoff oder Fluor bedeuten und die übrigen Reste wie vorstehend erwähnt  
definiert sind.

Erfindungsgemäß sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (1) umfasst, worin

20 **Z** Halogen-C<sub>1-3</sub>Alkyl-, -COH, -C(=O)-C<sub>1-3</sub>Alkyl, -C(=O)-C<sub>2-3</sub>Alkenyl, -C(=O)-C<sub>2-3</sub>-  
Alkynyl, -C(=O)C<sub>1-3</sub>Alkyl-Halogen und Pseudohalogen  
bedeutet und die übrigen Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind.

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

25

Ein wesentlicher Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (1),  
oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze, zur Verwendung als Arzneimittel mit  
antiproliferativer Wirkung.

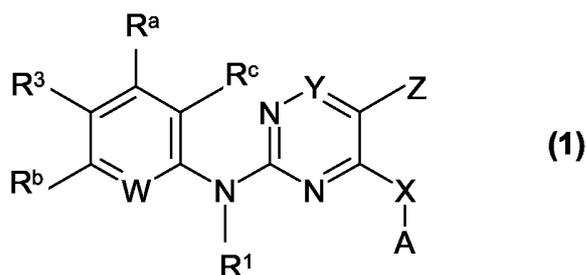
Ferner sind erfindungsgemäß Verbindungen der allgemeinen Formel (1), oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze, zur Verwendung als Arzneimittel mit antiproliferativer Wirkung mit einem selektiven kinaseinhibierenden Wirkmechanismus umfasst.

- 5 Ein Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1), oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze, zur Herstellung eines Arzneimittels mit antiproliferativer Wirkung mit einem PLK inhibierendem Wirkmechanismus.

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

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

- Ein anderer Aspekt der Erfindung ist eine pharmazeutische Präparation enthaltend  
20 zumindest eine Verbindung der allgemeinen Formel (1),



worin

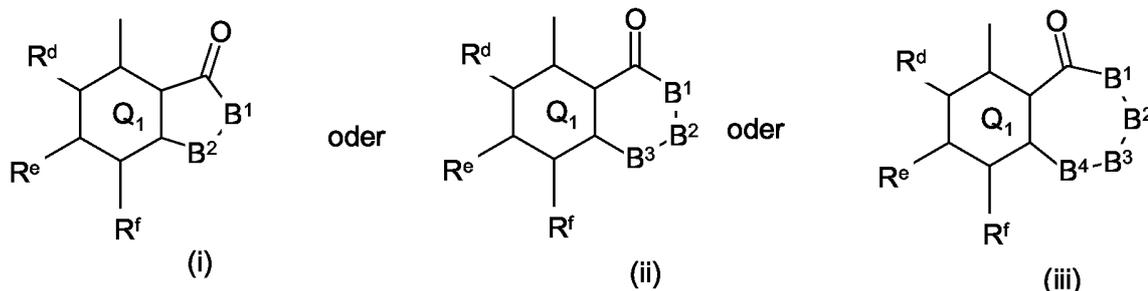
- 25 **W** N oder C-R<sup>2</sup>,

- X** -NR<sup>1a</sup>, O oder S,

**Y** CH oder N,

**Z** Wasserstoff, Halogen, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub>Alkyl-, C<sub>2-3</sub>Alkenyl-, C<sub>2-3</sub>Alkynyl-,  
Halogen-C<sub>1-3</sub>Alkyl-, -COH, -C(=O)-C<sub>1-3</sub>Alkyl-, -C(=O)-C<sub>2-3</sub>Alkenyl,  
5 -C(=O)-C<sub>2-3</sub>Alkynyl-, -C(=O)C<sub>1-3</sub>Alkyl-Halogen und Pseudohalogen;

**A** ausgewählt ist aus den Formeln (i), (ii) oder (iii)



10 **Q<sub>1</sub>** mono- oder bityklische Arylverbindungen;

**B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup> und B<sup>4</sup>** jeweils unabhängig voneinander C-R<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, N-R<sup>i</sup>, O oder S, wobei  
benachbarte B<sup>1</sup> – B<sup>4</sup> nicht jeweils -O- bedeuten;

15 **R<sup>1</sup> und R<sup>1a</sup>** jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl,

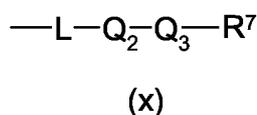
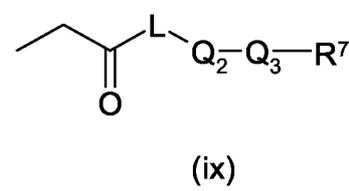
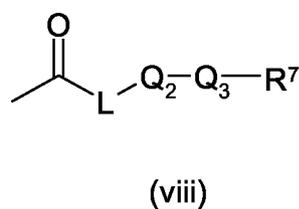
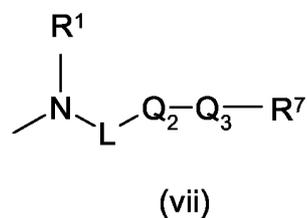
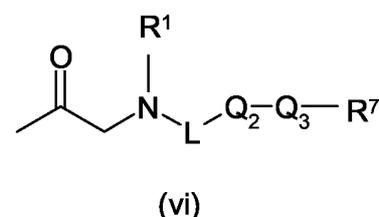
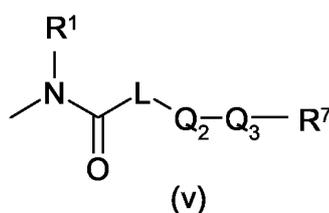
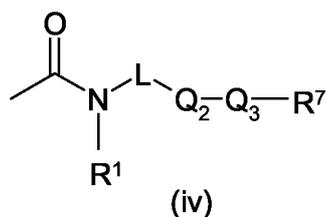
**R<sup>2</sup>** ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, -OR<sup>4</sup>,  
-C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  
-C=NR<sup>i</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> und Pseudohalogen, oder ein

20 gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierter Rest ausgewählt aus der  
Gruppe bestehend aus C<sub>1-6</sub>Alkyl, C<sub>2-6</sub>Alkenyl, C<sub>2-6</sub>Alkynyl, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl, Aryl,  
Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituenten gleich oder verschieden  
sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, -NO<sub>2</sub>,  
-OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>,  
25 -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,  
-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und Pseudohalogen;

- R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> und R<sup>h</sup>** jeweils unabhängig voneinander ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, =O, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C=NR<sup>i</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und Pseudohalogen;
- oder ein gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierter Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1-6</sub>Alkyl, C<sub>2-6</sub>Alkenyl, C<sub>2-6</sub>Alkynyl, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituenten gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, R<sup>8</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und Pseudohalogen;
- und gegebenenfalls können die am gleichen oder an benachbarten C-Atomen befindliche R<sup>g</sup> und R<sup>h</sup> in jeder Kombination mit einer gemeinsamen gesättigten oder teilweise ungesättigten 3-5-gliedrigen Alkylbrücke, die ein bis zwei Heteroatome enthalten kann, verbunden sein;
- R<sup>i</sup>** ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, =O) -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> oder ein gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierter Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1-6</sub>Alkyl, C<sub>2-6</sub>Alkenyl, C<sub>2-6</sub>Alkynyl, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituenten gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, R<sup>8</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und Pseudohalogen; und gegebenenfalls können die an benachbarten N-Atomen befindlichen R<sup>i</sup> miteinander oder mit an benachbarten C-Atomen befindlichen R<sup>g</sup> und R<sup>h</sup> in jeder Kombination mit einer gemeinsamen gesättigten

oder teilweise ungesättigten 3-5-gliedrigen Alkylbrücke, die ein bis zwei Heteroatome enthalten kann, verbunden sein;

$R^3$  ausgewählt aus den Formeln (iv) – (x),



- 10  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituiertem  $C_{1-5}$ Alkyl,  $C_{2-5}$ -Alkenyl,  $C_{2-5}$ Alkynyl,  $C_{3-10}$ Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituenten gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus  $C_{3-10}$ Cycloalkyl, Aryl,
- 15 Heterocyclyl, Heteroaryl, Halogen,  $-NO_2$ ,  $-OR^8$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $-C(=O)OR^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^9$ ,  $-NR^8R^9$ ,  $-NR^8C(=O)R^9$ ,  $-NR^8C(=O)OR^9$ ,  $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^8C(=O)ONR^9R^{10}$ ,  $-NR^8SO_2R^9$ ,  $-N=CR^8R^9$ ,  $-SR^8$ ,  $-SOR^8$ ,  $-SO_2R^8$ ,  $-SO_2NR^8R^9$ ,  $-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ ,  $-OSO_2NR^8R^9$  und Pseudohalogen;
- 20 **L** eine Bindung oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituiertem  $C_{1-16}$ -Alkyl,  $C_{2-16}$ -Alkenyl,  $C_{2-16}$ -Alkynyl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituent(en) gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus

der Gruppe bestehend aus Halogen,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}^8$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ ,  
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  
 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{ONR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  $-\text{N}=\text{CR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{SR}^8$ ,  $-\text{SOR}^8$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^8$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  
 $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$  und Pseudohalogen;

5

**Q<sub>2</sub> und Q<sub>3</sub>** unabhängig voneinander eine Bindung oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituiertem C<sub>1-16</sub>-Alkyl, C<sub>2-16</sub>-Alkenyl, C<sub>2-16</sub>-Alkynyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituent(en) gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}^8$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{ONR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  $-\text{N}=\text{CR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{SR}^8$ ,  $-\text{SOR}^8$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^8$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$  und Pseudohalogen;

10

**R<sup>7</sup>** Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituiertem C<sub>1-16</sub>Alkyl, C<sub>2-16</sub>Alkenyl, C<sub>2-16</sub>Alkynyl, C<sub>3-10</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituent(en) gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen-,  $\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}^8$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{COR}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{ONR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  $-\text{N}=\text{CR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{SR}^8$ ,  $-\text{SOR}^8$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^8$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$  und Pseudohalogen;

20

**R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>** jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C<sub>1-8</sub>Alkyl, C<sub>2-8</sub>Alkenyl, C<sub>2-8</sub>Alkynyl, C<sub>3-10</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituent(en) gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$  und Pseudohalogen;

25

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

- 5 mindestens eine weitere zytostatische oder zytotoxische Wirksubstanz, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

10 **DEFINITIONEN**

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

Unter Alkyl-Substituenten sind jeweils gesättigte, geradkettige oder verzweigte aliphatische Kohlenwasserstoffreste (Alkylrest) zu verstehen.

15

Alkenyl-Substituenten sind jeweils geradkettige oder verzweigte, ungesättigte Alkylreste, welche mindestens eine Doppelbindung aufweisen.

Unter Alkinyl-Substituenten sind jeweils geradkettige oder verzweigte, ungesättigte

- 20 Alkylreste, die mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, zu verstehen.

Halogenalkyl bezieht sich auf Alkylreste, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Halogenatome ersetzt sind. Halogenalkyl umfasst sowohl gesättigte Alkylreste als auch ungesättigte Alkenyl- und Alkinylreste, wie beispielsweise -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CHFCH<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CHFCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> und -CHFCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

25

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

- 30 Unter Pseudohalogen sind folgende Reste zu verstehen: -OCN, -SCN, -CF<sub>3</sub> und -CN.

Cycloalkyl bedeutet ein mono- oder bityklischer Ring, wobei das Ringsystem ein gesättigtes aber auch ein ungesättigtes, nichtaromatisches Ringsystem sein kann, welches gegebenenfalls auch Doppelbindungen enthalten kann. Beispielsweise genannt seien Cyclopropyl, Cyclopropenyl, Cyclobutyl, Cyclobutenyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Norbornyl, Norbornenyl, Spiro[5.5]undecan, Spiro[5.4]decan und Spiro[4.4]nonan.

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

10 Unter Heteroaryl sind mono- oder bityklische Ringe zu verstehen, welche anstelle eines oder mehrere Kohlenstoffatome ein oder mehrere, gleich oder verschiedene Heteroatome enthalten, wie z.B. Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatome. Beispielsweise genannt seien Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, 15 Pyridazinyl, Pyrazinyl und Triazinyl. Beispiele für bityklische Heteroarylreste sind Indolyl, Isoindolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Isoquinolinyl, Quinolinyl, Quinoxalinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Quinazolinyl und Benzotriazinyl, Indolizinyl, Oxazolopyridinyl, Imidazopyridinyl, Naphthyridinyl, Indolinyl, Isochromanyl, Chromanyl, 20 Tetrahydroisochinolinyl, Isoindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, Pyridopyridinyl, Benzotetrahydrofuranyl, Benzotetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, Phenoxazinyl, Phenothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl, Imidazothiazolyl, Dihydrobenzisoxazinyl, Benzisoxazinyl, Benzoxazinyl, 25 Dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranyl, Benzothiopyranyl, Cumarinyl, Isocumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Pyridinyl-*N*-oxid, Tetrahydroquinolinyl, Dihydroquinolinyl, Dihydroquinolinonyl, Dihydroisoquinolinonyl, Dihydrocumarinyl, Dihydroisocumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxanyl, Benzoxazolinonyl, Pyrrolyl-*N*-oxid, Pyrimidinyl-*N*-oxid, Pyridazinyl-*N*-oxid, Pyrazinyl-*N*-oxid, Quinolinyl-*N*-oxid, Indolyl-*N*-oxid, Indolinyl-*N*-oxid, Isoquinolyl-*N*-oxid, Quinazolinyl-*N*-oxid, Quinoxalinyl-*N*-oxid, Phthalazinyl-*N*-oxid, 30 Imidazolyl-*N*-oxid, Isoxazolyl-*N*-oxid, Oxazolyl-*N*-oxid, Thiazolyl-*N*-oxid, Indolizinyl-*N*-

oxid, Indazolyl-*N*-oxid, Benzothiazolyl-*N*-oxid, Benzimidazolyl-*N*-oxid, Pyrrolyl-*N*-oxid, Oxadiazolyl-*N*-oxid, Thiadiazolyl-*N*-oxid, Triazolyl-*N*-oxid, Tetrazolyl-*N*-oxid, Benzothiopyranyl-*S*-oxid und Benzothiopyranyl-*S,S*-dioxid.

- 5 Heterocyclyl bezieht sich auf 5 – 12 Kohlenstoffatome umfassende, gesättigte oder ungesättigte, nicht aromatische mono-, bityklische, überbrückte oder spirozyklische bityklische Ringe, welche anstelle eines oder mehrere Kohlenstoffatome Heteroatome, wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, tragen. Beispiele für solche Heterocyclylreste sind Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Imidazolidinyl, Imidazoliny, Pyrazolidinyl, 10 Pyrazolinyl, Piperidyl, Piperazinyl, Indolinyl, Isoindoliny, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Homomorpholinyl, Homopiperidyl, Homopiperazinyl, Thiomorpholinyl-*S*-oxide, Thiomorpholinyl-*S,S*-dioxide, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Tetrahydrothienyl, Homopiperidinyl, Homothiomorpholinyl-*S,S*-dioxid, Oxazolidinonyl, Dihydropyrazolyl, Dihydropyrrolyl, Dihydropyrazinyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyrimidinyl, Dihydrofuryl, 15 Dihydropyranyl, Tetrahydrothienyl-*S*-oxid, Tetrahydrothienyl-*S,S*-dioxid, Homothiomorpholinyl-*S*-oxid, 2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan, 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan, 3,8-Diaza-bicyclo[3.2.1]octan, 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]heptan, 3,8-Diaza-bicyclo[3.2.1]octan, 3,9-Diaza-bicyclo[4.2.1]nonan, 2,6-Diaza-bicyclo[3.2.2]nonan, 2,7-Diaza-spiro[3.5]nonan, 2,7-Diaza-spiro[4.4]nonan, 2,8-Diaza-spiro[4.5]decan, 3,9-Diaza-spiro[5.5]undecan. 20

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

25 **Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen:**

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann nach den, im Folgenden beschriebenen Syntheseverfahren A bis C erfolgen, wobei die Substituenten der allgemeinen Formeln (I bis XVI) die zuvor genannten Bedeutungen haben.

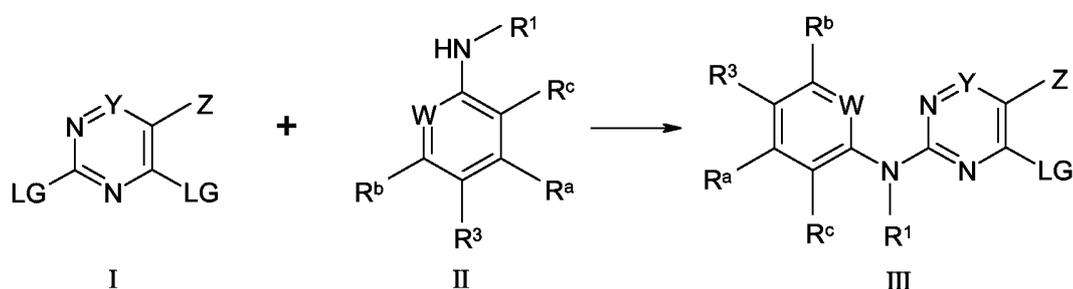
30

## Verfahren A

### Stufe 1A

- Die Herstellung der Zwischenverbindung **III** erfolgt durch Substitution einer
- 5 Abgangsgruppe LG, beispielsweise Halogen, SCN oder Methoxy, vorzugsweise Chlor, an einem heteroaromatischem System **I** durch ein Nukleophil **II**.

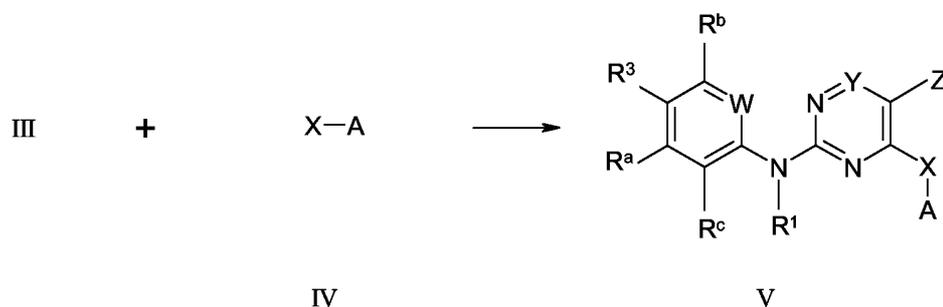
### Schema 1A



- 10 Es werden 1 Äquivalent der Verbindung **I** und 1 bis 1,5 Äquivalente der Verbindung **II** in einem Lösungsmittel, beispielsweise 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran, Ethanol, Isopropanol, *N,N*-Dimethylformamid oder *N,N*-Dimethylacetamid gerührt. Bei einer Temperatur von 15 bis 25°C werden 2 bis 2,5 Äquivalente einer Base, beispielsweise Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat, *N*-Ethyl-*N,N*-diisopropylamin oder Triethylamin
- 15 zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6 bis 72 h bei einer Temperatur von 20 bis 100°C weitergerührt. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt, welches mit einer Mineralsäure, beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure auf einen pH-Wert zwischen 1 - 4 eingestellt wird. Dieses Gemisch wird 2 bis 3mal mit einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Ethylacetat oder Dichlormethan,
- 20 extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt.

### Stufe 2A

- Die Herstellung der Endverbindung **V** erfolgt durch Substitution einer Abgangsgruppe LG, beispielsweise Halogen, SCN oder Methoxy, vorzugsweise Chlor, an einem
- 25 heteroaromatischem System **III** durch ein Nukleophil **IV**.

**Schema 2A**

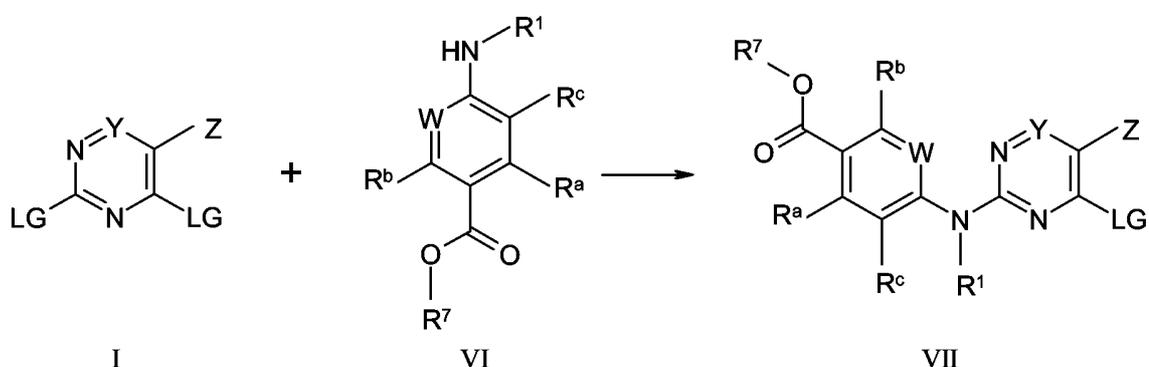
Es werden 1 Äquivalent der Verbindung **III** und 1 bis 3 Äquivalente der Verbindung **IV** in einem Lösungsmittel, beispielsweise 1,4-Dioxan, *N,N*-Dimethylformamid, *N,N*-Dimethylacetamid oder *N*-Methyl-2-pyrrolidinon gerührt. Bei einer Temperatur von 15 bis 40 °C werden 1 bis 2 Äquivalente einer Mineralsäure, beispielsweise Schwefelsäure oder Salzsäure, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 12 bis 72 h bei einer Temperatur von 20 bis 100 °C weitergerührt. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand chromatographisch gereinigt.

10

**Verfahren B****Stufe 1B**

Die Herstellung der Zwischenverbindung **VII** erfolgt durch Substitution einer Abgangsgruppe LG, beispielsweise Halogen, SCN, Methoxy, vorzugsweise Chlor, an einem heteroaromatischem System **I** durch ein Nukleophil **VI**.

15

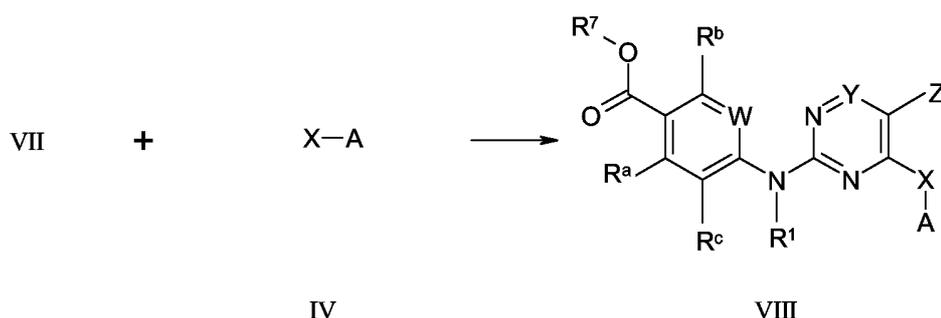
**Schema 1B**

Es werden 1 Äquivalent der Verbindung I und 1 bis 1,5 Äquivalente der Verbindung VI in einem Lösungsmittel, beispielsweise 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran, Ethanol, Isopropanol, *N,N*-Dimethylformamid oder *N,N*-Dimethylacetamid gerührt. Bei einer Temperatur von 15 bis 25°C werden 2 bis 2,5 Äquivalente einer Base, beispielsweise Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Kaliumhydrogenphosphat, *N*-Ethyl-*N,N*-diisopropylamin oder Triethylamin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6 bis 72 h bei einer Temperatur von 20 bis 120°C weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser, welches mit einer anorganischen Base, beispielsweise Natriumhydrogencarbonat oder Kaliumcarbonat, auf einen pH-Wert von 8 bis 9 eingestellt wird, versetzt. Dieses Gemisch wird zwei bis dreimal mit einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether oder Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird durch Chromatographie oder mehrmalige Kristallisation gereinigt.

### 15 Stufe 2B

Die Herstellung der Zwischenverbindung VIII erfolgt durch Substitution einer Abgangsgruppe LG, beispielsweise Halogen, SCN, Methoxy, vorzugsweise Chlor, an einem heteroaromatischem System VII durch ein Nukleophil IV.

### 20 Schema 2B



Es werden 1 Äquivalent der Verbindung VII und 1 bis 1,5 Äquivalente der Verbindung IV in einem Lösungsmittel, beispielsweise 1,4-Dioxan, *N,N*-Dimethylformamid, *N,N*-Dimethylacetamid oder *N*-Methyl-2-pyrrolidinon gerührt. Bei einer Temperatur von 15 bis 40°C werden 0,2 bis 1 Äquivalent einer Säure, beispielsweise Schwefelsäure oder Salzsäure, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 12 bis 72 h bei einer Temperatur von

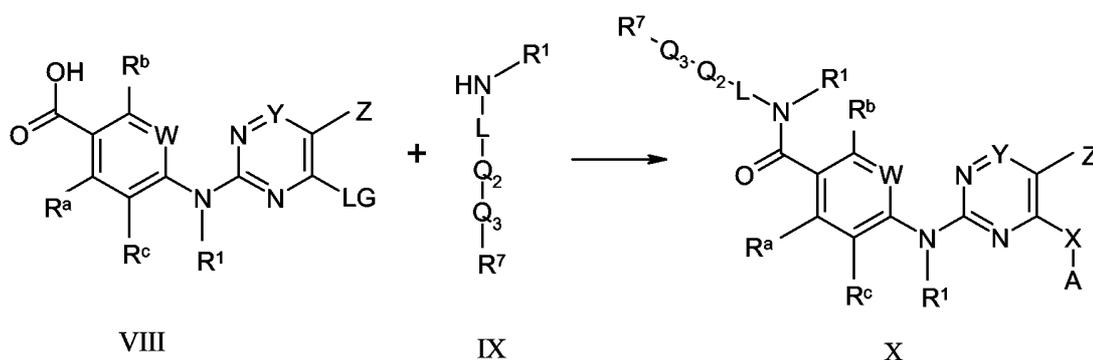
20 bis 100°C weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser eingerührt und der entstehende Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Der Niederschlag kann durch Chromatographie oder Kristallisation gereinigt oder als Rohprodukt in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

5

### Stufe 3B

Verbindungen **VIII** deren Rest  $R^7$  Wasserstoff darstellt können direkt zur Herstellung der Endverbindungen **X** eingesetzt werden, wobei eine Verbindung **VIII** mit einer Verbindung **IX** umgesetzt wird. Verbindungen **VIII** mit einem Rest  $R^7$  ungleich Wasserstoff werden  
10 zuvor durch Hydrolyse oder ähnliche, dem Fachmann bekannte Verfahren in die Verbindungen überführt, bei denen der Rest  $R^7$  Wasserstoff repräsentiert.

### Schema 3B



15 Es werden 1 Äquivalent der Verbindung **VIII**, 1 bis 1,5 Äquivalente der Verbindung **IX** und 1 bis 3 Äquivalente einer Base, beispielsweise Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin in einem Lösungsmittel, beispielsweise 1,4-Dioxan, *N,N*-Dimethylformamid, *N,N*-Dimethylacetamid oder *N*-Methyl-2-pyrrolidinon gerührt. Bei einer Temperatur von 15 bis 25°C werden 1 bis 1,5 Äquivalente eines Kupplungsreagenzes, beispielsweise *N,N*-  
20 Dicyclohexylcarbodiimid, *N,N*-Diisopropylcarbodiimid, *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluoroborat oder 1-(3-*N,N*-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 bis 24 h bei einer Temperatur von 15 bis 25°C weitergerührt. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand chromatographisch gereinigt.

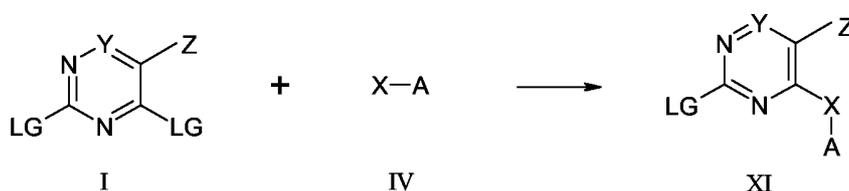
25

## Verfahren C

### Stufe 1C

- Die Herstellung der Zwischenverbindung **XI** erfolgt durch Substitution einer  
 5 Abgangsgruppe LG, beispielsweise Halogen, SCN, Methoxy, vorzugsweise Chlor, an  
 einem heteroaromatischem System **I** durch ein Nukleophil **IV**.

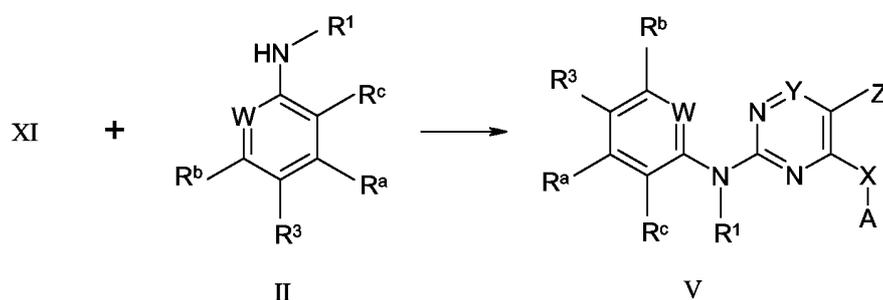
### Schema 1C



- 10 Es werden 1 Äquivalent der Verbindung **I** und 1 bis 3 Äquivalente einer Base,  
 beispielsweise Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin in einem Lösungsmittel,  
 beispielsweise 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran, *N,N*-Dimethylformamid oder *N,N*-  
 Dimethylacetamid gerührt. Bei einer Temperatur von -60 bis 0°C werden 0,8 bis 1,5  
 Äquivalente einer Verbindung **IV** zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6 bis 72 h bei  
 15 einer Temperatur von 15 bis 75°C weitergerührt. Danach wird das Lösungsmittel  
 abdestilliert und der Rückstand chromatographisch gereinigt.

### Stufe 2C

- Die Herstellung der Endverbindung **V** erfolgt durch Substitution einer Abgangsgruppe LG,  
 20 beispielsweise Halogen, SCN, Methoxy, vorzugsweise Chlor, an einem  
 heteroaromatischem System **XI** durch ein Nukleophil **II**.

**Schema 2C**

Es werden 1 Äquivalent der Verbindung **XI** und 1 bis 1,5 Äquivalente der Verbindung **II** in einem Lösungsmittel, beispielsweise 1,4-Dioxan, *N,N*-Dimethylformamid, *N,N*-Dimethylacetamid oder *N*-Methyl-2-pyrrolidinon gerührt. Bei einer Temperatur von 15 bis 40°C werden 1 bis 2 Äquivalente einer Säure, beispielsweise Schwefelsäure oder Salzsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6 bis 72 h bei einer Temperatur von 20 bis 100°C weitergerührt. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand chromatographisch gereinigt.

10

Chromatographie:

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

15 Für die Hochdruck Chromatographie werden Säulen der Firma Waters (Bezeichnung: XTerra Prep. MS C18, 5 µM, 30\*100 mm oder Symmetrie C18, 5 µm, 19\*100) verwendet.

Nuclear Magnet Resonanz (NMR) Spektroskopie:

Die Messung wird in deuteriertem Dimethylsulfoxid-d<sub>6</sub> durchgeführt. Werden andere Lösungsmittel verwendet sind diese explizit in den Beispielen oder in den Methoden vermerkt. Die Messwerte werden auf einer Delta-Scala in der Einheit ppm angegeben. Als Standard wird Tetramethylsilan verwendet. Die Messung erfolgt auf einem Avance 400 (400MHz-NMR-Spektrometer) von der Firma Bruker Biospin GmbH.

20 Die NMR-Spektren sind rein beschreibend angegeben. Es werden grundsätzlich nur alle sichtbaren Molekül-Signale aufgeführt. Sind Molekül-Signale beispielsweise teilweise

25

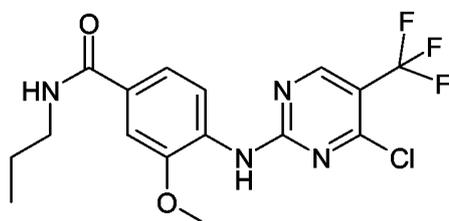
oder vollständig von Fremdsignalen wie beispielsweise Wasser-Signal, DMSO-Signal oder CDC13-Signal verdeckt werden solche nicht genannt.

#### Massenspektroskopie / UV-Spektrometer:

- 5 Diese Daten werden mit Hilfe einer HPLC-MS Anlage (high performance liquid chromatography mit Massendetektor) der Firma Agilent erzeugt.
- Die Anlage ist so aufgebaut, dass anschließend an die Chromatographie (Säule: Zorbax SB-C8, 3,5 µm, 2,1\*50, Fa. Agilent) ein Diodenarray-Detektor (G1315B von Fa. Agilent) und ein Massendetektor (1100 LS-MSD SL; G1946D; Fa. Agilent) in Reihe geschaltet
- 10 sind. Die Anlage wird mit einem Fluß von 0,6 ml/min betrieben. Für einen Trennvorgang wird ein Gradient innerhalb von 3,5 min durchlaufen (Gradient Anfang: 95% Wasser und 5% Acetonitril; Gradient Ende: 5% Wasser und 95% Acetonitril; den beiden Lösungsmitteln wird jeweils 0,1%Ameisensäure beigemischt).

#### 15 Method 1

##### 2-(2-Methoxy-4-propylcarbamoyl-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin



- 5 g (21,9 mmol) 2,4-Dichlor-5-trifluormethyl-pyrimidin werden in 50 ml 1,4-Dioxan gelöst und mit 5,5 g (21,9 mmol) 4-Amino-3-methoxybenzoesäure-propylamid
- 20 Hydrochlorid (Zhuangyu Zhang, et al. 1989, *J Pharm Sci.* **78(10)**:829-32) versetzt. Diesem Reaktionsgemisch werden 7,5 ml (43,8 mmol) Ethyl-diisopropylamin zugesetzt und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 250 ml Ethylacetat verdünnt und zunächst mit 300 ml wässriger 10%-iger KHSO<sub>4</sub>-Lösung, dann mit 300 ml gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit
- 25 MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird ein Gemisch bestehend aus Cyclohexan:Ethylacetat (75:25) verwendet.

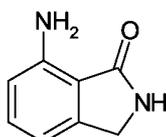
Ausbeute: 2,30 g (5,9 mmol; 27 %)

<sup>1</sup>H-NMR: 0.91 (t, 3H), 1.50 - 1.61 (m, 2H), 3.20 - 3.28 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.73 (s, 1H)

5

### Methode 2

#### 7-Amino-2,3-dihydro-isoindol-1-on



#### a) 7-Nitro-2,3-dihydro-isoindol-1-on

10 1,5 g (5,473 mmol) 2-Brommethyl-6-nitro-benzosäuremethylester werden in 20 ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 15 ml methanolischem Ammoniak (7 mmol/ml) versetzt. Nach 20 h bei 25°C wird mit 100 ml Essigester verdünnt und 3mal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

15 Ausbeute: 960 mg (5,389 mmol, 99 %)

MS-ESI+:  $m/z = 179 [M+H]^+$

#### b) 7-Amino-2,3-dihydro-isoindol-1-on

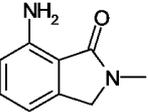
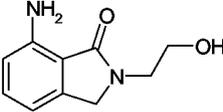
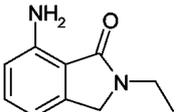
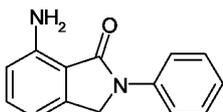
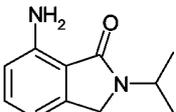
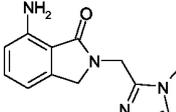
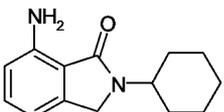
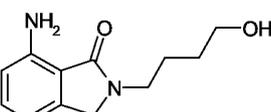
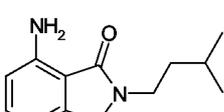
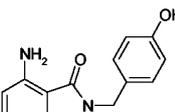
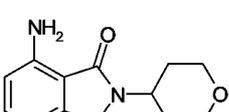
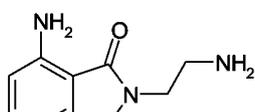
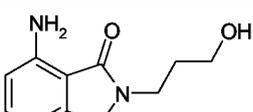
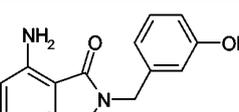
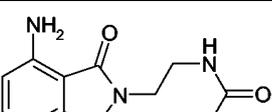
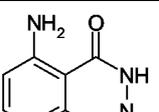
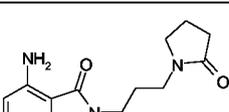
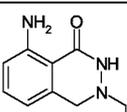
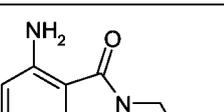
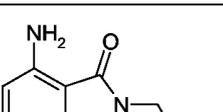
960 mg (5,389 mmol) 7-Nitro-2,3-dihydro-isoindol-1-on werden in 100 ml

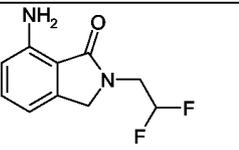
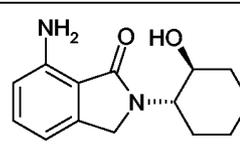
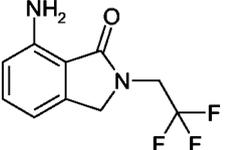
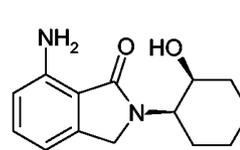
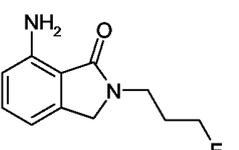
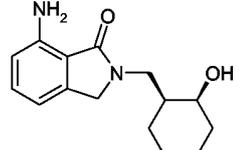
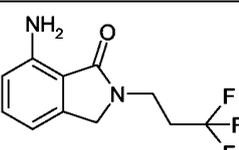
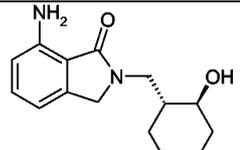
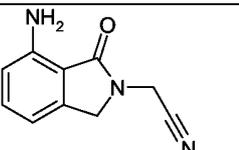
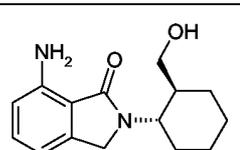
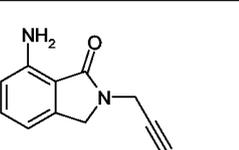
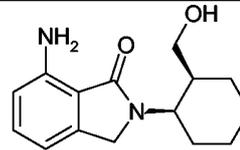
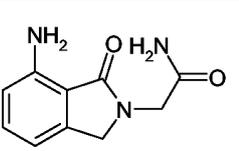
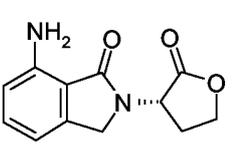
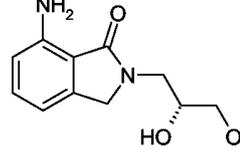
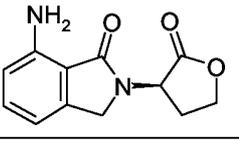
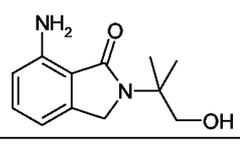
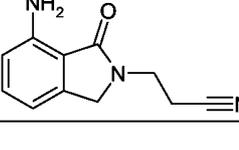
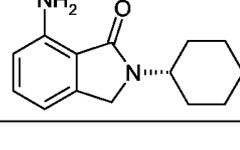
20 Tetrahydrofuran gelöst und mit 100 mg Palladium auf Kohle versetzt. Anschließend wird 20 h bei 25°C und 4 bar Wasserstoffdruck (H<sub>2</sub>-Druck) gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

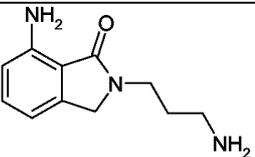
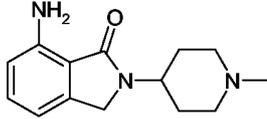
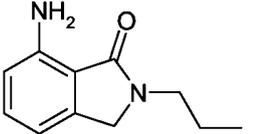
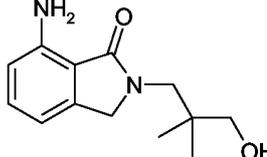
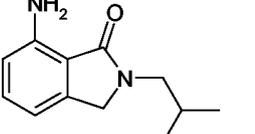
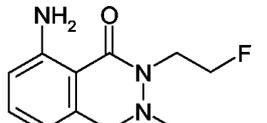
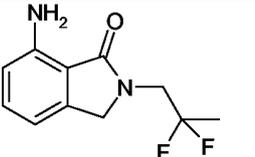
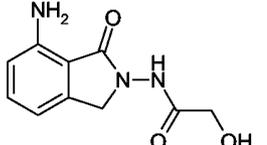
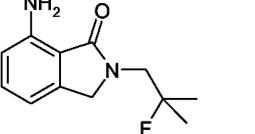
Ausbeute: 734 mg (4,958 mmol, 92 %)

MS-ESI+:  $m/z = 149 [M+H]^+$

25 Analog zu dieser Methode werden folgende 7-Amino-2,3-dihydro-isoindol-1-on Derivate hergestellt. Dabei wird anstelle von Ammoniak ein entsprechendes Amin eingesetzt:

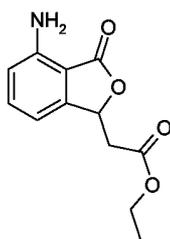
	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	163		193
	177		225
	191		243
	231		221
	219		255
	233		192
	207		255
	234		178
	274		192
	195		211 / 213

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	213		247
	231		247
	209		261
	245		261
	188		261
	187		261
	206		223
	233		223
	233		221
	202		247

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	206		246
	191		235
	205		224
	227		222
	223		

### **Methode 3**

#### **(4-Amino-3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-yl)-essigsäureethylester**



- 5 a) (4-Amino-3-oxo-3*H*-isobenzofuran-1-yliden)-essigsäureethylester  
500 mg (3,1 mmol) 4-Amino-isobenzofuran-1,3-dion und 1,13 g (3,1 mmol) (Ethoxycarbonylmethylen)-triphenylphosphoran werden in 5 ml Tetrahydrofuran (THF) gelöst und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient
- 10 Kieselgel und als Eluent wird ein Gemisch bestehend aus Cyclohexan:Ethylacetat (75:25) verwendet.

Ausbeute: 221 mg (0,95 mmol, 31 %)

MS-ESI+:  $m/z = 234 [M+H]^+$

b) (4-Amino-3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-yl)-essigsäureethylester

120 mg (0,51 mmol) (4-Amino-3-oxo-3*H*-isobenzofuran-1-yliden)-essigsäureethylester

5 werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 50 mg Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 3 h bei 2 bar H<sub>2</sub>-Druck und 25°C hydriert.

Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

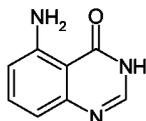
Ausbeute: 116 mg (0,49 mmol, 97 %)

MS (ESI):  $m/z = 236 (M+H)^+$

10 <sup>1</sup>H-NMR: 1.17 (t, 3H), 2.68 – 2.78 (m, 1H), 3.08 – 3.16 (m, 1H), 4.10 (q, 2H),  
5.67 – 5.74 (m, 1H), 6.28 (bs, 2H), 6.61 – 6.70 (m, 2H), 7.30 – 7.38 (m, 1H)

#### Methode 4

##### 5-Amino-3*H*-quinazolin-4-on



a) 2,6-Diaminobenzamid

5 g (25,373 mmol) 2,6-Dinitro-benzonitril wird mit 20 ml einer wässrigen 80%

Schwefelsäure versetzt und 2 h bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Tetrahydrofuran versetzt mit 10% wässriger Natronlauge neutralisiert. Die organische

20 Phase wird abgetrennt, mit weiteren 100 ml Tetrahydrofuran und 200 mg Palladium auf

Kohle versetzt und 20 h bei 8 bar H<sub>2</sub>-Druck und 25°C gerührt. Die Feststoffe werden

abfiltriert. Das Filtrat wird mit 300 ml Essigester versetzt und mit gesättigter

Kaliumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt,

getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch

25 Chromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird

Dichlormethan, dem 7% einer Mischung aus 90% Methanol und 10% gesättigter wässriger

Ammoniak-Lösung zugefügt sind, verwendet.

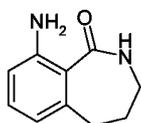
Ausbeute: 900 mg (5,958 mmol; 23 %)

MS (ESI): 152 (M+H)<sup>+</sup>

b) 5-Amino-3*H*-quinazolin-4-on

900 mg (5,958 mmol) 2,6-Diaminobenzamid werden in 3,6 ml *N,N*-Dimethylacetamid gelöst und mit 6,3 ml (57,01 mmol) Trimethylorthoformiat und 792 µl (8,865 mmol) 98% Schwefelsäure versetzt. Nach 16 h bei 25°C wird das Reaktionsgemisch mit 20 ml Methanol aufgenommen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird  
5 erneut in 20 ml Methanol aufgenommen, mit konzentriertem Ammoniak neutralisiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird Dichlormethan, dem 7% einer Mischung aus 90% Methanol und 10% gesättigter wässriger Ammoniak-Lösung  
10 zugefügt sind, verwendet.

Ausbeute: 782 mg (4,852 mmol; 81 %)

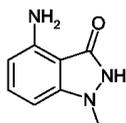
MS (ESI): 162 (M+H)<sup>+</sup>**Methode 5**15 9-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-2-benzazepin-1-on

500 mg (1,825 mmol) 2-Brommethyl-6-nitro-methylbenzoat werden in 2 ml Phosphorigsäuretrimethylester 5 h lang auf 100°C erhitzt. 2-(Dimethylphosphonomethyl)-6-nitromethylbenzoat wird durch Eindampfen im Hochvakuum erhalten und direkt  
20 weiterverwendet. Dabei wird das Rohprodukt in 24 ml Tetrahydrofuran bei -70°C unter N<sub>2</sub> gelöst, 2,7 ml (2,7 mmol) einer 1 M Lithiumhexamethyldisilazid-Lösung in Tetrahydrofuran zugetropft und anschließend 430 mg (2,70 mmol) *tert.*-Butyl-*N*-(2-oxoethyl)-carbammat in 5 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt, mit 5 ml einer 1 M HCl versetzt und mit  
25 Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingedampft und durch Chromatographie auf Kieselgel mit einem Cyclohexan-Ethylacetat-Gemisch im Verhältnis 95:5 bis 75:25 werden 338 mg (1,006 mmol, 55 %) des *E*-/*Z*-Gemisches von 2-(3-*tert.*-Butoxycarbonylamino-prop-1-en-1-yl)-6-nitro-methylbenzoat erhalten. Dieses *E*-/*Z*-Gemisch wird 12 h lang mit 10 ml einer gesättigten methanolischen Kaliumhydroxid-

- Lösung behandelt. Nach Ansäuern mit wässriger 1 M HCl und Extraktion mit Ethylacetat erhält man 302 mg (0,938 mmol, 93%) des *E*-/*Z*-Gemisches von 2-(3-*tert.*-Butoxy-carbonylamino-prop-1-en-1-yl)-6-nitro-methylbenzoesäure. Dazu werden 20 mg Raney-Nickel in 100 ml Methanol zugegeben und bei 5 bar H<sub>2</sub>-Druck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und mit einer 1:1-Mischung aus Trifluoressigsäure und Dichlormethan über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man 133 mg (0,686 mmol, 73%) 2-Amino-6-(3-amino-propyl)-benzoesäure. Die weitere Umsetzung erfolgt durch Lösen in 10 ml THF und 10 ml DCM mit Zugabe von 300 mg (1,570 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*<sup>4</sup>-Ethylcarbodiimid Hydrochlorid sowie 134 µl (0,830 mmol) *N,N*-Diisopropyl-ethylamin und 48 h Rühren bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie mit C18-RP-Kieselgel und einem Laufmittelgemisch aus Acetonitril und Wasser im Verhältnis 5:95 bis 95:5, dem 0,1 % Ameisensäure zugesetzt werden, gereinigt.
- Ausbeute: 28 mg (0,160 mmol, 23 %)
- MS (ESI): m/z = 177 (M+H)<sup>+</sup>

### Methode 6

#### 4-Amino-1-methyl-1,2-dihydro-indazol-3-on



- a) 4-Nitro-1,2-dihydro-indazol-3-on
- 5 g (27,5 mmol) 2-Amino-6-nitro-benzoesäure werden mit 22,2 ml (225,3 mmol) konzentrierter HCl und 45 ml (30,0 mmol) 5 %igen wässrigen Natriumnitrit-Lösung versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Suspension mit 150 ml dest. H<sub>2</sub>O verdünnt und in 350 ml destilliertes Wasser getropft, welches mit Schwefeldioxid gesättigt ist. Durch das Reaktionsgemisch wird weitere 30 min Schwefeldioxid geleitet. Danach wird das Reaktionsgemisch 30 min unter Rückfluß erhitzt und anschließend lässt man langsam auf 20°C abkühlen. Der dabei entstehende Niederschlag wird abfiltriert.
- Ausbeute: 1,7 g (9,5 mmol, 35 %)

MS (ESI):  $m/z = 180 (M+H)^+$

b) 1-Methyl-4-nitro-1,2-dihydro-indazol-3-on

306 mg (1,7 mmol) 4-Nitro-1,2-dihydro-indazol-3-on werden in 1 ml *N,N*-Dimethyl-

- 5 Ethyl-diisopropylamid versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 40 ml einer wässrigen 1 N Salzsäure versetzt und 2mal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Danach wird die organische Phase mit  $MgSO_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient durchlaufen, der am
- 10 Startpunkt aus 95% Wasser und 5% Acetonitril und am Endpunkt aus 5% Wasser und 95% Acetonitril besteht.

Ausbeute: 144 mg (0,7 mmol, 44 %)

MS (ESI):  $m/z = 194 (M+H)^+$

$^1H$ -NMR: 3.90 (s, 3H), 7.47–7.52 (m, 1H), 7.68–7.73 (m, 1H), 7.88–7.93 (m, 1H),

15 10.53 (s, 1H)

c) 4-Amino-1-methyl-1,2-dihydro-indazol-3-on

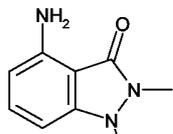
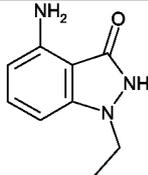
140 mg (0,7 mmol) 1-Methyl-4-nitro-1,2-dihydro-indazol-3-on werden in 6 ml Ethanol suspendiert und mit 600 mg (4,4 eq, 2,9 mmol) Natriumdithionit, gelöst in 2 ml destilliertem Wasser, versetzt und 15 min bei 25 °C gerührt. Anschließend wird das

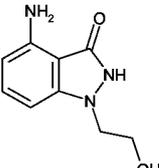
- 20 Reaktionsgemisch mit destilliertem Wasser versetzt und 2mal mit Ethylacetat extrahiert. Danach wird die organische Phase mit  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

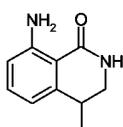
Ausbeute: 33 mg (0,2 mmol, 28 %)

MS (ESI):  $m/z = 164 (M+H)^+$

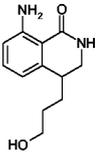
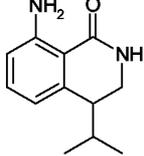
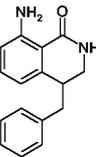
- 25 Analog zu dieser Methode wird 4-Amino-1,2-dihydro-indazol-3-on sowie folgende Verbindungen hergestellt.

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	178		178

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	194		

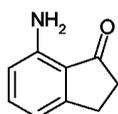
**Method 7****8-Amino-4-methyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on**

- 5 a) 2-(Cyanomethyl-2-methyl)-6-nitro-benzoesäuremethylester  
400 mg (1,8 mmol) 2-Cyanomethyl-6-nitro-benzoesäuremethylester werden in 13 ml THF gelöst, mit 114 µl (1,8 mmol) Methyljodid versetzt und unter Stickstoffatmosphäre auf -20 °C abgekühlt. Anschließend werden bei dieser Temperatur 250 mg (2,2 mmol) Kalium-*tert*-Butylat zugegeben. Nach 1 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das
- 10 Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient durchlaufen, der am Startpunkt aus 95% Wasser und 5% Acetonitril und am Endpunkt aus 5% Wasser und 95% Acetonitril besteht.  
Ausbeute: 289 mg (1,2 mmol, 68 %)  
MS (ESI): 233 (M-H)<sup>-</sup>
- 15 b) 8-Amino-4-methyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  
400 mg (1,8 mmol) 2-(Cyanomethyl-2-methyl)-6-nitro-benzoesäuremethylester werden in 13 ml Methanol gelöst und mit 50 mg Raney-Nickel versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 16 h bei 4 bar H<sub>2</sub>-Druck und 25 °C hydriert. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.
- 20 Ausbeute: 170 mg (0,8 mmol, 46 %)  
MS (ESI): 177 (M+H)<sup>+</sup>  
Analog zu dieser Methode werden 8-Amino-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on und 8-Amino-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on sowie folgende Verbindungen hergestellt hergestellt.

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	221		205
	253		

### **Methode 8**

#### **7-Amino-indan-1-on**



- 5 a) Indan-4-ylamin
- 24 ml (349 mmol) 65 %ige Salpetersäure werden auf 0-5°C abgekühlt. Dazu werden langsam unter Eiskühlung 28 ml (518,5 mmol) konzentrierte Schwefelsäure getropft. Diese Lösung wird auf 5°C abgekühlt und langsam unter starkem Rühren und weiterer Eiskühlung auf 30 ml (232 mmol) 0-5°C abgekühltes Indan getropft. Das
- 10 Reaktionsgemisch wird 30 min bei 0-5°C gerührt, und dann über 1 h unter Rühren auf 25°C erwärmt. Anschließend wird die Lösung in 150 ml Eis/Wasser getropft und 30 min nachgerührt. Die wässrige Phase wird 3mal mit je 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 150 ml destilliertem Wasser gewaschen.
- 15 Danach wird die organische Phase mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in 250 ml Methanol gelöst und mit 4,5 g Raney-Nickel versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 16 h bei 3 bar H<sub>2</sub>-Druck und 25° C hydriert. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient
- 20 Kieselgel und als Eluent wird ein Gemisch bestehend aus Cyclohexan:Ethylacetat (75:25) verwendet.

Ausbeute: 3,81 g (28,6 mmol, 12 %)  
MS (ESI): 134 (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR: 1.90–2.00 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.33–6.38 (m, 1H), 6.39–6.45 (m, 1H), 6.76–6.83 (m, 1H)

5 b) *N*-Indan-4-yl-acetamid

226 mg (1,7 mmol) Indan-4-ylamin werden mit 5 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Die Suspension wird 16 h bei 70 °C gerührt. Die dabei entstehende Lösung wird in 40 ml destilliertes Wasser eingerührt, mit Natriumcarbonat auf pH 7 eingestellt und 3mal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert. Danach wird die organische Phase mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das  
10 Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird ein Gemisch bestehend aus Cyclohexan:Ethylacetat (70:30) verwendet.

Ausbeute: 152 mg (0,9 mmol, 51 %)  
MS (ESI): 176 (M+H)<sup>+</sup>  
15 <sup>1</sup>H-NMR: 1.93–2.03 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 6.94–7.01 (m, 1H), 7.02–7.10 (m, 1H), 7.36–7.44 (m, 1H), 9.25 (s, 1H)

c) *N*-(3-Oxo-indan-4-yl)-acetamid

147 mg (0,84 mmol) *N*-Indan-4-yl-acetamid werden in 10 ml Aceton gelöst und mit 770 µl einer 15%igen wässrigen Magnesiumsulfat-Lösung versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C  
20 abgekühlt und portionsweise mit 397 mg (2,490 mmol) Kaliumpermanganat versetzt. Nach 2 h wird mit 50 ml Wasser verdünnt, und 3mal mit je 20 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird ein Gemisch bestehend aus Cyclohexan:Ethylacetat (85:15)  
25 verwendet.

Ausbeute: 95 mg (0,500 mmol, 60%)  
MS (ESI): 190 (M+H)<sup>+</sup>

d) 7-Amino-indan-1-on

500 mg (2,6 mmol) *N*-(3-Oxo-indan-4-yl)-acetamid werden in 5 ml Ethanol gelöst, mit  
30 5 ml 18%iger Salzsäure versetzt und 3 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in 100 ml destilliertes Wasser eingerührt, mit Natriumcarbonat auf pH 7

eingestellt und 3mal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert. Danach wird die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

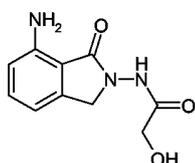
Ausbeute: 388 mg (2,6 mmol, 100 %)

Analog zu dieser Methode wird 8-Amino-3,4-dihydro-2*H*-naphthalen-1-on hergestellt.

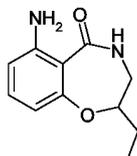
- 5 Dabei geht man anstelle von Indan von 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin aus.

### **Methode 9**

#### *N*-(7-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-acetamid



- 10 a) 2-Benzyloxy-*N*-(7-nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-acetamid  
870 mg (4,5 mmol) 2-Amino-7-nitro-2,3-dihydro-isoindol-1-on (Herstellung analog Methode 2) werden in 82 ml Dichlormethan und 64 ml THF gelöst. Die Lösung wird mit 2,8 ml (3,3 eq, 20 mmol) Benzyloxyacetylchlorid, 4,8 ml (28,0 mmol) *N*-Ethyl-diisopropylamin und 10 mg *N,N*-Dimethylaminopyridin versetzt und 3 h bei 25°C gerührt.
- 15 Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml wässriger 0,1 N Salzsäure versetzt und 3mal mit je 50 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird ein Gemisch bestehend aus Dichlormethan:Methanol (95:5) verwendet.
- 20 Ausbeute: 910 mg (2,7 mmol, 59 %)
- b) *N*-(7-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-acetamid  
790 mg (2,3 mmol) 2-Benzyloxy-*N*-(7-nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-acetamid werden in 100 ml Methanol gelöst und mit 80 mg Palladiumhydroxid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 48 h bei 4 bar H<sub>2</sub>-Druck und 25°C hydriert. Danach wird der
- 25 Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird ein Gemisch bestehend aus Dichlormethan:Methanol (90:10) verwendet.
- Ausbeute: 210 mg (0,1 mmol, 41 %)
- MS (ESI): 222 (M+H)<sup>+</sup>

**Methode 10****6-Amino-2-ethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-on****a) 2-Amino-6-(1-aminomethyl-propoxy)-benzonitril**

- 5 2,01 g (22 mmol) 1-Amino-2-butanol werden in 6,5 ml 1,4-Dioxan gelöst, mit 880 mg (7,8 mmol) Natriumhydrid versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Diesem Reaktionsgemisch werden 2 g (14,7 mmol) 2-Amino-6-fluorbenzonitril beigelegt und 24 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als
- 10 Eluent wird Dichlormethan, dem 5% einer Mischung aus 90% Methanol und 10% gesättigter wässriger Ammoniak-Lösung zugefügt sind, verwendet.

Ausbeute: 1,15 g (5,6 mmol, 38 %)

MS (ESI): 206 (M+H)<sup>+</sup>

**b) 2-Amino-6-(1-aminomethyl-propoxy)-benzoesäure**

- 15 1,15 g (5,6 mmol) 2-Amino-6-(1-aminomethyl-propoxy)-benzonitril werden in 10 ml 20%iger ethanolischer KOH gelöst und 24 h bei 80°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird Dichlormethan, dem 12% einer Mischung aus 90% Methanol und 10% gesättigter wässriger Ammoniak-Lösung zugefügt
- 20 sind, verwendet.

Ausbeute: 262 mg (1,2 mmol, 21 %)

MS (ESI): 225 (M+H)<sup>+</sup>

**c) 6-Amino-2-ethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-on**

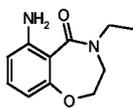
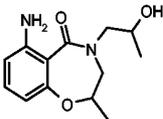
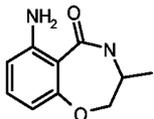
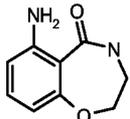
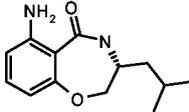
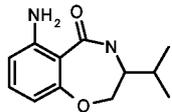
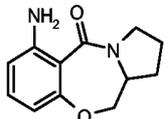
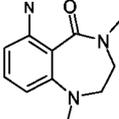
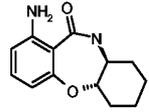
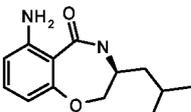
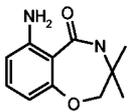
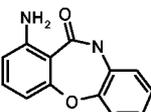
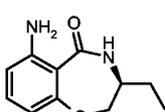
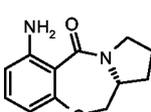
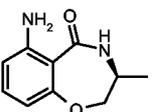
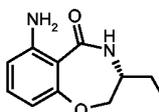
- 262 mg (1,2 mmol) 2-Amino-6-(1-aminomethyl-propoxy)-benzoesäure werden in 26 ml
- 25 THF gelöst, mit 680 mg (3,5 mmol) 1-(3-Dimethyl-aminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid und 0,6 ml (3,5 mmol) Diisopropyl-ethylamin versetzt und 3 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird

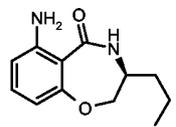
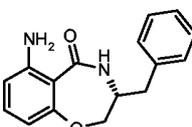
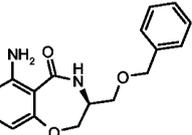
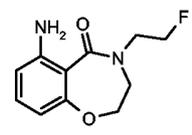
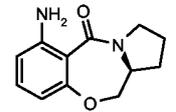
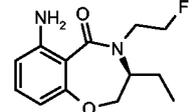
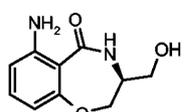
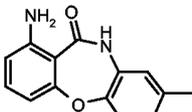
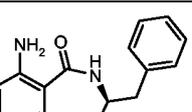
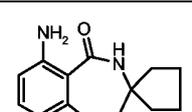
Dichlormethan, dem 4% einer Mischung aus 90% Methanol und 10% gesättigter wässriger Ammoniak-Lösung zugefügt sind, verwendet.

Ausbeute: 50 mg (0,2 mmol, 21 %)

MS (ESI): 207 (M+H)<sup>+</sup>

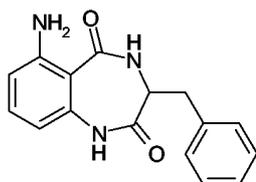
- 5 Analog zu dieser Methode werden folgende Verbindungen hergestellt. Dabei ersetzt man 1-Amino-2-butanol durch einen entsprechenden Aminoalkohol oder durch ein entsprechendes 1,2-Diaminoethylen.

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	207		251
	193		179
	235		221
	219		206
	233		235
	207		227
	207		219
	193		207

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	221		269
	299		225
	219		253
	209		241
	269		233

### **Method 11**

#### **6-Amino-3-benzyl-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion**



- 5 a) 2-(2-Amino-6-nitro-benzoylamino)-3-phenyl-propionsäuremethylester  
 1,18 g (6,5 mmol) 2-Amino-6-nitrobenzoesäure, 1,0 g (4,6 mmol) D,L-Phenylalanin-  
 methylester Hydrochlorid, 4,05 ml (23,2 mmol) *N*-Ethyldiisopropylamin werden mit  
 2,5 ml Tetrahydrofuran versetzt. Diesem Reaktionsgemisch werden 1,71 g (5,1 mmol)  
*O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluorborat zugesetzt und 12 h  
 10 bei 50°C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das  
 Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als  
 Eluent wird ein Gemisch bestehend aus Cyclohexan:Ethylacetat (50:50) verwendet.  
 Ausbeute: 1,04 g (3,03 mmol, 65 %)

MS (ESI): 344 (M+H)<sup>+</sup>

b) 2-(2-Amino-6-nitro-benzoylamino)-3-phenyl-propionsäure

1,04 g (3,03 mmol) 2-(2-Amino-6-nitro-benzoylamino)-3-phenyl-propionsäuremethylester werden in 3 ml 20% iger ethanolischer KOH gelöst und 1,5 h bei 50°C gerührt.

- 5 Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird Dichlormethan, dem 15% einer Mischung aus 90% Methanol und 10% gesättigter wässriger Ammoniak-Lösung zugefügt sind, verwendet.

Ausbeute: 636 mg (1,9 mmol, 64 %)

10 MS(ESI): 329 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR: 2.86 – 2.94 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.22 – 3.29 (m, 1H), 4.30 – 4.38 (m, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.89 – 6.96 (m, 1H), 6.97 – 7.02 (m, 1H), 7.12 – 7.21 (m, 2H), 7.21 – 7.27 (m, 2H), 7.28 – 7.35 (m, 2H), 8.33 – 8.43 (m, 1H)

c) 2-(2,6-Diamino-benzoylamino)-3-phenyl-propionsäure

- 15 410 mg (1,25 mmol) 2-(2-Amino-6-nitro-benzoylamino)-3-phenyl-propionsäure werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 40 mg Palladium auf Kohle (10% Pd) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 9 h bei 5 bar H<sub>2</sub>-Druck und 25°C hydriert. Danach wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein
- 20 Gradient durchlaufen der am Startpunkt aus 95% Wasser und 5% Acetonitril und am Endpunkt aus 5% Wasser und 95% Acetonitril besteht.

Ausbeute: 88 mg (0,29 mmol, 24 %)

MS (ESI): 300 (M+H)<sup>+</sup>

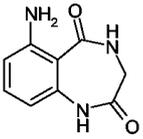
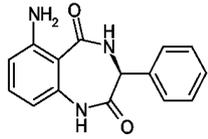
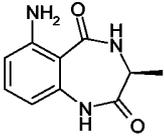
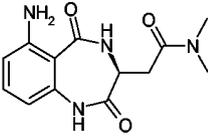
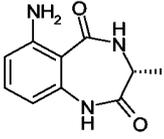
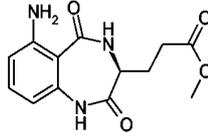
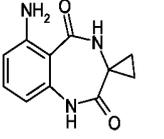
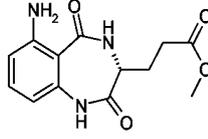
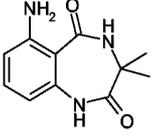
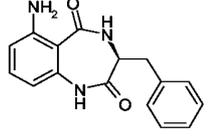
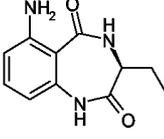
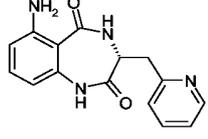
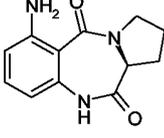
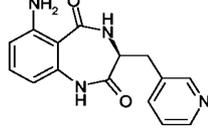
d) 6-Amino-3-benzyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dion

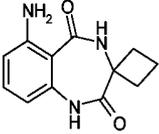
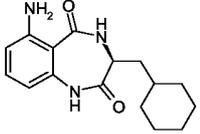
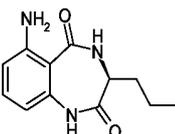
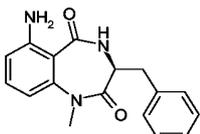
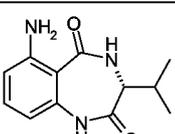
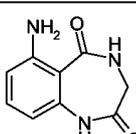
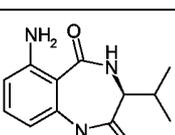
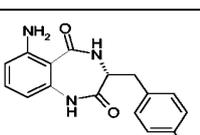
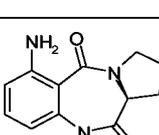
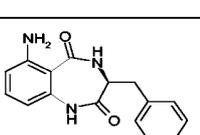
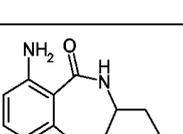
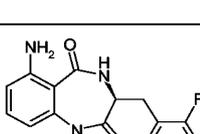
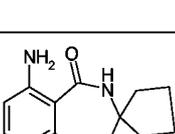
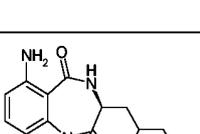
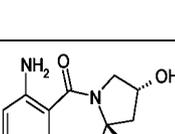
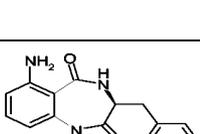
- 25 88 mg (0,3 mmol) 2-(2,6-Diamino-benzoylamino)-3-phenyl-propionsäure werden in 2 ml THF gelöst, mit 143 mg (0,9 mmol) 1-(3-Dimethyl-aminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid und 103 µl (0,6 mmol) Diisopropyl-ethylamin versetzt und 17 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird
- 30 Dichlormethan, dem 5% einer Mischung aus 90% Methanol und 10% gesättigter wässriger Ammoniak-Lösung zugefügt sind, verwendet.

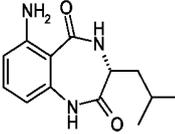
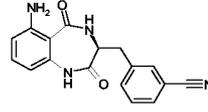
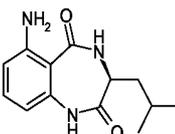
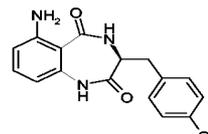
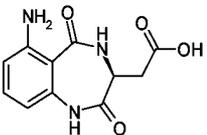
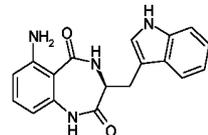
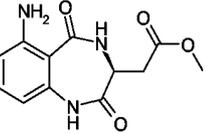
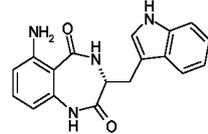
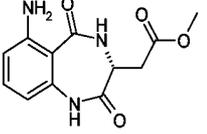
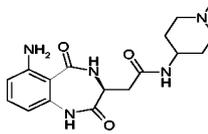
Ausbeute: 22 mg (0,08 mmol, 27 %)

MS (ESI): 282 (M+H)<sup>+</sup>

Analog zu Methode 11 werden folgende Verbindungen hergestellt.

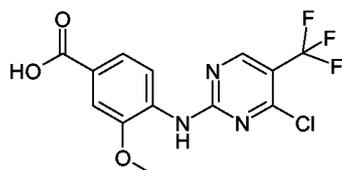
	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	192		268
	206		277
	206		278
	218		278
	220		282
	220		283
	232		283

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	232		288
	234		296
	234		192
	234		298
	246		298
	246		300
	246		300
	248		300

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	248		307
	248		316 / 318
	250		321
	265		321
	265		346

### Method 12

#### 2-(4-Carboxy-2-methoxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin



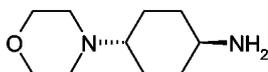
- 5 7,36 g (44 mmol) 4-Amino-3-methoxybenzoesäure werden in 80 ml einer wässrigen Phosphatpuffer-Lösung (pH 6,3) suspendiert und mit 9,5 g (44 mmol) 2,4-Dichlor-5-trifluor-methyl-pyrimidin, welches in 240 ml 1,4-Dioxan gelöst ist, versetzt. Nach 4 h bei 100°C wird das Reaktionsgemisch bei 0 °C zur Auskristallisation gebracht. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat wird mit 150 ml Ethylacetat versetzt und 2mal mit
- 10 je 200 ml einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die

organische Phase wird mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in 10 ml n-Hexan suspendiert und unter Rückfluss erhitzt. Der Niederschlag wird abfiltriert, in 48 ml einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung suspendiert und 1 h bei  $65^\circ\text{C}$  erhitzt. Anschließend wird die Lösung bei  
 5  $0^\circ\text{C}$  zur Auskristallisation gebracht. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat wird mit 1 N wässriger Salzsäure angesäuert und mit 100 ml Essigester versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 330 mg (0,95 mmol, 2 %)  
 10 MS (ESI): 348 (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR: 1.55 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 7.61 – 7.64 (m, 1H), 7.79 – 7.85 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.59 – 8.63 (m, 1H), 8.66 (s, 1H)

### **Methode 13**

15 4-(4-Amino-cyclohexyl)-morpholin



a) Dibenzyl-(4-morpholino-4-yl-cyclohexyl)-amin  
 3,9 g (30 mmol) 4-Dibenzylamino-cyclohexanon werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und mit 3,9 g (45 mmol) Morpholin und 9,5 g (45 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid 12 h  
 20 bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser und Kaliumcarbonat versetzt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird Essigester, dem 10% einer Mischung aus 90% Methanol und 10% gesättigter wässriger Ammoniak-Lösung zugefügt sind,  
 25 verwendet. Die geeigneten Fraktionen werden im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 6,6 g (18 mmol, 60%) cis-Isomer  
 2 g (5,4 mmol, 18%) trans-Isomer.

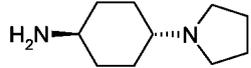
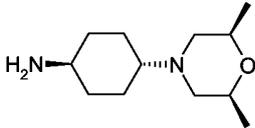
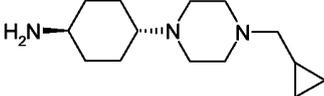
b) trans-4-Morpholino-4-yl-cyclohexylamin  
 7,2 g (16,4 mmol) trans-Dibenzyl-4-morpholino-cyclohexylamin wurden in 100 ml  
 30 Methanol gelöst und an 1,4 g Palladium auf Kohle (10%Pd) bei  $30\text{--}50^\circ\text{C}$  hydriert. Das

Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand aus Ethanol und konzentrierter Salzsäure kristallisiert.

Ausbeute: 3,9 g (15,2 mmol, 93%)

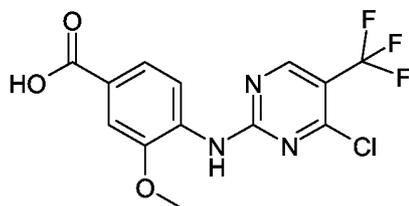
Schmelzpunkt: 312°C

5 Analog zu Methode 13 werden folgende Verbindungen hergestellt:

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	169		213
	211		238

#### **Methode 14**

##### 2-(4-Carboxy-2-methoxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin



- 10 a) 2-(4-Benzyloxycarbonyl -2-methoxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin  
2 g (9,217 mmol) 2,4-Dichlor-5-trifluormethylpyrimidin werden in 4 ml Dioxan gelöst und mit 6,01 g (18,430 mmol) Cäsiumcarbonat und 2,16 g (7,363 mmol) 4-Amino-3-methoxybenzoesäurebenzylester (WO 9825901) versetzt. Diese Suspension rührt man 30 h bei 100 °C. Die Suspension wird mit je 50 ml Dichlormethan und Methanol versetzt und
- 15 von den unlöslichen Bestandteilen abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird ein Gemisch bestehen aus 85% Cyclohexan und 15% Ethylacetat verwendet.

Ausbeute: 1,03 g (2,360 mmol; 26 %)

20 UV max: 320 nm

MS (ESI): 438 / 440 (M+H)<sup>+</sup> Cl-Verteilung

436 / 438 (M -H)<sup>-</sup> Cl-Verteilung

b) 2-(4-Carboxy-2-methoxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin

1 g (2,284 mmol) 2-(4-Benzylloxycarbonyl -2-methoxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin werden in 50 ml THF gelöst und mit 100 mg Palladiumhydroxid  
5 versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei Raumtemperatur und 4 bar Wasserstoffdruck gerührt. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 0,76 g (2,192 mmol; 96 %)

UV max: 288 nm

10 MS (ESI): 346 / 348 (M -H)<sup>-</sup> Cl-Verteilung

Analog zu diesem Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

2-(4-Carboxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin

MS (ESI): 316 / 318 (M -H)<sup>-</sup> Cl-Verteilung

2-[4-(4-Benzylloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-4-chlor-5-trifluormethyl-  
15 pyrimidin

MS (ESI): 492/494 (M +H)<sup>+</sup> Cl-Verteilung

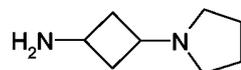
2-[4-(4-Benzylloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-2-methoxy-phenylamino]-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin

MS (ESI): 522/524 (M +H)<sup>+</sup> Cl-Verteilung

20

### Method 15

#### 3-Pyrrolidin-1-yl-cyclobutylamin



a) (3-Benzylloxy-cyclobutyl)-carbaminsäure *tert*-butylester

25 9,28 g (45 mmol) 3-Benzylloxy-cyclobutancarbonsäure (Org. Lett. 6(11), 1853-1856, 2004) werden in 80 ml trockenem *tert*-Butanol suspendiert und mit 5,1 g (50 mmol) Triethylamin sowie mit 13,8 g (50 mmol) Phosphorsäurediphenylesterazid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 20 h unter Rückflussbedingungen gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die  
30 organische Phase wird 3mal mit 2 N Natronlauge gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet

und das Dichlormethan im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in Acetonitril umkristallisiert (1g Rohprodukt:5 ml Acetonitril).

Ausbeute: 5,98 g (22 mmol; 48 %)

MS (ESI): 178 (M +H -*boc*)<sup>+</sup> Boc-Abspaltung in Massendetektor

5 b) (3-Hydroxy-cyclobutyl)-carbaminsäure *tert*-butylester

2,77 g (10 mmol) (3-Benzoyloxy-cyclobutyl)-carbaminsäure *tert*-butylester werden in 100 ml Methanol suspendiert und mit 200 mg Palladiumhydroxid versetzt. Die

Reaktionsmischung wird 5 h bei 45°C und 45 bar H<sub>2</sub>-Druck gerührt. Anschließend wird

vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird

10 in Chloroform aufgenommen und 3mal mit wässriger Natriumhydrogencarbonat Lösung

gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das

Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 1,53 g (8,2 mmol; 82 %)

MS (ESI): 188 (M +H)<sup>+</sup>

15 c) (3-Tosyl-cyclobutyl)-carbaminsäure *tert*-butylester

18,7 g (100 mmol) (3-Hydroxy-cyclobutyl)-carbaminsäure *tert*-butylester und 12,1 g (120 mmol) Triethylamin werden in 500 ml Chloroform vorgelegt. Unter Rühren tropft man zu

dieser Lösung bei 0 °C 20,5 g (105 mmol) Tosylchlorid, welches in 150 ml Chloroform gelöst ist, zu. Anschließend lässt man auf Raumtemperatur kommen und rührt 2 h nach.

20 Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser, mit verdünnter Salzsäure, mit

Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 28,30 g (83 mmol; 83 %)

MS (ESI): 342 (M +H)<sup>+</sup>

25 d) (3-Pyrrolidin-cyclobutyl)-carbaminsäure *tert*-butylester

34,1 g (100 mmol) (3-Tosyl-cyclobutyl)-carbaminsäure *tert*-butylester werden in 750 ml Pyrrolidin gelöst, und mit einer katalytischen Menge DMAP versetzt. Die

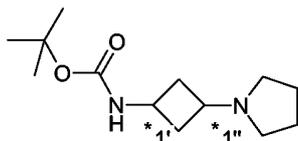
Reaktionsmischung wird 20 h unter Rückflussbedingungen gerührt. Das Pyrrolidin wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in 500 ml Essigester aufgenommen und 2mal mit

30 gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit

Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt

besteht – wie in allen analogen Umsetzungen – aus einem Gemisch von 2 isomeren Verbindungen welche säulenchromatographisch getrennt werden. Als stationäre Phase dient Kieselgel und als Eluent wird Dichlormethan, dem 9% einer Mischung aus 90% Methanol und 10% gesättigter wässriger Ammoniak-Lösung zugefügt sind, verwendet.

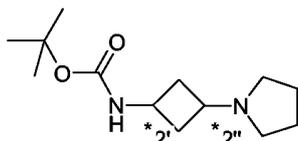
5 Jene Substanzen die als erstes eluieren werden wie folgt bezeichnet:



Ausbeute Produkt A: 1 g (4,17 mmol; 4 %)

RF-Wert (Kieselgel; Dichlormethan:Methanol:konz. wässriger Ammoniak = 90:9:1)= 0,62

Jene Substanzen die als zweites eluieren werden wie folgt bezeichnet:

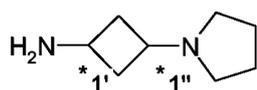


10

Ausbeute Produkt C: 2,00 g (8,33 mmol; 8 %)

RF-Wert (Kieselgel; Dichlormethan:Methanol:konz. wässriger Ammoniak = 90:9:1)= 0,53

e) (\*1', \*1'')-3-Pyrrolidin-1-yl-cyclobutylamin

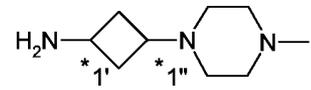
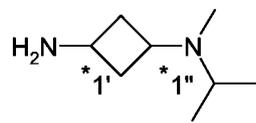
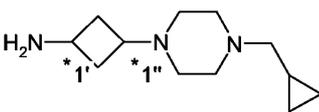
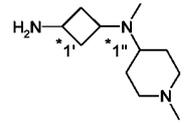
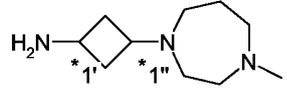
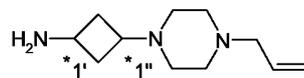
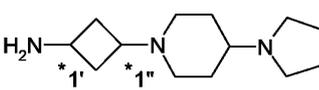
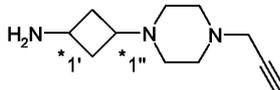
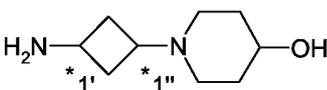
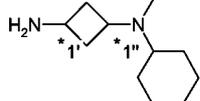
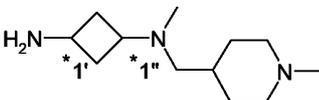


15 1 g (4,17 mmol) (3-Pyrrolidin-cyclobutyl)-carbaminsäure *tert*-butylester (Produkt A aus Vorstufe) werden in 20 ml einer 2 N wässrigen Salzsäurelösung 2 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethanol umkristallisiert.

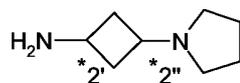
Ausbeute: 0,43 g (2,786 mmol; 67 %)

20 MS (ESI): 141 (M +H)<sup>+</sup>

Analog zu diesem Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

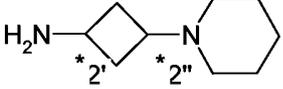
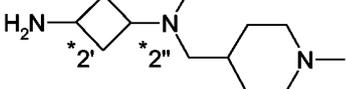
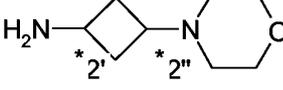
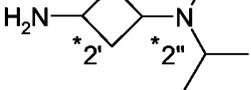
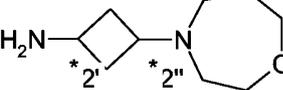
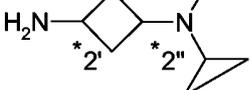
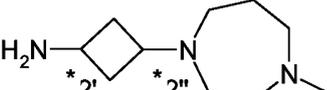
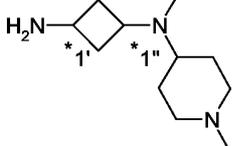
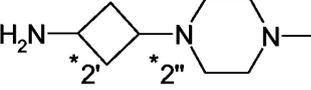
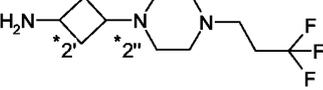
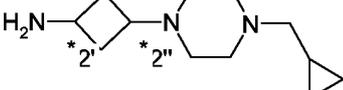
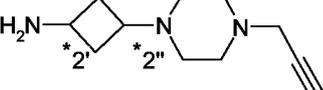
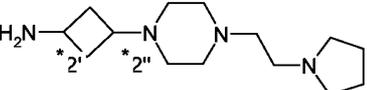
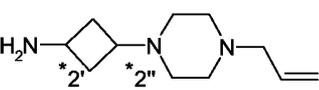
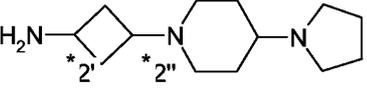
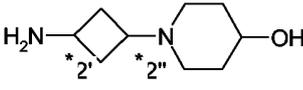
	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	170		143
	210		198
	184		196
	224		194
	171		183
	212		

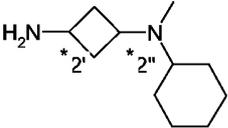
(\*2', \*2'')-3-Pyrrolidin-1-yl-cyclobutylamin



- 5 1 g (4,17 mmol) (3-Pyrrolidin-cyclobutyl)-carbaminsäure *tert*-butylester (Produkt C aus Vorstufe) werden in 20 ml einer 2 N wässrigen Salzsäurelösung 2 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethanol umkristallisiert.
- Ausbeute: 0,43 g (3,09 mmol; 74 %)
- 10 MS (ESI): 141 (M + H)<sup>+</sup>

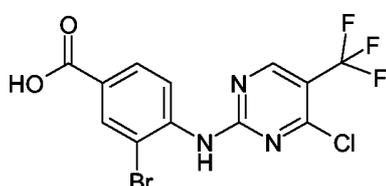
Analog zu diesem Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	155		212
	157		143
	171		141
	184		198
	170		251
	210		194
	253		196
	224		171

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	183		

### Method 16

#### 2-(4-Carboxy-2-brom-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin



- 5 1 g (3,15 mmol) 2-(4-Carboxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin werden in 5 ml DMF gelöst und portionsweise mit 3,36 g (18,89 mmol) *N*-Bromsuccinimid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient durchlaufen der am
- 10 Startpunkt aus 95% Wasser und 5% Acetonitril und am Endpunkt aus 2% Wasser und 98% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem Acetonitril sind jeweils 0,1% Ameisensäure beigemischt.

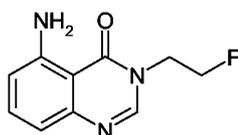
Ausbeute: 0,57 g (1,44 mmol; 46 %)

MS (ESI): 396 / 398 (M -H)<sup>+</sup> Cl/Br-Verteilung

15

### Method 17

#### 5-Amino-3-(2-fluor-ethyl)-3H-quinazolin-4-on



- 500 mg (3,102 mmol) 5-Amino-3H-quinazolin-4-on werden mit 2 ml (15,596 mmol) 1-
- 20 Brom-2-fluorethan versetzt. Dazu gibt man 125 mg (3,125 mmol) Natriumhydrid und rührt 5 Tage bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit 100 ml Essigester verdünnt und mit 100 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrige

Phase wird mit 50 ml 1 N Natronlauge versetzt und 5mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient durchlaufen der am Startpunkt aus 95% Wasser und 5% Acetonitril und am Endpunkt aus 5% Wasser und 95% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem Acetonitril sind jeweils 0,1% Ameisensäure beigemischt.

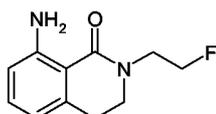
Ausbeute: 67 mg (0,323 mmol; 10 %)

MS (ESI): 208 (M+H)<sup>+</sup>

10

### **Methode 18**

#### **8-Amino-2-(2-fluor-ethyl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on**



#### a) 8-Dibenzylamino-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on

15 1,466 g (9,039 mmol) 8-Amino-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on werden in 15 ml DMF gelöst und mit 3,226 g (23,340 mmol) Kaliumcarbonat und mit 3,808 ml (31,420 mmol) Benzylbromid versetzt. Diese Reaktionsmischung wird 16 h bei 50°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Essigester verdünnt und mit Natriumhydrogencarbonat Lösung extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel im  
20 Vakuum entfernt.

Ausbeute: 1,670 g (4,877 mmol; 54 %)

MS (ESI): 343 (M+H)<sup>+</sup>

#### b) 8-Dibenzylamino-2-(2-fluoro-ethyl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on

1,06 g (3,095 mmol) 8-Dibenzylamino-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on werden mit 1,5  
25 ml (12 mmol) 1-Brom-2-fluor-ethan versetzt und bei Raumtemperatur portionsweise über einen Zeitraum von 30 h mit 780 mg (19,50 mmol) Natriumhydrid versetzt. Die Reaktionsmischung wird mit Essigester verdünnt und mit Natriumhydrogencarbonat Lösung extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Als

Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird Dichlormethan, dem 5% einer Mischung aus 90% Methanol und 10% gesättigter wässriger Ammoniak-Lösung zugefügt sind, verwendet.

Ausbeute: 0,83 g (2,136 mmol; 69 %)

5 MS (ESI): 389 (M+H)<sup>+</sup>

c) 8-Amino-2-(2-fluoro-ethyl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

830 mg (2,136 mmol) 8-Dibenzylamino-2-(2-fluor-ethyl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 80 mg Palladiumhydroxid versetzt. Die

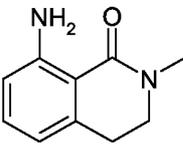
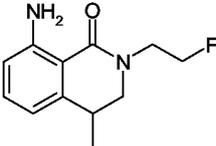
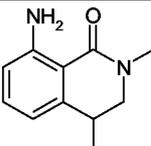
Reaktionsmischung wird 48 h bei Raumtemperatur und 4,5 bar H<sub>2</sub>-Druck gerührt.

10 Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 0,403 g (1,935 mmol; 91 %)

MS (ESI): 209 (M+H)<sup>+</sup>

Analog zu diesem Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	177		223
	191		

15

### **Methode 19**

#### **7-Amino-5*H*-phenanthridin-6-on**



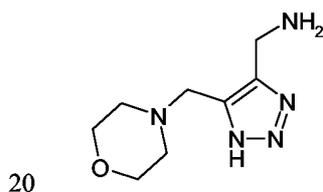
250 mg (1,16 mmol) 2-Chlor-6-nitro-benzoesäuremethylester, 458 mg (1,392 mmol)

20 Cäsiumcarbonat, 211 mg (1,218 mmol) 2-Nitrophenylboronsäure und 18 mg (0,035 mmol)

- Bis(tri-*tert*-butylphosphin)palladium(0) werden unter Argon vorgelegt und mit 0,8 ml Dioxan versetzt. Diese Reaktionsmischung rührt man 48 h bei 80°C. Die Reaktionsmischung wird mit Essigester verdünnt und mit 1 N Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das
- 5 Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient durchlaufen der am Startpunkt aus 95% Wasser und 5% Acetonitril und am Endpunkt aus 5% Wasser und 95% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem Acetonitril sind jeweils 0,1% Ameisensäure beigemischt. Die geeigneten Fraktionen werden gefriergetrocknet. 71 mg des so gewonnenen
- 10 Zwischenprodukts werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 10 mg Palladium auf Kohle versetzt. Die Reaktionsmischung wird 48 h bei Raumtemperatur und 4.5 bar H<sub>2</sub>-Druck gerührt. Zu der Reaktionslösung gibt man 50 ml Dichlormethan, behandelt die Mischung 5 min im Ultraschallbad, und filtriert anschließend den Katalysator ab. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.
- 15 Ausbeute: 46 mg (0,221 mmol; 94 %)  
MS (ESI): 211 (M+H)<sup>+</sup>

### **Methode 20**

#### **C-(5-Morpholin-4-ylmethyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-methylamin**



- 18,021 g (100 mmol) 1-Azido-4-morpholino-2-butin und 19,728 g (100 mmol) Dibenzylamin werden in 100 ml Dioxan gelöst und unter Rühren auf 80 °C erwärmt. Nachdem man 20 h bei dieser Temperatur gerührt hat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als
- 25 Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird Dichlormethan, dem 5% einer Mischung aus 90% Methanol und 10% gesättigter wässriger Ammoniak-Lösung zugefügt sind, verwendet. Die geeigneten Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 480 ml Methanol gelöst und mit 30 ml

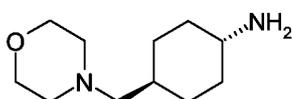
konzentrierter wässriger Salzsäure und 1 g Palladium auf Kohle versetzt. Diese Reaktionsmischung wird 5 h bei 50°C und 50 bar H<sub>2</sub>-Druck gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 8,588 g (28,00 mmol; 28%)

5 MS (ESI): 198 (M+H)<sup>+</sup>

### Method 21

#### 4-Morpholin-4-ylmethyl-cyclohexylamin



10 2,5 g (11 mmol) trans-(4-Formyl-cyclohexyl)-carbaminsäure *tert*-butylester werden in 25 ml Dimethylacetamid gelöst mit 1 ml (11 mmol) Morpholin und 0,7 ml Essigsäure versetzt. Zu dieser Mischung gibt man 2,4 g (11,3 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid, welches in 12,5 ml Dimethylacetamid gelöst ist. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei

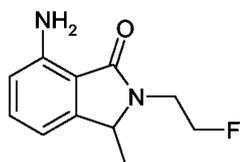
15 Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man die Reaktionsmischung auf 250 ml 10% Kaliumhydrogencarbonat Lösung und extrahiert diese Mischung 3mal mit je 100 ml Essigester. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 20 ml Dichlormethan und 20 ml Trifluoressigsäure aufgenommen und eine 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt.

20 Ausbeute: 4,22 g (9,9 mmol; 90 %) (zweifaches Trifluoressigsäure Salz)

MS (ESI): 199 (M+H)<sup>+</sup>

Analog zu diesem Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		
	157		183
	157		169

**Methode 22****7-Amino-2-(2-fluor-ethyl)-3-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on**

10 g (42,157 mmol) 2-Acetyl-6-nitro-benzoesäuremethylester (J. Org. Chem. (1952), 17,  
 5 164-76), 6,06 g (54,804 mmol) 2-Fluorethylamin und 9,32 ml (54,804 mmol) *N*-  
 Ethyldiisopropylamin werden in 25 ml Toluol suspendiert und 40 h unter  
 Rückflussbedingungen gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 400 ml Methanol  
 verdünnt und mit 2,5 g Palladium auf Kohle versetzt. Anschließend wird 48 h bei  
 Raumtemperatur und 5 bar H<sub>2</sub>-Druck gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und das  
 10 Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen  
 und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet,  
 das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie  
 gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird ein Gemisch bestehend  
 aus Cyclohexan:Ethylacetat (70:30) verwendet.

15 Ausbeute: 3,83 g (18,404 mmol, 43 %)

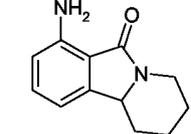
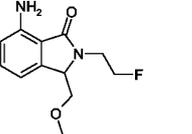
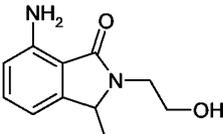
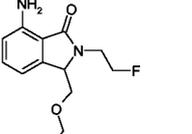
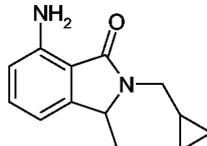
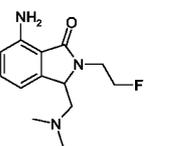
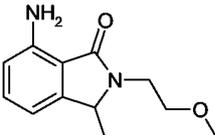
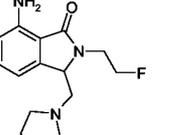
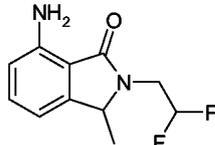
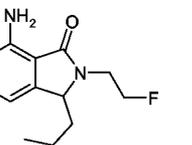
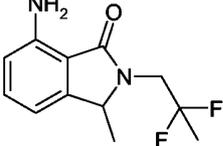
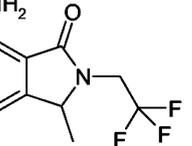
MS (ESI): 209 (M+H)<sup>+</sup>

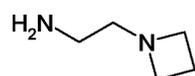
UV max: 318 nm

Analog zu diesem Verfahren unter Verwendung des entsprechenden 6-Nitro-  
 benzoessäuremethylester Derivats werden folgende Verbindungen hergestellt:

20

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	163		223
	177		225

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	203		239
	207		253
	217		252
	221		278
	227		237
	241		245

**Method 23****2-Azetidin-1-yl-ethylamin**

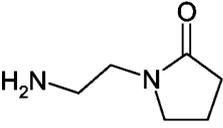
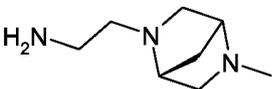
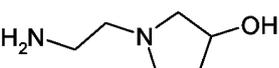
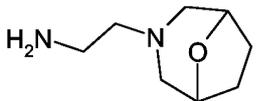
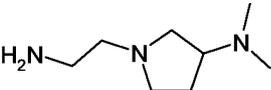
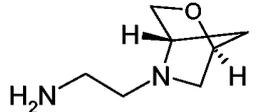
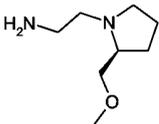
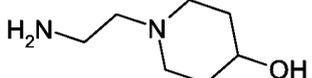
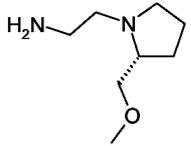
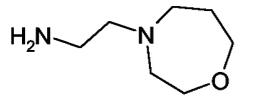
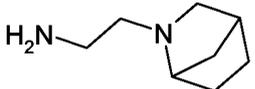
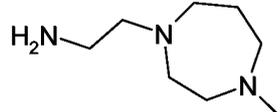
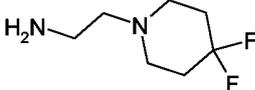
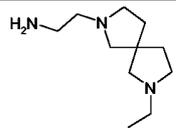
- 5 500 µl (7,49 mmol) Azetidin werden in 15 ml Acetonitril gelöst, mit 4,831 g (34,822 mmol) Kaliumcarbonat und 445 µl (7,038 mmol) Chloracetonitril versetzt. Diese Reaktionsmischung rührt man 20 h bei Raumtemperatur. Zu dieser Reaktionsmischung gibt man 20 ml Diethylether rührt die Suspension 10 min und filtriert von den festen

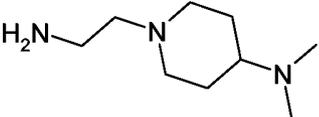
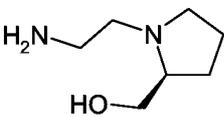
Bestandteilen ab. Das Filtrat wird im Vakuum von den Lösungsmitteln befreit. 463 mg (4,816 mmol) dieses Zwischenprodukts werden in 50 ml 7 N methanolischem Ammoniak gelöst und mit Raney-Nickel versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 60°C und 20 bar H<sub>2</sub>-Druck gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

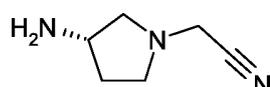
Ausbeute: 365 mg (3,664 mmol, 48 %)

MS (ESI): 101 (M+H)<sup>+</sup>

Analog zu diesem Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	129		156
	131		157
	158		143
	159		145
	159		145
	141		158
	165		198

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	172		145

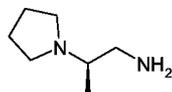
**Method 24**((S)-3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-acetonitrile

- 5 1 g (5,369 mmol) (S)-3-(Boc-amino)-pyrrolidin werden in 20 ml Acetonitril gelöst, mit 4,831 g (34,822 mmol) Kaliumcarbonat und 322 µl (5,101 mmol) Chloracetonitril versetzt. Diese Reaktionsmischung rührt man 20 h bei Raumtemperatur. Zu dieser Reaktionsmischung gibt man 20 ml Diethylether rührt die Suspension 10 min und filtriert von den festen Bestandteilen ab. Das Filtrat wird im Vakuum von den Lösungsmitteln
- 10 befreit. Das Zwischenprodukt wird in 2 ml Dioxan gelöst und mit 13 ml 4 N dioxanischer Salzsäure versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 500 mg (3,995 mmol, 74 %)

MS (ESI): 126 (M+H)<sup>+</sup>

15

**Method 25**(R)-2-Pyrrolidin-1-yl-propylamine

- a) (R)-2-Pyrrolidin-1-yl-propionamide
- 20 2 g (16,055 mmol) R-Alaninamid Hydrochlorid, 6,67 g (16,083 mmol) Kaliumcarbonat und 8 mg (0,048 mmol) Kaliumjodid werden in 50 ml Acetonitril suspendiert und anschließend mit 1,921 ml (16,083 mmol) 1,4-Dibrombutan versetzt. Diese Reaktionsmischung wird 14 h unter Rückflussbedingungen gerührt. Zu der Reaktionsmischung gibt man 100 ml 1 N Salzsäure und 100 ml Dichlormethan. Die

organische Phase wird abgetrennt und verworfen. Die wässrige Phase wird mit Natronlauge basisch gestellt und 3mal mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 1,305 g (9,177 mmol, 57 %)

5 MS (ESI): 143 (M+H)<sup>+</sup>

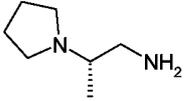
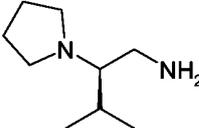
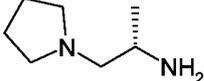
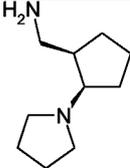
b) (R)-2-Pyrrolidin-1-yl-propylamine

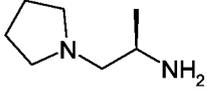
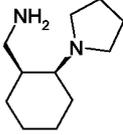
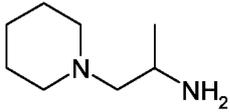
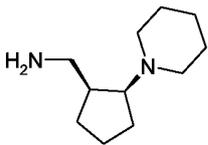
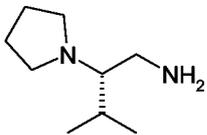
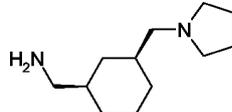
Unter Stickstoffatmosphäre werden 31,65 ml 1 M Lithiumaluminiumhydrid Lösung (THF) vorgelegt und mit 1 g (7,032 mmol) (R)-2-Pyrrolidin-1-yl-propionamid, welches in 2 ml THF gelöst ist, bei 0 °C versetzt. Die Reaktionsmischung wird 48 h bei 50 °C gerührt. Die  
 10 Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung mit 100 ml Methanol und anschließend mit der gleichen Menge Dichlormethan versetzt. Zu dieser Mischung gibt man ca. 25 g Kieselgel und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Dieses Kieselgel wird auf eine Nutsche aufgebracht, welche vorher mit ca. 75 g Kieselgel beschickt wurde. Die Nutsche wird portionsweise mit insgesamt 500 ml einer Mischung aus Dichlormethan, Methanol und  
 15 wässrigen konz. Ammoniak (90:9:1) gewaschen. Ein Großteil des Lösungsmittels wird bei einem Vakuum von 200 mbar und einer Sumpftemperatur von ca. 50 °C entfernt. Das Produkt wird bei 69-71 °C und 10 mbar destilliert.

Ausbeute: 160 mg (1,248 mmol, 18 %)

MS (ESI): 129 (M+H)<sup>+</sup>

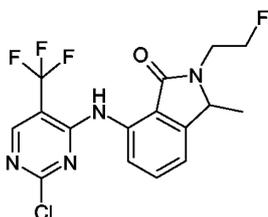
20 Analog zu diesem Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	129		157
	129		169

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	129		183
	143		183
	157		197

### **Methode 26**

#### **2-Chlor-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin**



5

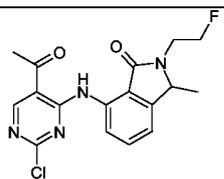
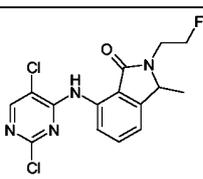
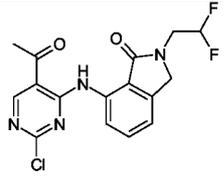
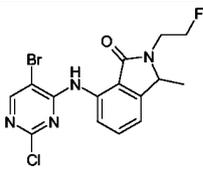
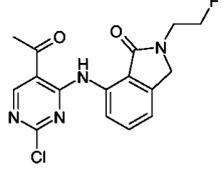
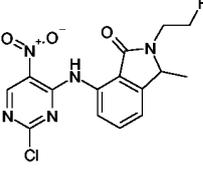
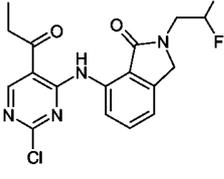
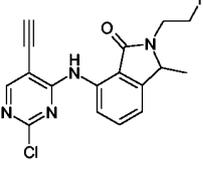
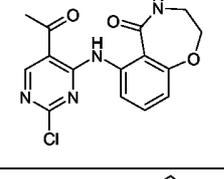
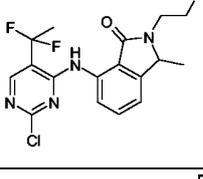
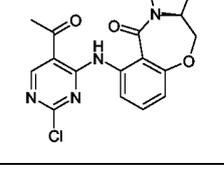
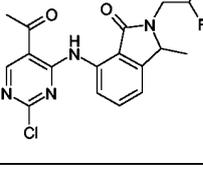
1,1 g (5,07 mmol) 2,4-Dichlor-5-trifluormethylpyrimidin werden in 1 ml Dioxan gelöst und mit 0,9 g (4,322 mmol) 7-Amino-2-(2-fluor-ethyl)-3-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (Methode 22) und 0,9 ml (5,257 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Diese Mischung rührt man 1 h bei 80 °C. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient durchlaufen der am Startpunkt aus 95% Wasser und 5% Acetonitril und am Endpunkt aus 20% Wasser und 80% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem Acetonitril sind jeweils 0,1% Ameisensäure beigemischt. Die geeigneten Fraktionen werden mit Dichlormethan versetzt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit.

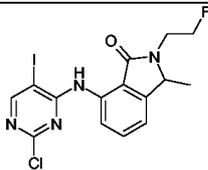
15

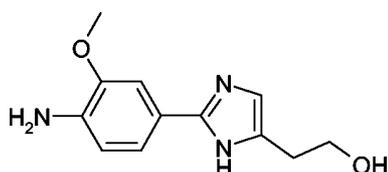
Ausbeute: 485 mg (1,250 mmol, 25 %)

MS (ESI): 389/391 (M+H)<sup>+</sup>; Cl-Verteilung

Analog zu diesem Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt. Die eingesetzten Anilin-Derivate sind in den Ergänzungen zu Methode 2, in Methode 10 und in den Ergänzungen zu Methode 10 beschrieben. Die Herstellung der 2,4-Dichlorpyrimidin-  
 5 Derivaten ist literaturbekannt oder kann analog literaturbekannter Verfahren durchgeführt werden.

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	363/365		355/357
	367/369		399/401
	349/351		366/368
	381/383		345/347
	333/335		385/387
	373/375		381/383

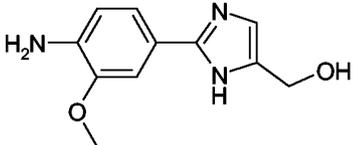
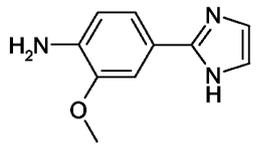
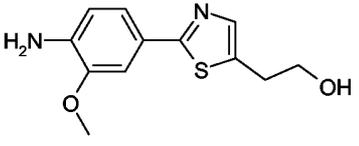
	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	447/449		

**Methode 27****2-[2-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-ethanol**

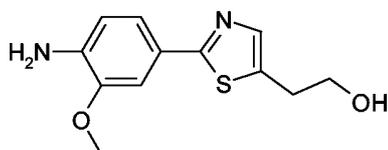
- 5 a) 3-Methoxy-4-nitro-benzonitril  
25 g (150,504 mmol) 3-Fluor-4-nitrobenzonitril und 25 g (462,757 mmol) Natriummethoxid werden bei 0°C in 125 ml THF gelöst. Diese Reaktionsmischung wird 30 min gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Essigester und 1 N Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im
- 10 Vakuum entfernt.  
Ausbeute: 25,092g (140,852 mmol, 94%)  
UV max: 334 nm
- b) 3-Methoxy-4-nitro-benzamidin  
99 ml (99mmol) Lithium-bis-trimethylsilylamid-Lösung (1 mol/l in THF) werden mit 640
- 15 ml THF verdünnt, auf 10°C gekühlt und mit 8,3 g (46,591 mmol) 3-Methoxy-4-nitrobenzonitril versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 10 min bei 20°C gerührt. Der Ansatz wird auf 0°C gekühlt und mit 80 ml 3 N Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und mit Wasser und Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 3 N Natronlauge auf pH 14 gestellt. Das Produkt wird anschließend abgesaugt.
- 20 Ausbeute: 14,30 g (Rohprodukt: 60% Reinheit)  
MS (ESI): 196 (M+H)<sup>+</sup>  
UV max: 334 nm
- c) [2-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-essigsäure

- 7 g (60% Reinheit, 21,519 mmol) 3-Methoxy-4-nitro-benzamidin werden in Methanol gelöst und mit 11 ml (44 mmol) 4 N dioxanischer Salzsäure versetzt, die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Der Rückstand und 6,13 g (44,384 mmol) Kaliumcarbonat werden in 350 ml Acetonitril suspendiert und mit 3,24 ml (22,764 mmol) 4-
- 5 Chloracetessigsäureethylester und mit 880 mg (5,301 mmol) Kaliumjodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 16 h bei 45 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und mit 1 N Natronlauge versetzt, es wird mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 1 N HCL auf pH 1 gestellt und mit Natriumchlorid gesättigt. Das Produkt wird anschließend abgesaugt.
- 10 Ausbeute: 1,45 g (5,230 mmol, 24%)  
MS (ESI): 278 (M+H)<sup>+</sup>  
UV max: 294 nm
- d) 2-[2-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethanol  
1,45 g (5,23 mmol) [2-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-essigsäure werden  
15 in 36 ml THF gelöst und auf 0 °C gekühlt und mit 10 ml (18 mmol) Boran-THF-Komplex (1,8 mol/l) versetzt. Nach 1 h wird die Mischung auf 20 °C erwärmt und 16 h gerührt. Es wird Wasser zugegeben bis die Gasentwicklung beendet ist. Anschließend wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Essigester 2mal extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel  
20 befreit.
- Ausbeute: 0,65 g (2,465 mmol, 47%)  
MS (ESI): 264 (M+H)<sup>+</sup>  
UV max: 298 nm
- e) 2-[2-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethanol  
25 0,144 g (0,547 mmol) 2-[2-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-ethanol werden in 100 ml Methanol gelöst und mit 0,08 g (5%) Palladium auf Kohle versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei 20 °C und 4 bar H<sub>2</sub>-Druck hydriert. Das Palladium auf Kohle wird abgesaugt und das Methanol im Vakuum entfernt.
- Ausbeute: 87 mg (0,373 mmol, 68%)  
30 MS (APCI): 234 (M+H)<sup>+</sup>  
UV max: 314 nm

Analog zu diesem Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	220		190
	251		

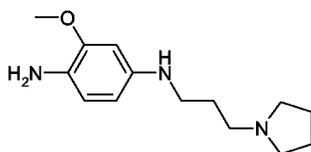
2-[2-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol wird analog zu den oben beschriebenen Verfahren hergestellt. Für die Zyklisierung verwendet man anstelle des 3-Methoxy-4-nitro-benzamidin das 4-Amino-3-methoxy-thiobenzamid (analog J. Am. Soc. 82, 2656, 1960)



MS (ESI): 251 (M+H)<sup>+</sup>

#### 10 **Methode 28**

##### 2-Methoxy-N<sup>4</sup>-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzol-1,4-diamin



a) (3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin

1 g (5,884 mmol) 4-Fluor-2-methoxy-1-nitro-benzol, 975 mg (7,369 mmol) 1-(3-Aminopropyl)pyrrolidin und 1,5 ml (8,765 mmol) Diisopropylethylamin werden in 5 ml Dioxan gelöst und 24 h bei 95 °C gerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient

Kieselgel und als Eluent wird Dichlormethan, dem 15% einer Mischung aus 90% Methanol und 10% gesättigter wässriger Ammoniak-Lösung zugefügt sind, verwendet.

Ausbeute: 1,07 g (3,827 mmol; 65 %)

MS (ESI): 280 (M+H)<sup>+</sup>

5 b) 2-Methoxy-N<sup>4</sup>-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzol-1,4-diamin

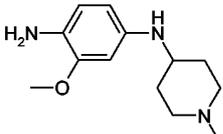
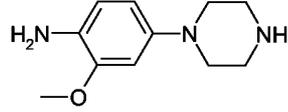
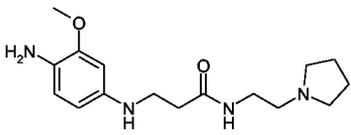
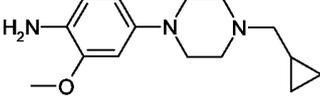
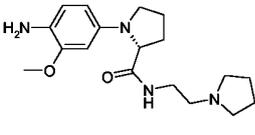
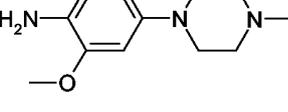
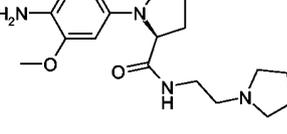
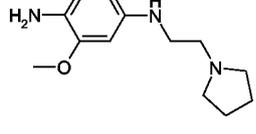
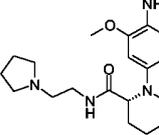
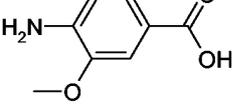
200 mg (0,716 mmol) (3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin werden in 10 ml Methanol gelöst und mit 537  $\mu$ l (2,148 mmol) dioxanischer Salzsäure und 20 mg Palladium auf Kohle versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei Raumtemperatur und 5 bar H<sub>2</sub>-Druck gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

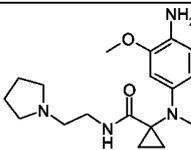
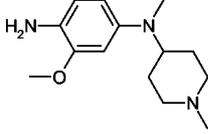
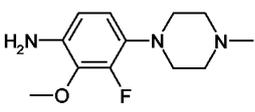
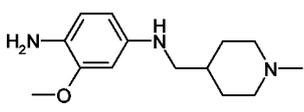
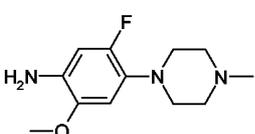
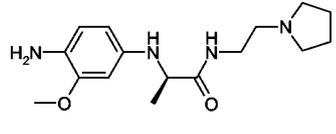
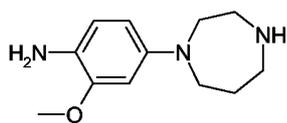
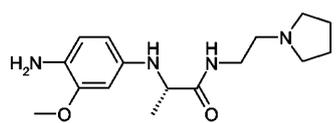
10

Ausbeute: 213 mg (0,661 mmol, 92 %)

MS (ESI): 250 (M+H)<sup>+</sup>

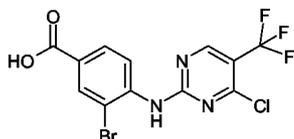
Analog zu diesem Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	236		208
	307		262
	333		222
	333		236
	347		168

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	333		250
	240		250
	240		307
	222		307

### Method 29

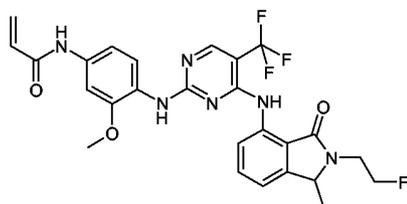
#### 2-(4-Carboxy-2-brom-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin



- 5 1 g (3,148 mmol) 2-(4-Carboxy-2-methoxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin (Methode 12 oder 14) werden in 5 ml DMF gelöst und portionsweise mit 3,36 g (18,889 mmol) *N*-Bromsuccinimid versetzt. Diese Reaktionsmischung lässt man 16 h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient
- 10 C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient durchlaufen der am Startpunkt aus 95% Wasser und 5% Acetonitril und am Endpunkt aus 2% Wasser und 98% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem Acetonitril sind jeweils 0,1% Ameisensäure beigemischt.

Ausbeute: 571 mg (1,440 mmol, 46 %)

- 15 MS (ESI): 396 / 398 (M+H)<sup>+</sup>

**Methode 30****2-(4-Acryloylamino-2-methoxy-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin**

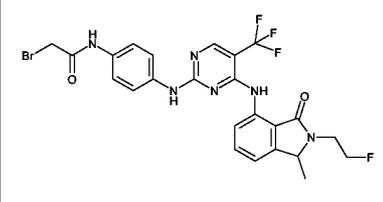
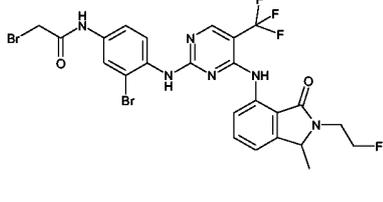
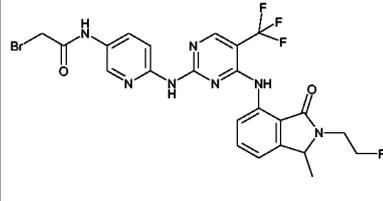
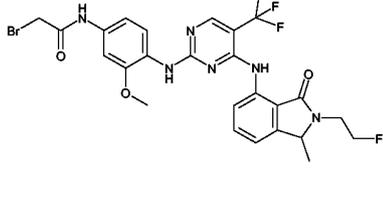
- 5 a) 4-Amino-2-methoxy-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
1 g (1,925 mmol) 2-(4-Carboxy-2-methoxy-phenylamino)-4-[2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidine (Herstellung analog Beispiel 53) werden in 2 ml Toluol gelöst und nacheinander mit 0,43 ml (2,503 mmol)
- 10 Diisopropylethylamin, mit 1,8 ml *tert*-Butanol und mit 0,49 ml (2,310 mmol) Diphenylphosphorylazid versetzt und für 18 h auf 80 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt mit 100 ml Essigester verdünnt und 2mal mit 0,5 N Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen
- 15 und mit 4 M dioxanischer Salzsäure versetzt. Man lässt 72 h bei Raumtemperatur rühren. Es wird mit Essigester verdünnt und 4mal mit 1 N Salzsäure extrahiert. Die wässrigen Phasen werden vereinigt und 1 mal mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Natronlauge basisch gestellt und 3mal mit Essigester extrahiert. Die organische Phasen werden vereinigt, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.
- 20 Ausbeute: 606 mg (1,236 mmol, 64 %)  
MS (ESI): 491 (M+H)<sup>+</sup>
- b) 2-(4-Acryloylamino-2-methoxy-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
311 mg (0,634 mmol) 2-(4-Amino-2-methoxy-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-
- 25 methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin werden in 10 ml THF gelöst und mit 115 µl (0,824 mmol) Triethylamin und 62 µl (0,761 mmol) Acrylchlorid versetzt. Diese Mischung rührt man 1 h bei Raumtemperatur. Anschließend

wird mit Essigester verdünnt und 3mal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 340 mg (0,625 mmol, 98 %)

MS (ESI): 545 (M+H)<sup>+</sup>

- 5 Analog zu diesem Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

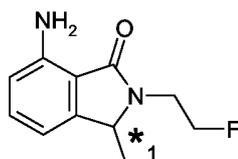
	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	581		659
	582		611

### Method 31

Trennung des racemischen 7-Amino-2-(2-fluor-ethyl)-3-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (Method 22) in die beiden Enantiomeren

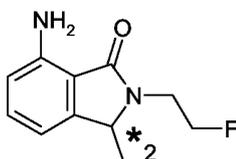
- 10 Die Trennung erfolgt über eine preparative Chromatographie mit folgenden Bedingungen:  
 Säule: 280 x 110 mm CHIRALPAK<sup>®</sup> AD 20 μm  
 Eluent: 95% Acetonitril/5% Isopropanol (v/v)  
 Flußrate: 570 ml/min  
 Temperatur: Raumtemperatur
- 15 Das Enantiomer, welches als erstes eluiert, wird als Enantiomer 1 bezeichnet und trägt in den chemischen Formel das Symbol \*1:

### Enantiomer 1



Das Enantiomer, welches als zweites eluiert, wird als Enantiomer 2 bezeichnet und trägt in den chemischen Formel das Symbol \*2:

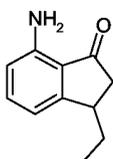
Enantiomer 2



5

Methode 32

7-Amino-3-ethyl-indan-1-one



262 mg (1,364 mmol) Kupferjodid werden vorgelegt und im Argonstrom ausgeheizt.

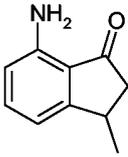
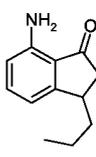
- 10 Anschließend suspendiert man das Kupferjodid in Ether und kühlt auf -78 °C ab. Bei dieser Temperatur gibt man 0,8 ml einer 3 M Ethylmagnesiumbromid Lösung (in Ether) zu und rührt 10 min und lässt anschließend auf 0 °C auftauen. Nachdem man 15 min bei dieser Temperatur gerührt hat kühlt man wieder auf -78 °C ab und tropft 200 mg (0,802 mmol) *N*-(3-Oxo-3*H*-inden-4-yl)-benzamid, gelöst in 9 ml THF, zu und lässt bei 0 °C für
- 15 1 h rühren. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan verdünnt und 3mal mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient durchlaufen der am Startpunkt aus 98% Wasser und 2%
- 20 Acetonitril und am Endpunkt aus 2% Wasser und 98% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem Acetonitril sind jeweils 0,1% Ameisensäure beigemischt. Die geeigneten Fraktionen werden gefriergetrocknet. Dieses Zwischenprodukt wird in 2 ml Dioxan gelöst und mit 5 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird 24 h unter Rückflussbedingungen gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und
- 25 3mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird

mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird Dichlormethan, dem 5% einer Mischung aus 90% Methanol und 10% gesättigter wässriger Ammoniak-Lösung zugefügt sind, verwendet.

Ausbeute: 70 mg (0,399 mmol; 29 %)

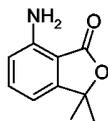
5 MS (ESI): 176 (M+H)<sup>+</sup>

Analog zu diesem Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	162		190

### Methode 33

#### 7-Amino-3,3-dimethyl-3H-isobenzofuran-1-on



10

250 mg (0,609 mmol) 2-Dibenzylamino-benzoesäuremethylester werden unter Argon mit 0,609 ml einer 1 M Lithiumchlorid Lösung (THF) versetzt. Diese Lösung kühlt man auf -Raumtemperatur ab und dosiert langsam 0,914 ml (1,827 mmol) einer 2 M Isopropylmagnesiumchlorid Lösung zu. Nachdem man 16 h bei dieser Temperatur gerührt hat gibt man tropfenweise 45 µl (0,609 mmol) Aceton zu und rührt bei Raumtemperatur für 4 h.

15

Die Reaktionslösung wird mit Natriumhydrogencarbonat Lösung versetzt und 3mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient

20

durchlaufen der am Startpunkt aus 95% Wasser und 5% Acetonitril und am Endpunkt aus 5% Wasser und 95% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem Acetonitril sind jeweils 0,1% Ameisensäure beigemischt. Die geeigneten Fraktionen werden gefriergetrocknet. Dieses Zwischenprodukt wird in 50 ml Methanol gelöst mit 10 mg Palladium auf Kohle versetzt und 20 h bei 5 bar Wasserstoffdruck und Raumtemperatur

25

hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum

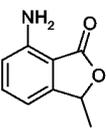
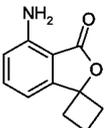
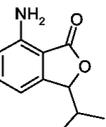
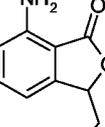
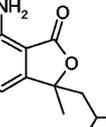
entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient durchlaufen der am Startpunkt aus 95% Wasser und 5% Acetonitril und am Endpunkt aus 5% Wasser und 95% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem Acetonitril sind jeweils 0,1% Ameisensäure

5 beigemischt. Die geeigneten Fraktionen werden gefriergetrocknet.

Ausbeute: 34 mg (0,192 mmol; 32 %)

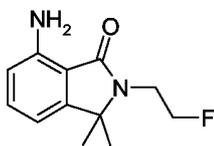
MS (ESI): 178 (M+H)<sup>+</sup>

Analog zu diesem Verfahren werden folgende Verbindungen hergestellt:

	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>		MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
	164		190
	192		178
	220		

#### 10 **Methode 34**

##### 7-Amino-2-(2-fluor-ethyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



a) 2-(Cyano-dimethyl-methyl)-6-nitro-benzoesäuremethylester

3 g (13,625 mmol) 2-Cyanomethyl-6-nitro-benzoesäuremethylester (WO 9518097) werden  
 15 in 20 ml THF gelöst mit 4,33 ml (68,788 mmol) Iodmethan versetzt und auf 0 °C  
 abgekühlt. Bei dieser Temperatur tropft man langsam 40,87 ml einer 1 M Kalium-*tert*-  
 butylat-Lösung zu. Man läßt auf Raumtemperatur aufwärmen und rührt 16 h bei dieser

Temperatur. Die Reaktionsmischung wird mit Essigester verdünnt und 3mal mit 1 M Salzsäure extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 3,11 g (12,535 mmol; 92 %)

5 b) 3,3-Dimethyl-7-nitro-2,3-dihydro-isoindol-1-on

Reaktionsmischung 1

1 g (4,028 mmol) 2-(Cyano-dimethyl-methyl)-6-nitro-benzoesäuremethylester werden in 20%iger ethanolischer Kaliumhydroxid Lösung suspendiert und 24 h bei Raumtemperatur gerührt.

10 Reaktionsmischung 2

Man löst 1,9 g (47,577 mmol) Natriumhydroxid in 40 ml Wasser kühlt auf 0 °C ab und versetzt mit 0,5 ml (28,899 mmol) Brom. Zu dieser Lösung tropft man langsam die Reaktionsmischung 1. Nach 8 h gibt man nochmals die gleiche Menge Reaktionsmischung 1 zu. Man lässt weitere 48 h bei RT rühren. Anschließend gibt man Natriumsulfit-Lösung zu, lässt 20 min rühren und stellt anschließend mit Kaliumhydrogensulfat-Lösung sauer. Es wird 3mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird ein Gemisch bestehend aus Cyclohexan:Ethylacetat (3:1) verwendet.

20 Ausbeute: 67 mg (0,325 mmol, 8 %)

MS (ESI): 207 (M+H)<sup>+</sup>

c) 3,3-Dimethyl-7-amino-2,3-dihydro-isoindol-1-on

67 mg (0,325 mmol) 3,3-Dimethyl-7-nitro-2,3-dihydro-isoindol-1-on werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 10 mg Palladium auf Kohle versetzt. Man hydriert 16 h bei 4 bar H<sub>2</sub>-Druck und Raumtemperatur. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 50 mg (0,284 mmol, 93 %)

MS (ESI): 177 (M+H)<sup>+</sup>

d) 7-Dibenzylamino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

30 50 mg (0,284 mmol) 3,3-Dimethyl-7-amino-2,3-dihydro-isoindol-1-on werden in 0,5 ml DMF gelöst und mit 141 mg (1,021 mmol) Kaliumcarbonat und 10 mg (0,028 mmol)

Tetrabutylammoniumjodid versetzt. Man erwärmt diese Mischung auf 50 °C und tropft 155 µl (1,277 mmol) Benzylbromid zu. Nachdem man 16 h bei dieser Temperatur gerührt hat verdünnt man mit Essigester und extrahiert 3mal mit 1 M Salzsäure. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

5 Ausbeute: 67 mg (0,188 mmol; 66 %)

MS (ESI): 357 (M+H)<sup>+</sup>

e) 7-Dibenzylamino-2-(2-fluor-ethyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

67 mg (0,188 mmol) 7-Dibenzylamino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on werden in 1 ml (7,877 mmol) 1-Brom-2-fluorethan gelöst und mit 52 mg (0,376 mmol)

10 Natriumhydrid versetzt. Nachdem man 4 h bei Raumtemperatur gerührt hat verdünnt man mit Essigester und extrahiert 3mal mit 1 M Salzsäure. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 75 mg (0,188 mmol; 100 %)

MS (ESI): 403 (M+H)<sup>+</sup>

15 f) 7-Amino-2-(2-fluor-ethyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

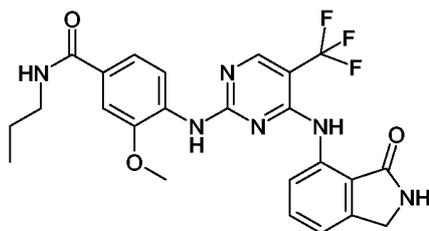
75 mg (0,188 mmol) 7-Dibenzylamino-2-(2-fluor-ethyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 10 mg Palladium auf Kohle versetzt. Man hydriert 16 h bei 5 bar H<sub>2</sub>-Druck und Raumtemperatur. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

20 Ausbeute: 36 mg (0,162 mmol, 87 %)

MS (ESI): 223 (M+H)<sup>+</sup>

### **Beispiel 1**

25 2-(2-Methoxy-4-N-propylcarbamoyl-phenylamino)-4-(3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin



100 mg (0,257 mmol) 2-(2-Methoxy-4-propylcarbamoyl-phenylamino)-4-chlor-5-trifluor-  
methyl-pyrimidin (Methode 1) werden in 1 ml *N,N*-Dimethylacetamid gelöst und mit  
83 mg (0,565 mmol) 7-Amino-2,3-dihydro-isoindol-1-on versetzt (Methode 2). Diesem  
Reaktionsgemisch werden 48 µl einer 4 molaren Lösung von HCl (0,193 mmol) in 1,4-  
5 Dioxan zudosiert. Nach zwei Tagen bei 50 °C wird das Lösungsmittel im Vakuum  
entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial  
dient Kieselgel und als Eluent wird Dichlormethan, dem 5% einer Mischung aus 90%  
Methanol und 10% gesättigter wässriger Ammoniak-Lösung zugefügt sind, verwendet.  
Das angereicherte Rohprodukt wird nochmals mittels Säulenchromatographie gereinigt.  
10 Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient durchlaufen der am  
Startpunkt aus 80% Wasser und 20% Acetonitril und am Endpunkt aus 60% Wasser und  
40% Acetonitril besteht.

Ausbeute: 42 mg (0,084 mmol; 33 %)

UV max: 318 nm

15 MS (ESI): 501 (M+H)<sup>+</sup>

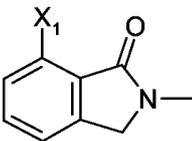
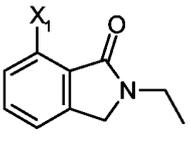
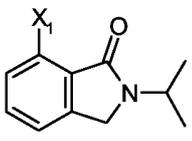
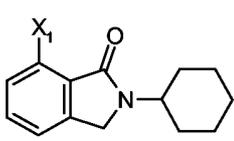
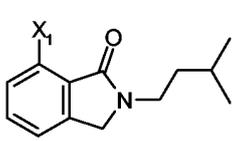
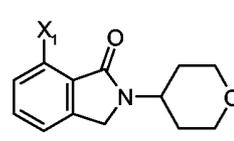
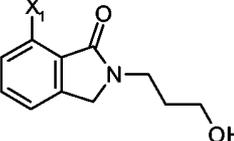
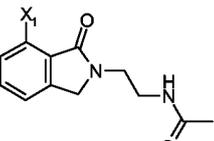
<sup>1</sup>H-NMR: 0.92 (t, 3H), 1.51 - 1.63 (m, 2H), 3.21 - 3.29 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.37 (s,  
2H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.47 - 7.54 (m, 1H), 7.55 - 7.60 (m,  
1H), 7.73 - 7.82 (m, 1H), 8.35 - 8.50 (m, 3H), 8.75 (s, 1H), 9.09 (s, 1H),  
10.66 (s, 1H)

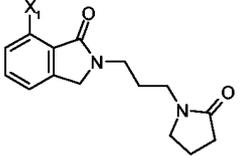
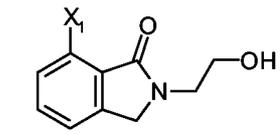
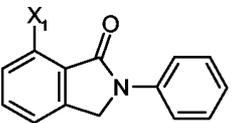
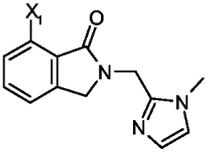
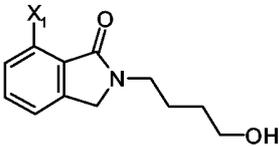
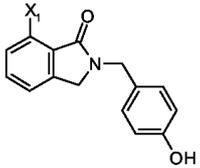
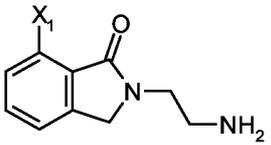
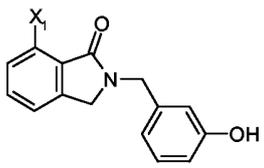
20

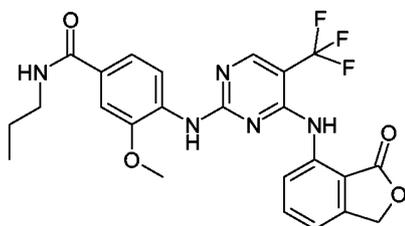
### **Beispiele 2-17**

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 1  
beschrieben, hergestellt. Dabei wird 2-(2-Methoxy-4-propylcarbamoyl-phenylamino)-4-  
chlor-5-trifluormethylpyrimidin und ein entsprechendes 7-Amino-2,3-dihydro-isoindol-1-  
25 on Derivat (Methode 2) verwendet. Als Lösungsmittel wird *N*-Methyl-2-pyrrolidinon oder  
*N,N*-Dimethylacetamid verwendet.



#	A	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
2		322	515
3		314	529
4		285	543
5		286 / 310	583
6		322	571
7		285 / 321	585
8		285 / 318	559
9		285 / 318	586

#	A	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
10		281 / 316	626
11		284 / 316	545
12		325	577
13		282 / 318	595
14		284 / 322	573
15		286, 306	607
16		325	
17		318/282	607

**Beispiel 18****2-(2-Methoxy-4-*N*-propylcarbamoyl-phenylamino)-4-(3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin**

- 5 100 mg (0,257 mmol) 2-(2-Methoxy-4-propylcarbamoyl-phenylamino)-4-chlor-5-trifluor-  
methyl-pyrimidin (Methode 1) werden in 1 ml *N,N*-Dimethylacetamid gelöst und mit  
46 mg (0,308 mmol) 7-Amino-3*H*-isobenzofuran-1-on (Safdar Hayat et al., *Tetrahedron*  
*Lett* 2001, **42(9)**:1647-1649) versetzt. Diesem Reaktionsgemisch werden 48 µl einer 4  
molaren Lösung von HCl (0,193 mmol) in 1,4-Dioxan zudosiert. Nach 4 Tagen bei 50 °C  
10 wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromato-  
graphie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird Dichlormethan,  
dem 4% einer Mischung aus 90% Methanol und 10% gesättigter wässriger Ammoniak-  
Lösung zugefügt sind, verwendet.

Ausbeute: 26 mg (0,051 mmol; 20 %)

15 UV max: 322 nm

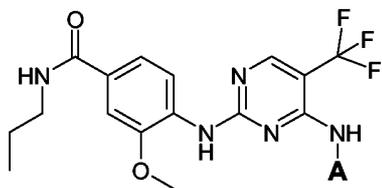
MS (ESI): 502 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR: 0.92 (t, 3H), 1.51 - 1.63 (m, 2H), 3.22 - 3.28 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.42 (s,  
2H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.44 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.60 (m, 1H), 7.67 -  
7.78 (m, 1H), 8.38 - 8.48 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.64 (s, 1H)

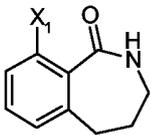
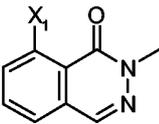
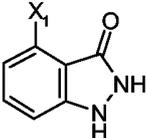
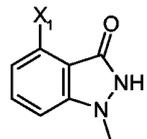
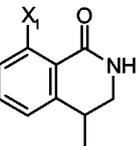
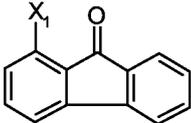
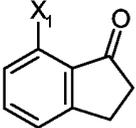
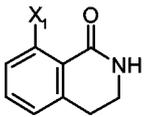
20

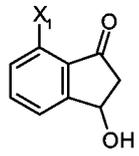
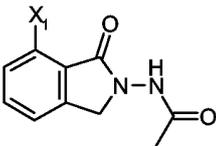
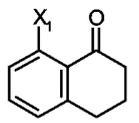
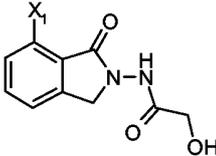
**Beispiele 19-37**

- Die folgenden Verbindungen sind über analoge Verfahren, wie in Beispiel 1 und Beispiel  
18 beschrieben, hergestellt. Dabei wird 2-(2-Methoxy-4-propylcarbamoyl-phenylamino)-4-  
chlor-5-trifluormethylpyrimidin (Methode 1) verwendet. Das entsprechende Anilin-Derivat  
25 ist kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder wird nach in Methode 2 und 4 bis 9  
beschriebenen Verfahren hergestellt. Als Lösungsmittel wird *N*-Methyl-2-pyrrolidinon  
oder *N,N*-Dimethylacetamid verwendet.



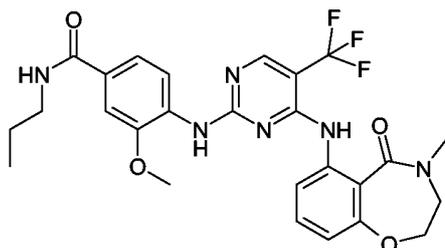
#	A	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
19		235	586
20		323 / 226	543
21		325	530
22		262	514
23		320	544
24		318	542
25		312	530

#	A	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
26		315	529
27		314	528
28		317	502
29		316	516
30		322	529
31		255	548
32		320	500
33		325	515

#	A	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
34		250 / 286 / 318	516
35		320	558
36		316	514
37		321	

**Beispiel 38**

2-(2-Methoxy-4-N-propylcarbamoyl-phenylamino)-4-(4-methyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-6-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin



5

50 mg (0,129 mmol) 2-(2-Methoxy-4-propylcarbamoyl-phenylamino)-4-chlor-5-trifluoromethyl-pyrimidin (Methode 1) werden in 200 µl 1,4-Dioxan gelöst und mit 25 mg (0,13 mmol) 6-Amino-4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-on (Methode 10) versetzt. Diesem Reaktionsgemisch werden 36 µl einer 4 molaren Lösung von HCl (0,144 mmol) in 1,4-Dioxan zudosiert. Nach 4 Tagen bei 50 °C wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Als

10

Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird ein Gemisch bestehend aus Dichlormethan und Essigester verwendet (1:1).

Ausbeute: 23 mg (0,042 mmol; 33 %)

UV max: 318 nm

5 MS (ESI): 545 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR: 0.91 (t, 3H), 1.49 - 1.61 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.20 - 3.28 (m, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.31 (t, 2H), 6.83 - 6.88 (m, 1H), 7.34 - 7.45 (m, 2H), 7.50 - 7.54 (m, 1H), 7.88 - 8.00 (m, 2H), 8.37 - 8.44 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)

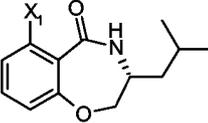
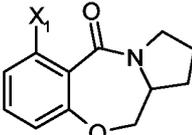
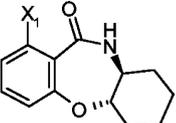
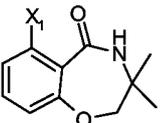
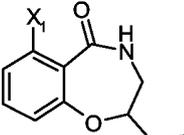
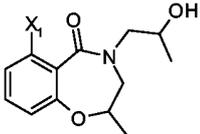
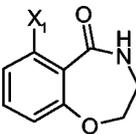
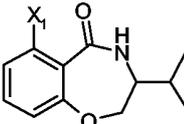
10

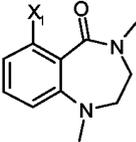
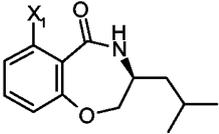
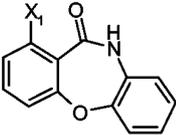
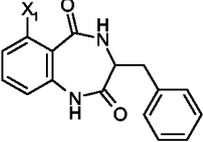
### Beispiele 39-52

Die folgenden Verbindungen sind über analoge Verfahren, wie in Beispiel 1 und 18 beschrieben, hergestellt. Dabei wird 2-(2-Methoxy-4-propylcarbamoyl-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethylpyrimidin (Methode 1) verwendet. Das entsprechende Anilin-Derivat  
 15 ist kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder wird nach in Methode 10 und 11 beschriebenen Verfahren hergestellt. Als Lösungsmittel wird *N*-Methyl-2-pyrrolidinon oder *N,N*-Dimethylacetamid verwendet.



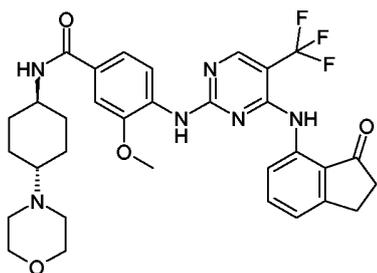
#	A	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
39		229 / 279 / 315	559
40		282 / 314	545

#	A	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
41		282 / 318	587
42		282 / 314	571
43		282 / 318	585
44		318	559
45		234 / 320	559
46		282 / 218	603
47		278 / 318	531
48		286/314	573

#	A	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
49		274/314	558
50		318	587
51		223/282/318	579
52		318	634

**Beispiel 53**

2-[2-Methoxy-4-(4-morpholin-4-yl)-(1,4-trans-cyclohexyl)carbamoyl]-phenylamino]-4-(2-carbamoyl-3-fluor-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin



5

102 mg (0,29 mmol) 2-(4-Carboxyamino-2-methoxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin (Methode 12) werden in 250 µl *N*-Methyl-2-pyrrolidinon gelöst und mit 47 mg (0,319 mmol) 7-Amino-indan-1-on (Methode 8) versetzt. Diesem Reaktionsgemisch werden 15 µl einer 4 M Lösung von HCl (0,058 mmol) in 1,4-Dioxan zudosiert. Nach 16 h bei 90°C wird das Reaktionsgemisch in 150 ml einer wässrigen 1 N Salzsäure eingerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

10

100 mg (0,174 mmol) dieses Niederschlages, 150  $\mu$ l (0,875 mmol) *N*-Ethyldiisopropylamin, 68 mg (0,210 mmol) *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluorborat und 30 mg (0,163 mmol) *trans*-4-Morpholin-4-yl-cyclohexylamin (Methode 13) werden in 5 ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Nach 15 h bei Raumtemperatur wird  
 5 das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient Kieselgel und als Eluent wird Dichlormethan, dem 7% einer Mischung aus 90% Methanol und 10% gesättigter wässriger Ammoniak-Lösung zugefügt sind, verwendet.

Ausbeute: 55 mg (0,100 mmol; 57 %)

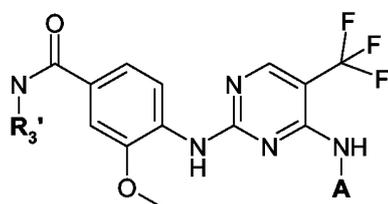
10 UV max: 318 nm

MS (ESI): 555 (M+H)<sup>+</sup>

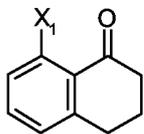
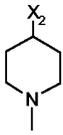
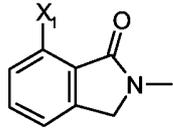
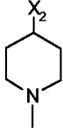
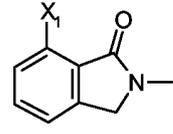
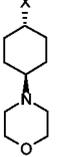
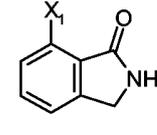
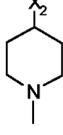
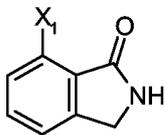
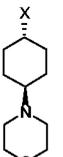
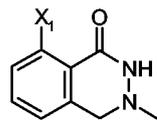
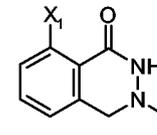
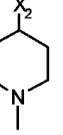
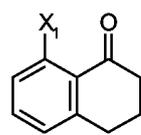
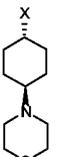
<sup>1</sup>H-NMR: 1.55 - 1.69 (m, 2H), 1.74 - 1.84 (m, 2H), 1.91 - 2.02 (m, 2H), 2.18 (s, 3H),  
 2.69 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.84 (m, 2H), 3.03 - 3.10 (m, 2H), 3.70 - 3.83  
 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.36 - 7.46 (m, 1H), 7.48 - 7.54  
 15 (m, 1H), 7.54 - 7.58 (m, 1H), 7.71 - 7.79 (m, 1H), 8.18 - 8.25 (m, 1H), 8.30  
 - 8.45 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.59 (s, 1H)

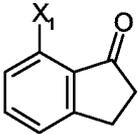
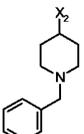
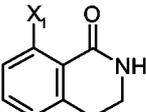
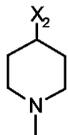
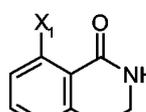
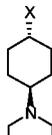
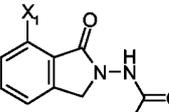
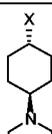
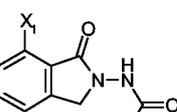
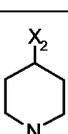
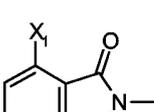
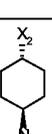
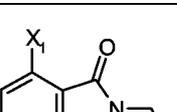
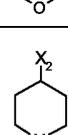
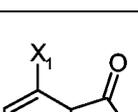
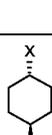
### Beispiele 54-77

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53  
 20 beschrieben, hergestellt. Das entsprechende Anilin ist in Methode 2, 7, 8, oder 9  
 beschrieben oder literaturbekannt. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist  
 kommerziell erhältlich oder ist in Methode 13 beschrieben.



#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
54			318	555

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
55			318	569
56			322	570
57			320	640
58			284, 322	556
59			282, 318	626
60			325	655
61			325	585
62			254, 286, 318	639

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
63			321	631
64			322	570
65			322	640
66			322	683
67			322	613
68			286, 322	654
69			286, 322	584
70			282, 322	627

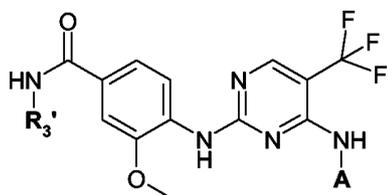
#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
71			322	670
72			286, 322	600
73			322	684
74			286, 322	614
75			322	557
76			330	732
77			325	654

**Beispiele 78-140**

Die folgenden Verbindungen werden über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben, hergestellt. 2-(4-Carboxy-2-methoxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin kann nach Methode 12 beziehungsweise 14 hergestellt werden. Das

5

entsprechende Anilin ist in den Ergänzungen zu Methode 10 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich beziehungsweise ist in Methode 13, in den Ergänzungen zu Methode 13, 15 beziehungsweise 25 beschrieben.



#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
78			318	308
79			326	346
80			318	706
81			318	584
82			318	614
83			318	776

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
84			318	626
85			318	348
86			318	718
87			318	684
88			318	353
89			322	346
90			318	686
91			310	621

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
92			318	746
93			318	676
94			318	316
95			318	696
96			282; 310	571
97			318	614
98			318	684
99			315	559

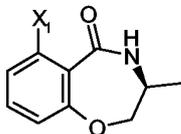
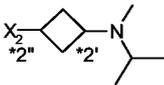
#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
100			314	621
101			314	676
102			318	747
103			318	656
104			318	586
105			318	(M
106			318	730
107			322	674

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
108			318	640
109			322	640
110			282, 318	614
111			226, 282, 318	640
112			318	614
113				626
114			318	640
115			318	640

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
116			318	654
117			318	668
118			318	628
119			318	600
120			318-322	614
121			318	670
122			318	654
123			318	626

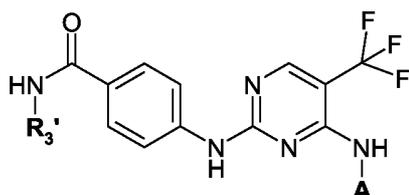
#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
124			282, 318	668
125			282, 318	642
126			282, 318	693
127			318	680
128			318	654
129			318	705
130			226, 282, 318	628
131			318	668

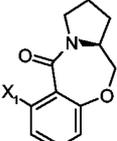
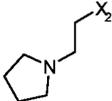
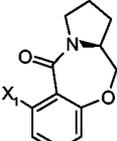
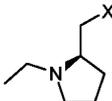
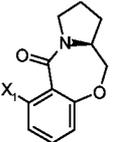
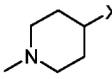
#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
132			318-322	642
133			318	693
134			318-322	642
135			318	682
136			318	698
137			318-322	656
138			318-322	707
139			318-322	640

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
140			318-322	628

### **Beispiele 141-166**

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben, hergestellt. Die Herstellung von 2-(4-Carboxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin ist in Methode 14 beschrieben. Das entsprechende Anilin ist in Methode 10 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich beziehungsweise ist in Methode 13, 15 beziehungsweise 25 beschrieben.



#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
141			302	596
142			302	610
143			302	596

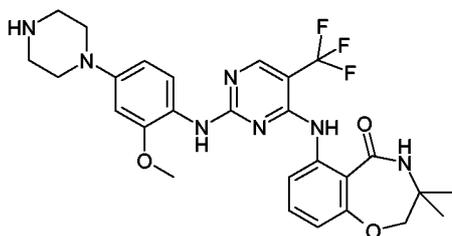
#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
144			302	584
145			302	610
146			302	638
147			298	654
148			302	610
149			302	650
150			298-302	666
151			302	584

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
152			302	624
153			298-302	640
154			302	598
155			298-302	649
156			302	598
157			302	638
158			298-302	654
159			302	612

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
160			302	663
161			302	612
162			302	652
163			298-302	668
164			302	677
165			302	626
166			302	624

**Beispiel 167**

2-(2-Methoxy-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-4-(3,3-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin



500 mg (0,958 mmol) 2-[4-(4-Benzylloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin (Methode 14) werden in 0,5 ml NMP gelöst, mit 198 mg (0,960 mmol) 6-Amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*f*][1,4]oxazepin-5-on (Methode 10) und mit 25  $\mu$ l (0,1 mmol) dioxanischer Salzsäure versetzt. Diese Reaktionsmischung wird 1,5 h bei 100 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient durchlaufen der am Startpunkt aus 95% Wasser und 5% Acetonitril und am Endpunkt aus 5% Wasser und 95% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem Acetonitril sind jeweils 0,1% Ameisensäure beigemischt.

Ausbeute: 0,59 g (0,86 mmol; 90 %)

0,59 g (0,86 mmol) des oben genannten Zwischenprodukts werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und mit soviel destilliertem Wasser versetzt, dass gerade nichts ausfällt. Zu dieser Lösung gibt man 60 mg Palladium auf Kohle und hydriert bei 7 bar H<sub>2</sub>-Druck und 20 °C 6 h lang. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient durchlaufen der am Startpunkt aus 60% Wasser und 40% Acetonitril und am Endpunkt aus 15% Wasser und 85% Acetonitril besteht. Im Wasser ist 10 mmol/l Ammoniumhydrogencarbonat und 20 mmol/l Ammoniak gelöst. Die geeigneten Fraktionen werden gefriergetrocknet. Der Rückstand wird in Acetonitril gelöst und mit 2 ml einer 1 M Salzsäurelösung versetzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Substanz liegt als Dihydrochlorid vor.

Ausbeute: 0,46 g (0,73 mmol; 85 %)

UV max: 284 nm

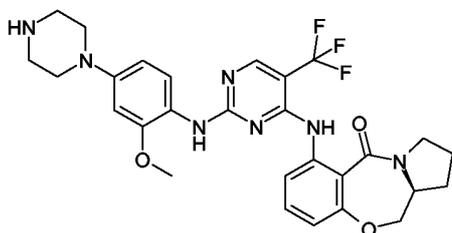
MS (ESI): 558 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR: 1.19 (s, 6H), 3.19 - 3.28 (m, 4H), 3.41 - 3.49 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.07 (s, 1H), 6.54 - 6.60 (m, 1H), 6.72 - 6.76 (m, 1H), 6.83 - 6.89 (m, 1H), 7.21 - 7.42 (m, 2H), 7.85 - 8.20 (m, 1H), 8.33 - 8.60 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.30 - 9.71 (m, 3H), 12.84 (s, 1H)

5

**Beispiel 168**

2-(2-Methoxy-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-4-((S)-4-oxo-2,3,10,10a-tetrahydro-1H,4H-9-oxa-3a-aza-benzof[*f*]azulen-5-ylamino-5-trifluormethyl-pyrimidin



10 Diese Verbindung wird analog zu Beispiel 167 hergestellt. Das eingesetzte Anilin ist in Methode 10 beschrieben.

Ausbeute: 0,23 g (0,41 mmol; 91 %)

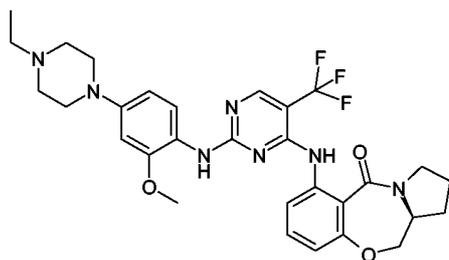
UV max: 282 nm

MS (ESI): 570 (M+H)<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H-NMR: 1,53-1,71 (m, 1H), 1,79-2,06 (m, 3H), 3,15-3,32 (m, 4H), 3,32-3,55 (m, 5H), 3,58-3,72 (m, 1H), 3,72-3,94 (m, 4H), 4,00-4,23 (m, 2H), 6,48-6,61 (m, 1H), 6,68-6,77 (m, 1H), 6,83-7,00 (m, 1H), 7,19-7,50 (m, 2H), 7,78-8,10 (m, 1H), 8,23-8,60 (m, 1H), 9,18-9,64 (m, 3H), 10,54-10,86 (m, 1H)

20 **Beispiel 169**

2-[4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-2-methoxy-phenylamino]-4-((S)-4-oxo-2,3,10,10a-tetrahydro-1H,4H-9-oxa-3a-aza-benzof[*f*]azulen-5-ylamino-5-trifluormethyl-pyrimidin



60 mg (0,11 mmol) 2-(2-Methoxy-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-4-((S)-4-oxo-2,3,10,10a-tetrahydro-1*H*,4*H*-9-oxa-3a-aza-benzo[*f*]azulen-5-ylamino-5-trifluormethyl-pyrimidin (Beispiel 168) werden in 300  $\mu$ l Dimethylformamid gelöst und mit 12  $\mu$ l (0,21 mmol) Acetaldehyd und 47 mg (0,21 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Diese

5 Reaktionsmischung rührt man bei 20°C 20 h. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient durchlaufen der am Startpunkt aus 95% Wasser und 5% Acetonitril und am Endpunkt aus 50% Wasser und 50% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem Acetonitril sind jeweils 0,1% Ameisensäure

10 beigemischt. Die geeigneten Fraktionen werden mit 500  $\mu$ l einer 1 N Salzsäure versetzt und gefriergetrocknet. Das Produkt liegt als Dihydrochlorid vor.

Ausbeute: 49 mg (0,074 mmol; 71 %)

UV max: 282 nm

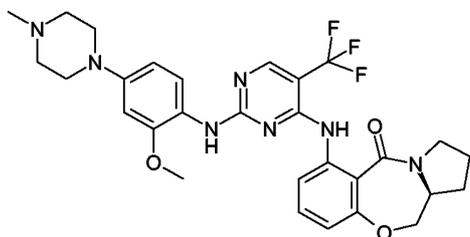
MS (ESI): 598 (M+H)<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H-NMR: 1,23-1,37 (m, 3H), 1,57-1,72 (m, 1H), 1,80-2,06 (m, 3H), 3,02-3,27 (m, 6H), 3,34-3,48 (m, 1H), 3,48-3,71 (m, 3H), 3,71-3,94 (m, 7H), 6,48-6,61 (m, 1H), 6,68-6,79 (m, 1H), 6,84-6,97 (m, 1H), 7,18-7,43 (m, 2H), 7,78-8,08 (m, 1H), 8,26-8,53 (m, 1H), 9,14-9,44 (m, 1H), 10,49-10,74 (m, 1H), 10,80-11,08 (m, 1H)

20

### **Beispiel 170**

2-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-2-methoxy-phenylamino]-4-((S)-4-oxo-2,3,10,10a-tetrahydro-1*H*,4*H*-9-oxa-3a-aza-benzo[*f*]azulen-5-ylamino-5-trifluormethyl-pyrimidin



25 Zur Herstellung dieser Verbindung wird anstelle von Acetaldehyd Formaldehyd eingesetzt. Ansonsten wird analog zu Beispiel 169 verfahren.

Ausbeute: 16 mg (0,024 mmol; 28 %)

UV max: 278 nm

MS (ESI): 584 (M+H)<sup>+</sup>

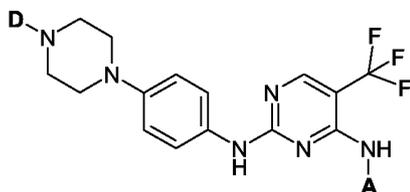
<sup>1</sup>H-NMR: 1,58-1,71 (m, 1H), 1,81-2,06 (m, 3H), 2,78-2,88 (m, 3H), 3,00-3,23 (m, 4H), 4,03-4,21 (m, 2H), 6,48-6,59 (m, 1H), 6,69-6,78 (m, 1H), 6,80-6,91 (m, 1H), 7,17-7,44 (m, 2H), 7,92-8,15 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,86-9,04 (m, 1H), 10,38-10,64 (m, 2H)

5

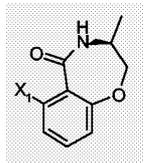
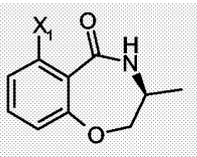
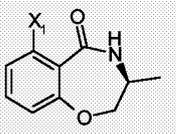
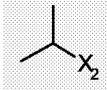
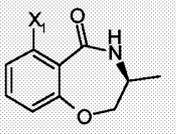
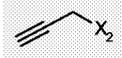
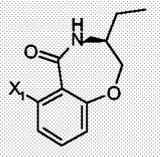
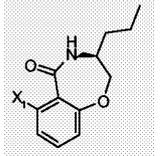
### Beispiele 171-180

Analog zu Beispiel 169 und 170 werden die folgenden Beispiele hergestellt.

10 Das entsprechende Anilin ist in den Ergänzungen zu Methode 10 beschrieben.



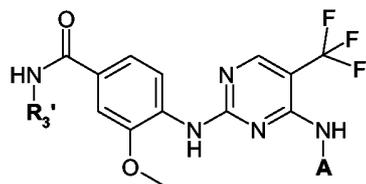
#	A	D	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
171			226, 282	572
172			250, 282	586
173			250, 282	596
174			250, 282	600

#	A	D	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
175			282	544
176			282	558
177			218; 282	586
178			282	582
179			226	558
180			226	572

### **Beispiele 181-332**

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben, hergestellt. 2-(4-Carboxy-2-methoxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin ist nach Methode 12 beziehungsweise 14 zugänglich. Das entsprechende Anilin

5 ist in Methode 11 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich beziehungsweise in Methode 13, 15 und 25 beschrieben.



#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
181			318, 282, 234	380
182			238	639
183			234; 318	709
184			318, 282, 248	558
185			318, 280	613
186			316, 282, 234	342
187			318, 284, 238	307

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
188			318, 282, 242	342
189			314, 282, 242	600
190			318, 282, 234	328
191			318	363
192			318, 230	650
193			314	634
194			318	634
195			318	671

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
196			318, 230	380
197			314, 282, 250	558
198			319	705
199			318, 226	775
200			318	634
201			314	634
202			230; 318	584
203			317	572

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
204			318, 230	697
205			318, 234	544
206			318	669
207			318, 230	650
208			317	627
209			318, 230	599
210			318, 230	705
211			230; 322	653

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
212			230; 322	655
213			230; 318	669
214			230, 282, 314	634
215			318	655
216			318, 234	725
217			314, 235	586
218			318, 230	641
219			318, 226	711

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
220			318, 230	640
221			318	765
222			318	600
223			315	673
224			319, 226	728
225			318, 226	798
226			318, 234	655
227			230; 322	653

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
228			230; 318	682
229			234; 318	639
230			318, 226	695
231			234, 282, 318	598
232			230, 282, 318	653
233			234, 282, 318	723
234			318, 222	673
235			318	725

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
236			318, 282, 226	798
237			230; 318	641
238			230; 318	711
239			234; 318	586
240			318, 226	745
241			322	703
242			320, 226	732
243			321, 221	694

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
244			230, 282, 318	652
245			234, 282, 318	707
246			230, 282, 318	777
247			230, 282, 318	630
248			234, 282, 318	685
249			234, 282, 318	755
250			230, 282, 318	630
251			230, 282, 318	685

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
252			230, 282, 318	755
253			230; 318	695
254			230; 318	70
255			230; 318	389
256			230; 318	652
257			230	357
258			230	784
259			230	659

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
260			319, 230	689
261			322	703
262			322	705
263			320	719
264			226	690
265			226; 318	760
266			230	635
267			230; 318	381

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
268			318	812
269			318	652
270			318	707
271			318, 226	777
272			318	659
273			318	714
274			315, 239	669
275			319, 222	723

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
276			318, 226	793
277			316	620
278			318	675
279			318, 226	745
280			317, 226	620
281			318	675
282			318, 230	745
283			318	784

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
284			318	758
285			318	688
286			238, 282, 314	616
287			230, 282, 318	671
288			230, 282, 318	741
289			234, 282, 318	616
290			226, 282, 318	671
291			234, 282, 318	741

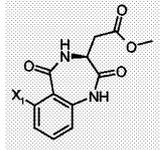
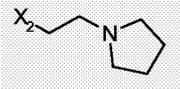
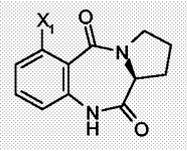
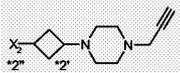
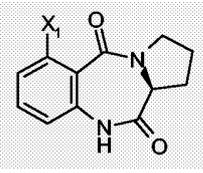
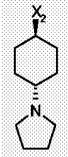
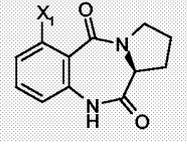
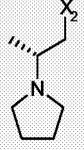
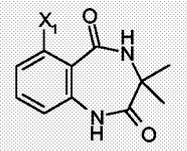
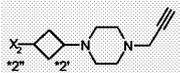
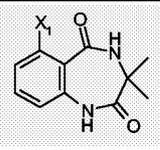
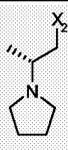
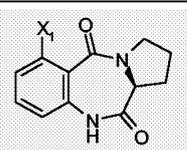
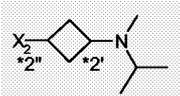
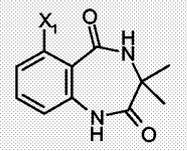
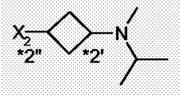
#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
292			234, 282, 318	648
293			230, 282, 318	703
294			226, 282, 318	773
295			226, 282, 318	893
296			226, 282, 318	727
297			226, 282, 318	754
298			230, 282, 318	823
299			282, 318	669

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
300			282, 318	613
301			282, 318	641
302			286, 318	639
303			286, 318	627
304			286, 318	655
305			286, 318	667
306			286, 318	717
307			286, 318	689

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
308			286, 318	665
309			230, 286, 318	653
310			230, 282, 318	715
311			286, 322	695
312			234, 286, 318	667
313			230, 282, 318	639
314			230, 282, 318	667
315			230, 282, 318	681

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
316			230, 282, 318	695
317				679
318			226, 284, 318	681
319			230, 284, 318	697
320			226, 284, 314	750
321			230, 286, 318	669
322			230, 282, 318	693
323			230, 282, 314	709

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
324			230, 286, 314	681
325			226, 286, 314	762
326			230, 282, 318	681
327			230, 282, 314	697
328			234, 282, 318	627
329			226, 282, 318	767
330			226, 282, 318	725
331			230, 286, 318	711

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
332			226, 282, 318	671
333			234, 282, 314	718
334			234, 282, 318	693
335			234, 286, 318	653
336			284, 318	706
337			230, 282, 318	641
338			230, 282, 314	667
339			283, 318	655

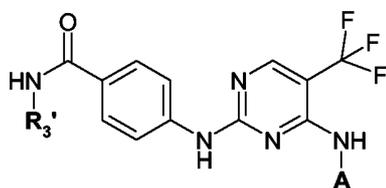
#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
340			230, 286, 318	699
341			230, 282, 318	750
342			230, 282, 318	627
343			250, 282, 318	667
344			230, 282, 318	683
345			238, 282, 314	641
346			230, 314	692
347			282, 318	723

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
348			234, 286, 314	653
349			286, 318	667
350			234, 286, 314	718
351			230, 286, 318	685

### Beispiele 352-372

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben, hergestellt. 2-(4-Carboxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin

5 kann nach Methode 14 hergestellt werden. Das entsprechende Anilin ist in Methode 11 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich beziehungsweise ist in Methode 13, 15 beziehungsweise 25 beschrieben.



#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
352			222, 302	688

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
353			246, 298	663
354			234, 298	679
355			234, 302	623
356			298	611
357			246, 302	676
358				651
359				667
360			246, 302	611

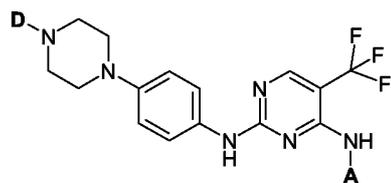
#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
361			298	662
362				637
363			234, 298	653
364			226, 302	597
365			302	637
366			246, 302	625
367			302	695
368			302	711

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
369			302	669
370			302	720
371			300	693
372			242, 302	655

**Beispiele 373-386**

Analog zu Beispiel 169 und 170 werden die folgenden Beispiele hergestellt.

Das entsprechende Anilin ist in Methode 11 beschrieben.



5

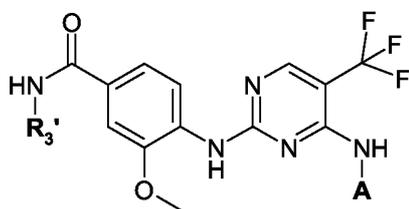
#	A	D	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
373			246	621
374			246	611

#	A	D	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
375			234	639
376			238	597
377			250	599
378			250	585
379			250	613
380			250	609
381			246	625
382			250	599

#	A	D	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
383			230	571
384			246	595
385			250	585
386			246, 286	615

### **Beispiele 387-388**

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben, hergestellt. 2-(4-Carboxy-2-methoxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin kann nach Methode 12 beziehungsweise 14 hergestellt werden. Das  
 5 entsprechende Anilin ist in Methode 4 beziehungsweise Methode 17 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich.

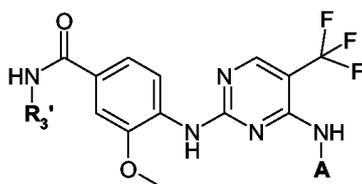


#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
387			262, 318	569

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
388			278, 318	615

### **Beispiele 389-404**

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben, hergestellt. 2-(4-Carboxy-2-methoxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin kann nach Methode 12 beziehungsweise 14 hergestellt werden. Das  
5 entsprechende Anilin ist in Methode 7, in Methode 18 beziehungsweise 19 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich beziehungsweise ist in Methode 13 beschrieben.



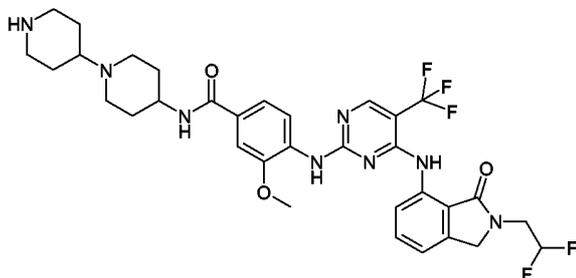
#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
389			284, 322	668
390			230, 285, 325	698
391			280, 325	730

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
392			230, 285, 325	682
393			285, 325	630
394			284, 322	686
395			285, 325	616
396			285, 322	654
397			285, 325	584
398			285, 325	598
399			285, 325	668

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
400			285, 325	598
401			285, 325	612
402			285, 322	700
403			285, 322	630
404			262	688

**Beispiel 405**

2-[4-([1,4']Bipiperidinyl-4-ylcarbonyl)-2-methoxy-phenylamino]-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin



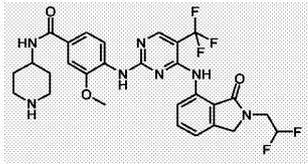
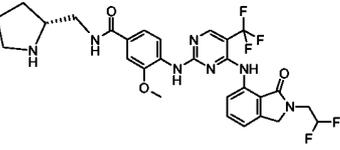
5

1150 mg (3,308 mmol) 2-(4-Carboxy-2-methoxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin (Methode 12 beziehungsweise 14) werden in 2,5 ml *N*-Methyl-2-pyrrolidinon gelöst und mit 883 mg (4,161 mmol) 7-Amino-2-(2,2-difluor-ethyl)-2,3-dihydro-isoindol-

- 1-on (Methode 2) versetzt. Diesem Reaktionsgemisch werden 115 µl einer 4 M Lösung von HCl (0,460 mmol) in 1,4-Dioxan zugesetzt. Nach 16 h bei 90 °C wird das Reaktionsgemisch in 150 ml einer wässrigen 1 N Salzsäure eingerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet.
- 5 Ausbeute: 1626 mg (3,110 mmol; 94 %)  
MS (ESI): 524 (M+H)<sup>+</sup>
- 100 mg (0,191 mmol) dieses Niederschlages, 240 µl (1,402 mmol) *N*-Ethyl-diisopropylamin, 89 mg (0,279 mmol) *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluorborat und 76 mg (0,267 mmol) 4-Amino-[1,4']bipiperidinyl-1'-carbonsäure *tert*-butylester werden in 3 ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Nach 15 h bei 20 °C wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 20 ml Dichlormethan und 5 ml Methanol aufgenommen und über Aluminiumoxid filtriert. Das Aluminiumoxid wird mehrmals mit einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol (4:1) nach gewaschen. Das Lösungsmittel der vereinigten Fraktionen wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand
- 15 wird in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Diese Mischung lässt man 3 h bei 20 °C rühren und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient durchlaufen der am Startpunkt aus 90% Wasser und 10% Acetonitril und am Endpunkt aus 5% Wasser und
- 20 95% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem Acetonitril sind jeweils 0,1% Ameisensäure beigemischt. Die geeigneten Fraktionen werden mit 500 µl einer 1 N Salzsäure versetzt und gefriergetrocknet. Das Produkt liegt als Trihydrochlorid vor.
- Ausbeute: 42 mg (0,053 mmol; 28 %)  
UV max: 322 nm
- 25 MS (ESI): 689 (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR: 1.92 - 2.19 (m, 6H), 2.28 - 2.37 (m, 2H), 2.86 - 3.00 (m, 2H), 3.07 - 3.19 (m, 3H), 3.84 - 4.18 (m, 7H), 4.59 (s, 2H), 6.15 - 6.47 (m, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.35 - 7.43 (m, 1H), 7.54 - 7.64 (m, 2H), 7.75 - 7.82 (m, 1H), 8.40 - 8.64 (m, 3H), 8.90 - 9.01 (m, 1H), 9.10 - 9.25 (m, 2H), 10.40 - 10.47 (m,
- 30 1H), 10.91 - 11.27 (m, 1H)

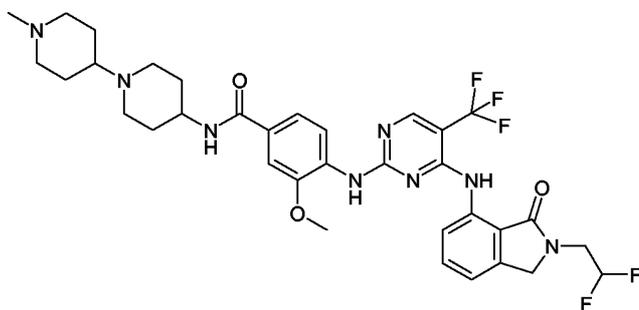
**Beispiele 406-407**

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 405 beschrieben, hergestellt.

#		UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
406		318	606
407		322, 286	606

5 **Beispiel 408**

2-[2-methoxy-4-(1'-methyl-[1,4']bipiperidiny-4-ylcarbamoyl)-phenylamino]-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin



70 mg (0,087 mmol) 2-[4-([1,4']Bipiperidiny-4-ylcarbamoyl)-2-methoxy-phenylamino]-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin (Beispiel 405) werden in 3 ml Methanol gelöst, mit 8,5 µl (0,508 mmol) Essigsäure und mit 8 µl (0,107 mmol) einer 37% wässrigen Formaldehyd-Lösung versetzt. Anschließend gibt man bei 20 °C 7,0 mg (0,112 mmol) Natriumcyanoborhydrid zu. Diese Mischung rührt man 16 h bei 20 °C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient durchlaufen der am Startpunkt aus 95% Wasser und 5% Acetonitril und am Endpunkt aus 5% Wasser und 95% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem Acetonitril sind jeweils 0,1% Ameisensäure beigemischt. Die

geeigneten Fraktionen werden mit 500  $\mu$ l einer 1 N Salzsäure versetzt und gefriergetrocknet. Das Produkt liegt als Trihydrochlorid vor.

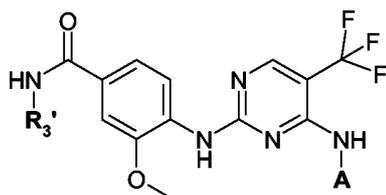
Ausbeute: 18 mg (0,022 mmol; 25 %)

UV max: 322 nm

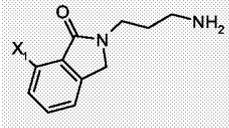
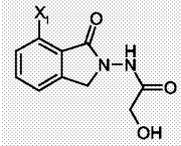
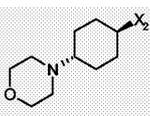
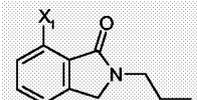
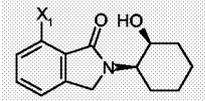
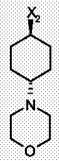
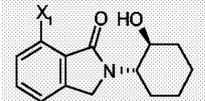
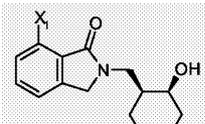
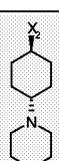
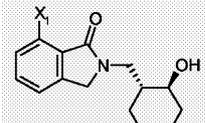
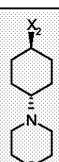
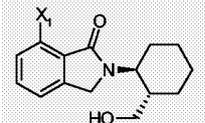
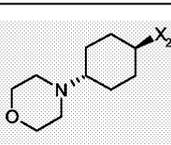
5 MS (ESI): 703 (M+H)<sup>+</sup>

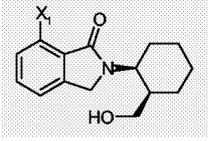
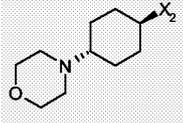
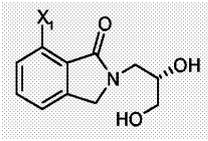
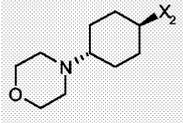
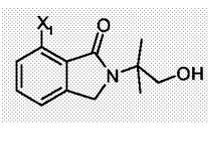
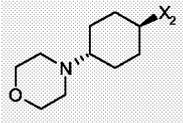
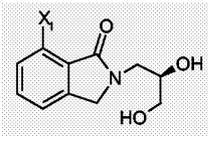
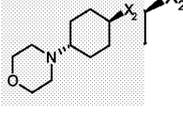
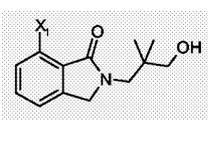
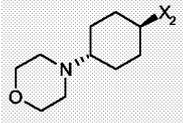
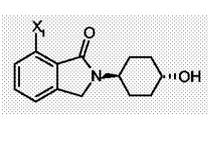
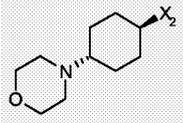
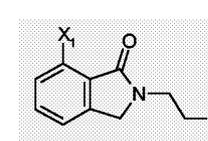
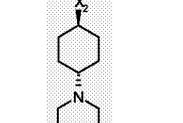
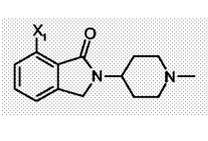
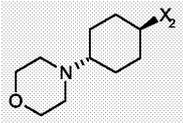
### **Beispiele 409-491**

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben, hergestellt. 2-(4-Carboxy-2-methoxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-  
10 pyrimidin kann nach Methode 12 beziehungsweise 14 hergestellt werden. Das entsprechende Anilin ist in Methode 2 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich beziehungsweise ist in Methode 13, 20 beziehungsweise 21 beschrieben.



#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
409			285, 320	584
410			322	716
411			326	703

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
412				558
413			282, 318	699
414			322, 286	668
415			322,3	724
416			322,3	362
417			322, 286	738
418			322, 286	738
419			282, 314	738

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
420			286, 314	738
421			286, 318	700
422			286, 322	698
423			286, 318	700
424			286, 322	712
425			286, 322	724
426			322, 286	672
427			282, 322	723

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
428			322, 285	602
429			326,3	616
430			322, 286	616
431			318, 286	645
432			321, 284	632
433			322, 286	618
434			318, 282	690
435			322, 282	708

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
436			322, 286	686
437			322, 284	722
438			322, 282	658
439			322, 285	547
440			322, 286	602
441			286,3	565
442			322, 286	620
443			322, 284	686

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
444			326,3	634
445			326, 286	634
446			322, 284	676
447			322,3	663
448			325,3	650
449			325,3	635
450			322, 282	620
451			322, 282	704

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
452			322, 282	665
453			326, 282	595
454			322, 284	677
455			322,3	664
456			326, 286	594
457			322, 282	743
458			326, 286	638
459			326, 283	681

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
460			318, 284	681
461			318, 286	627
462			322, 286	627
463			326, 286	648
464			322, 286	611
465			322, 286	723
466			322, 282	710
467			326, 286	654

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
468			326, 286	654
469			322, 284	683
470			326, 286	640
471			318, 283	710
472			326, 286	654
473			326, 286	654
474			321, 285	683
475			326, 286	630

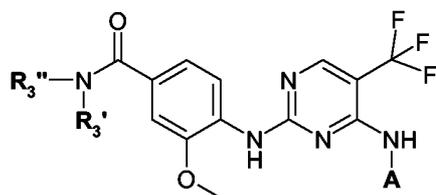
#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
476			322, 286	682
477			318, 286	612
478			318,3	606
479			322, 286	566
480			322, 286	621
481			318, 286	649
482			322, 286	606
483			326, 286	652

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
484			326, 286	648
485			322, 284	704
486			326, 286	634
487			322, 285	689
488			322, 285	703
489			322	698
490			322, 286	619
491			322, 286	689

**Beispiele 492-621**

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben, hergestellt. 2-(4-Carboxy-2-methoxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin kann nach Methode 12 beziehungsweise 14 hergestellt werden. Das

5 entsprechende Anilin ist in Methode 22 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich, in Methode 13, 15, 20, 21, 23, 24 und 25 beziehungsweise in J. Med. Chem. **2003**, 46(5), 702-715 beschrieben.



#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> ''	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
492			H	286, 322	584
493			H	286, 322	826
494			H	284, 322	613
495			H	282, 322	640
496			H	286, 320	570

#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> "	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
497			H	286, 322	584
498			H	282, 322	693
499			H	286, 322	686
500			H	286, 326	616
501			H	286, 326	630
502			H	282, 325	704
503			H	286, 326	634
504			H	286, 326	648

#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> "	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
505			H	286, 322	712
506			H	322, 286	739
507			H	322, 286	645
508			H	326, 286	632
509			H	322, 286	672
510			H	322, 284	700
511			H	314, 286	616
512			H	286, 322	684

#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> ''	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
513			H	286, 322	670
514			H	282, 322	658
515			H	322, 286	632
516			H	326, 286	628
517			H	325, 286	628
518			H	326, 286	659
519			H	326	699
520			H	284, 326	616

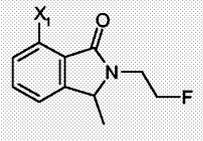
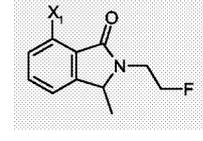
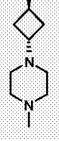
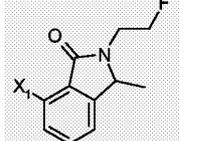
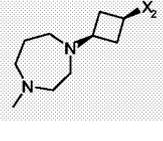
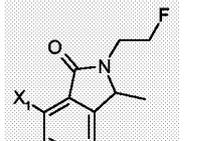
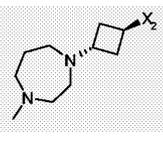
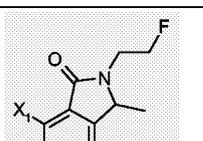
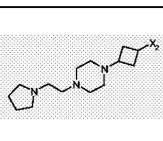
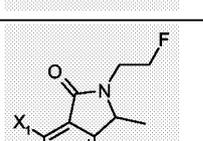
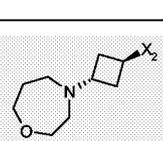
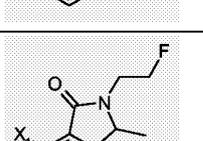
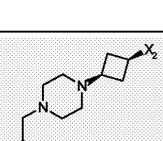
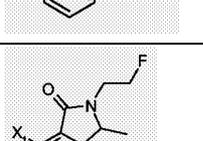
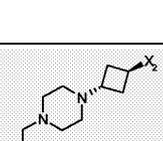
#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> ''	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
521			H	234, 282, 314	630
522			H	326	660
523			H	326	657
524			H		645
525			H	326	627
526			H	326	660
527			H	326	659
528			H	326	692

#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> ''	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
529			H	326	644
530			H	326	628
531			H	322	662
532			H	326	699
533			H	326	602
534			H		646
535			H	326	666
536			H	326	646

#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> ''	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
537			H	326	-
538			H	322	616
539			H	318	630
540			H	318	630
541			H	274	644
542			H	326	658
543			H	286, 324	630
544			H	286, 326	658

#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> "	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
545			H	286, 322	630
546			H	286, 326	642
547			H	286, 322	562
548			H	322-326	630
549			H	326	630
550			H	286, 322	607
551			H		646
552			H		644

#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> ''	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
553			H	326	644
554			H	322-326	658
555			H	322-326	658
556			H	286, 326	658
557			H	322-326	642
558			H	322-326	642
559			H	286, 322	656
560			H	286, 322	656

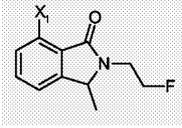
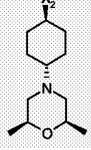
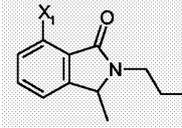
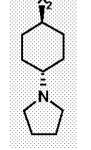
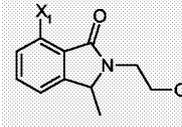
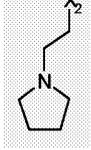
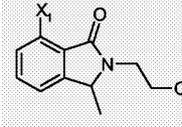
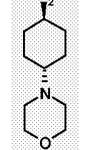
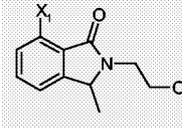
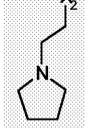
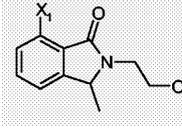
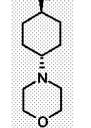
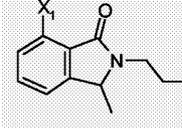
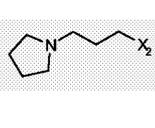
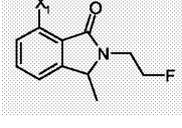
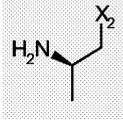
#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> ''	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
561			H	286, 322	671
562			H	286, 322	671
563			H	318	685
564			H	322-326	685
565			H	322-326	754
566			H	322-326	672
567			H	322	711
568			H	322-326	711

#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> ''	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
569			H	326	624
570			H	326	645
571			H	322-326	650
572			H	286, 326	684
573			H	286, 326	684
574			H	326	673
575			H	322	698
576			H	326, 286	646

#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> "	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
577			H	286, 322	684
578			H	282, 322	658
579			H	322, 286	617
580			H	326, 286	644
581			H	326, 286	590
582			H	286, 326	673
583			H	326, 285	652
584			H	326, 282	722

#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> ''	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
585			H	326, 286	648
586			H	326, 285	718
587			H	326, 286	652
588			H	326, 284	652
589			H	325, 283	681
590			H	325,3	652
591			H	326,3	666
592			H	325, 283	666

#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> ''	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
593			H	325,3	648
594			H	325, 284	648
595			H	325, 284	677
596			H	325, 284	648
597			H	326, 285	662
598			H	325, 284	662
599			H	326, 282	720
600				314, 283	576

#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> ''	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
601			H	322, 286	714
602			H	286, 322	670
603			H	324, 285	614
604			H	324, 284	684
605			H	324, 285	628
606			H	324, 284	698
607			H	285, 322	630
608			H	325, 284	576

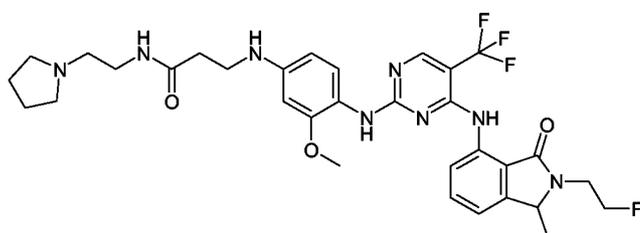
#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> ''	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
609			H	325, 284	576
610			H	326, 286	659
611			H	326, 286	646
612			H	325, 285	630
613			H	325, 284	630
614			H	325, 285	590
615			H	285, 325	642
616			H	325, 285	670

#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> ''	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
617			H	326, 286	684
618			H	326, 286	658
619			H	285, 324	684
620			H	326, 286	658
621			H	280, 320	631

**Beispiel 622**

2-(2-Methoxy-4-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-ethylamino]-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

5



73 mg (0,193 mmol) 3-(4-Amino-3-methoxy-phenylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-propionsäureamid Hydrochlorid (Methode 28) werden in 3 ml 2-Butanol gelöst und mit 50 mg (0,129 mmol) 2-Chlor-4-(2-(2-fluorethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-

4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin (Methode 26) versetzt. Diese Reaktionsmischung rührt man 16 h bei 100°C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient durchlaufen der am Startpunkt aus 90% Wasser und 10%

5 Acetonitril und am Endpunkt aus 55% Wasser und 45% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem Acetonitril sind jeweils 0,1% Ameisensäure beigemischt.

Die geeigneten Fraktionen werden mit 500 µl einer 1 M wässrigen Salzsäure versetzt und gefriergetrocknet. Das Produkt liegt als Dihydrochlorid vor.

Ausbeute: 33 mg (0,045 mmol; 35 %)

10 UV max: 314 nm

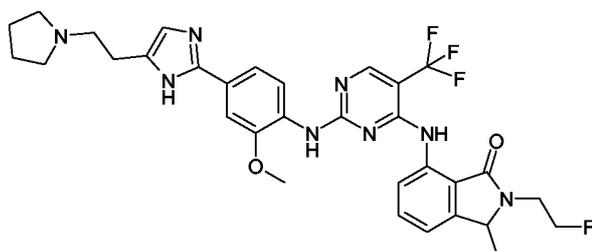
MS (ESI): 659 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR: 1.35 - 1.48 (m, 3H), 1.64 - 1.78 (m, 4H), 2.37 - 2.46 (m, 2H), 3.48 - 3.75 (m, 4H), 3.97 - 4.14 (m, 1H), 4.50 - 4.78 (m, 3H), 5.55 - 5.71 (m, 1H), 6.14 - 6.42 (m, 2H), 6.96 - 7.32 (m, 3H), 7.86 - 7.98 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)

15

### **Beispiel 623**

2-(2-Fluor-ethyl)-7-(2-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-methoxy-phenylamin}-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-  
 20 trifluormethyl-pyrimidin



0,07 g (0,3 mmol) 2-[2-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-ethanol (Methode 27) werden in 2 ml Dioxan suspendiert und im Ultraschalbad bei 50 °C in Lösung gebracht. Es wird mit 0,8 ml (3,20 mmol) 4 N dioxanischer Salzsäure versetzt. Im

25 Vakuum wird das Dioxan abgezogen, mit 0,096 g (0,247 mmol) 7-(2-Chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamin)-2-(2-fluor-ethyl)-3-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on versetzt und in Butanol suspendiert. Es wird 16 h bei 100 °C rühren gelassen. Das

Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel. Es wird ein Gradient durchlaufen der am Startpunkt aus 75% Wasser und 25 % Acetonitril und am Endpunkt aus 30% Wasser und 70% Acetonitril besteht. Dem Wasser ist 0,1% Ammoniak beigemischt. 23 mg dieses Zwischenprodukts und 0,018g  
 5 (0,094 mmol) p-Toluensulfonylchloride werden in 0,9 ml Tetrahydrofuran und 0,02 ml (0,139 mmol) Triethylamin suspendiert und mit 0,007g (0,057 mmol) 4-Dimethylamino-pyridine versetzt. Diese Reaktionsmischung rührt man 16 h bei 20 °C. Anschließend wird mit 0,36 ml (5,064 mmol) Pyrrolidin versetzt und man rührt man 16 h bei 60 °C. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-  
 10 RP-Kieselgel. Es wird ein Gradient durchlaufen der am Startpunkt aus 90% Wasser und 10% Acetonitril und am Endpunkt aus 60% Wasser und 40% Acetonitril besteht. Dem Wasser ist 0,1% Ameisensäure beigemischt.

Ausbeute: 7 mg (0,011 mmol, 28%)

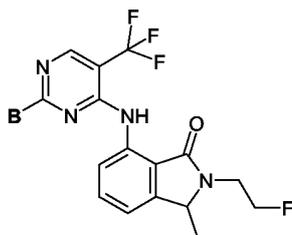
MS (ESI): 639 (M+H)<sup>+</sup>

15 UV max: 330 nm

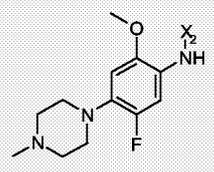
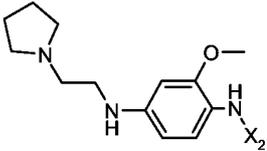
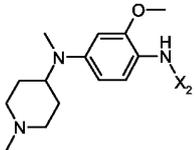
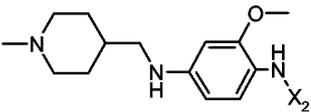
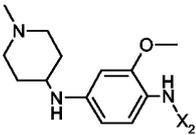
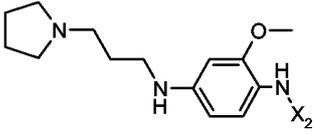
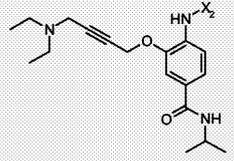
NMR: 1.42 - 1.46 (m, 3H), 1.78 - 2.08 (m, 6H), 2.29 (s, 1H), 3.95 - 4.16 (m, 4H),  
 4.52 - 4.78 (m, 3H), 7.09 - 7.13 (m, 1H), 7.24 - 7.28 (m, 1H), 7.46 - 7.50 (m,  
 1H), 7.52 - 7.58 (m, 2H), 7.64 - 7.67 (m, 1H), 7.82 - 7.88 (m, 1H), 8.02 -  
 8.13 (m, 2H), 8.50 - 8.60 (m, 2H), 9.20 - 9.23 (m, 1H), 10.52 - 10,82 (m,  
 20 2H).

### **Beispiele 624-638**

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 622 beziehungsweise 623 beschrieben, hergestellt. Das entsprechende Anilin ist in Methode 27  
 25 und 28 beschrieben.

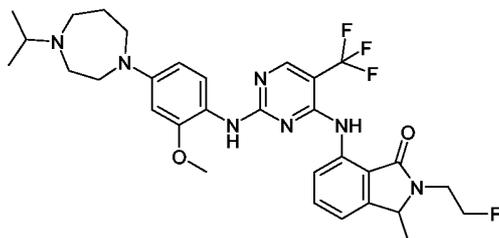


#	B	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
624		290, 326	586
625		290, 330	654
626		290, 326	625
627		326	512
628		314	685
629		290, 314	659
630			659
631		278	592

#	B	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
632		314	592
633		314	588
634		314	602
635		314	602
636		314	588
637		314	602
638			670

**Beispiel 639**

2-(4-(4-isopropyl-[1,4]diazepin-1-yl)-2-methoxy-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

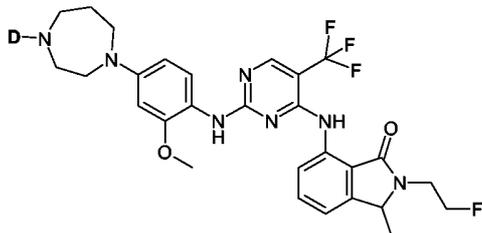


50 mg (0,087 mmol) 2-(4-(4-[1,4]diazepan-1-yl)-2-methoxy-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-  
ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
5 gelöst und mit 13  $\mu$ l (0,174 mmol) Aceton versetzt. Zu dieser Reaktionsmischung gibt man  
37 mg (0,175 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid. Nach 16 h bei 20 °C wird das  
Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie  
gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient innerhalb  
von 15 min durchlaufen der am Startpunkt aus 95% Wasser und 5% Acetonitril und am  
10 Endpunkt aus 5% Wasser und 95% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem  
Acetonitril sind jeweils 0,1% Ameisensäure beigemischt. Die geeigneten Fraktionen  
werden mit 500  $\mu$ l einer 1 M wässrigen Salzsäure versetzt und gefriergetrocknet. Das  
Produkt liegt als Dihydrochlorid vor.

Ausbeute: 51 mg (0,074 mmol; 85 %)  
15 UV max: 314 nm  
MS (ESI): 616 (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR: 1,23-1,35 (m, 6H), 1,35-1,51 (m, 3H), 2,16-2,29 (m, 1H), 2,95-3,05 (m,  
1H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,42-3,66 (m, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,83-4,00 (m, 2H),  
4,00-4,16 (m, 1H), 4,50-4,79 (m, 3H), 6,32-6,63 (m, 2H), 7,08-8,59 (m,  
20 4H), 9,24-9,76 (m, 1H), 10,67 (s, 2H)

### **Beispiele 640-648**

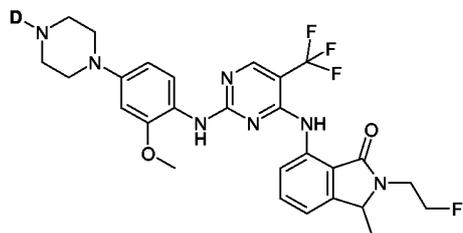
Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 639  
beschrieben, hergestellt.



#	D	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
640		314	574
641		310-314	628
642		310-314	602
643		310-314	630
644		314	671
645		310-314	618
646		314	658
647		314	588

### **Beispiele 648-659**

- Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 639 beschrieben, hergestellt. Für die reduktive Aminierung wird 2-(2-methoxy-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin eingesetzt. Das Anilin für die Herstellung dieser Verbindung ist in Methode 28 beschrieben.

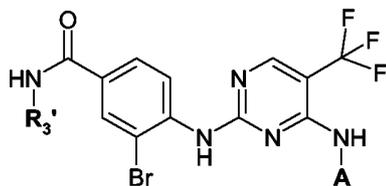


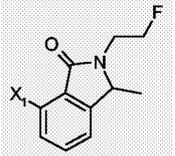
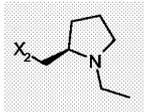
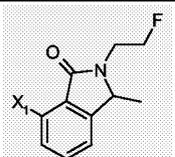
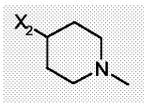
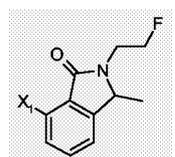
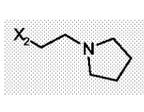
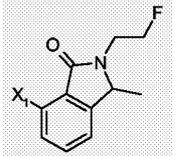
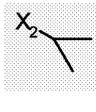
#	D	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
648		286, 314	631
649		286, 314	603
650		282, 314	643
651		282, 314	671
652		286, 314	657
653		282, 314	628
654		286, 314	657
655		286, 314	671
656		282, 314	614
657		282, 314	560
658		234, 283, 314	694

#	D	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
659		286, 314	574

**Beispiele 660-666**

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben, hergestellt. 2-(4-Carboxy-2-brom-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-  
 5 pyrimidin kann nach Methode 29 hergestellt werden. Das entsprechende Anilin ist in Methode 22 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich beziehungsweise in Methode 13 beschrieben.

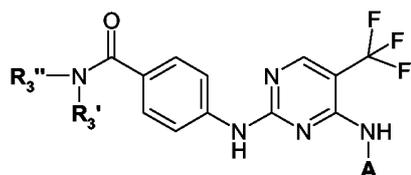


#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
660			314	678 / 680
661			314	626 / 628
662			314	626 / 628
663			286	609 / 611

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
664			314	734 / 736
665			314	693 / 695
666			286	678 / 680

### **Beispiele 667-681**

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben, hergestellt. 2-(4-Carboxy-phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin kann nach Methode 14 hergestellt werden. Das entsprechende Anilin ist in Methode 22 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich oder in Methode 13 beschrieben. Außerdem kann der Rest R<sub>3</sub>' analog zu Beispiel 639 über eine reduktive Aminierung aufgebaut werden. Dabei wird ein Amin eingesetzt, welches in der Seitenkette eine weitere geschützte Aminofunktion besitzt. Als Schutzgruppe kommt eine *tert*-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder Benzyl-Gruppe in Frage. Die Abspaltung dieser Schutzgruppe erfolgt nach einer dem Fachmann geläufigen Prozedur und eine reduktive Aminierung (analog Beispiel 639) oder eine Alkylierung (analog Methode 34 beziehungsweise WO2004052857) stellen die letzten Schritte in dieser Sequenz dar.



15

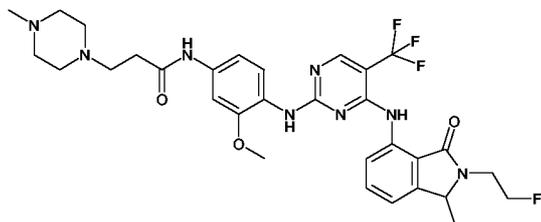
#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> ''	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
667			H	314	586
668			H	314	586
669			H	314	586
670			H	314	642
671			H	314	616
672			H	290	600
673			H	290	709
674			H	314	600

#	A	R <sub>3</sub> '	R <sub>3</sub> ''	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
675			H	314	586
676				286	574
677			H	286	572
678			H	290	682
679			H	314	642
680			H	290	656
681			H	314	615

**Beispiel 682**

2-(2-methoxy-4-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propionylamino]-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-

5 pyrimidin



63 mg (0,116 mmol) 2-(4-Acryloylamino-2-methoxy-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoinol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin (Methode 30) werden in 1 ml Methanol gelöst und mit 70 mg (0,699 mmol) N-Methyl-piperazin

5 versetzt. Nachdem man 48 h bei 20 °C gerührt hat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient innerhalb von 20 min durchlaufen der am Startpunkt aus 95% Wasser und 5% Acetonitril und am Endpunkt aus 2% Wasser und 98% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem Acetonitril sind jeweils 0,1%

10 Ameisensäure beigemischt. Die geeigneten Fraktionen werden mit 500 µl einer 1 M wässrigen Salzsäure versetzt und gefriergetrocknet. Das Produkt liegt als Dihydrochlorid vor.

Ausbeute: 58 mg (0,081 mmol; 70 %)

UV max: 282 nm

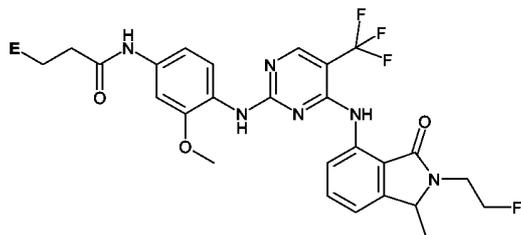
15 MS (ESI): 645 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR: 1.42 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.29 - 2.43 (m, 4H), 2.65 - 2.70 (m, 2H), 3.50 - 3.62 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.00 - 4.12 (m, 1H), 4.52 - 4.76 (m, 3H), 7.12 - 7.17 (m, 1H), 7.12 - 7.42 (m 4H), 7.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.46 (s, 1H)

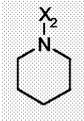
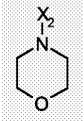
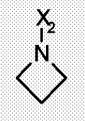
20

### **Beispiele 683-692**

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 682 beschrieben, hergestellt.

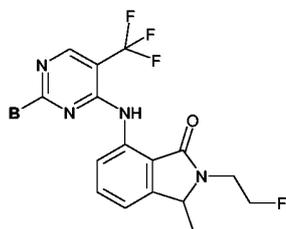


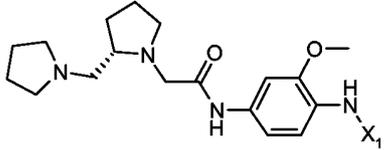
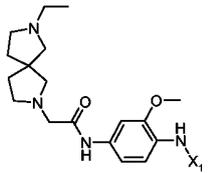
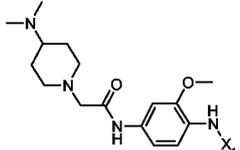
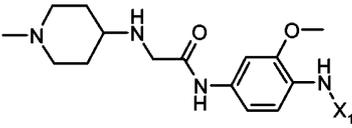
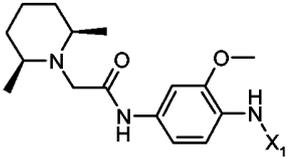
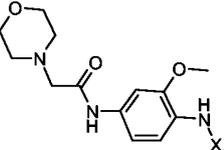
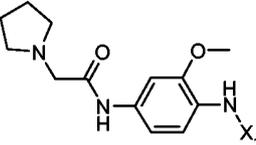
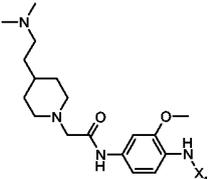
#	E	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
683		282	661
684		282	673
685		282	701
686		282	645
687		282	685
688		282	616
689		282	713

#	E	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
690		282	630
691		282	632
692		282	602

### **Beispiele 693-704**

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 682 beschrieben, hergestellt. 2-(4-(2-Bromo-acetylamino)-2-methoxy-phenylamino)-4-(2-(2-  
5 fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin beziehungsweise 2-(4-(2-Bromo-acetylamino)-2-brom-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin oder 2-[5-(2-Bromo-acetylamino)-pyridin-2-ylamino]-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin, welche in  
10 Methode 30 beschrieben sind, werden als Edukt für die nukleophile Substitution eingesetzt.

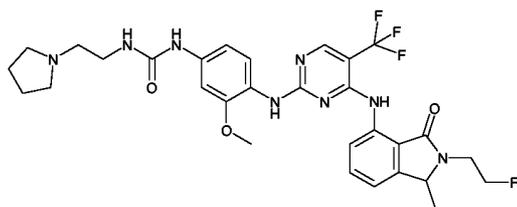


#	B	UV max [nm]:	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup> :
693		282	685
694		282	685
695		314	659
696		282	645
697		282	644
698		282	618
699		282	602
700		282	687

#	B	UV max [nm]:	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup> :
701		322	573
702		322	630
703		222	650
704		278	707

**Beispiel 705**

2-(2-methoxy-4-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-ureido]-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin



5

70 mg (0,135 mmol) 2-(4-Carboxy-2-methoxy-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin (analog Beispiel 53) werden in 2 ml Toluol gelöst und mit 190 µl (1,348 mmol) Triethylamin und 60 µl (0,270 mmol) Diphenylphosphorylazid versetzt. Diese Reaktionsmischung wird 48 h bei 20 °C gerührt. Anschließend temperiert man die Suspension 2 h auf 95 °C, wobei eine braune klare Lösung entsteht. Daraufhin gibt man 31 mg (0,270 mmol) 1-(2-Aminoethyl)-pyrrolidin zu und lässt nochmals 1 h bei 95 °C rühren. Das Lösungsmittel wird im Vakuum

10

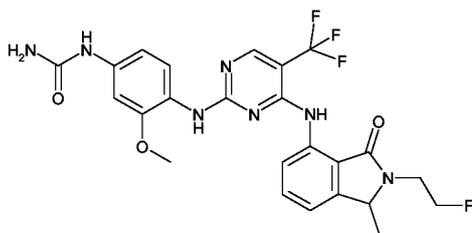
entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient innerhalb von 15 min durchlaufen der am Startpunkt aus 95% Wasser und 5% Acetonitril und am Endpunkt aus 2% Wasser und 98% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem Acetonitril sind jeweils 0,1% Ameisensäure beigemischt. Die geeigneten Fraktionen werden mit 5 M Natronlauge basisch gestellt und 4mal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

- Ausbeute: 42 mg (0,067 mmol; 50 %)  
 UV max: 282 nm  
 10 MS (ESI): 631 (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR: 1.42 - 1.48 (m, 3H), 1.69 - 1.79 (m, 4H), 3.22 - 3.28 (m, 2H), 3.49 - 3.62 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.99 - 4.12 (m, 1H), 4.53 - 4.76 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 6.84 - 6.91 (m, 1H), 7.15 - 7.33 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.44 (s, 1H)

15

**Beispiel 706**

2-(2-methoxy-4-ureido-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

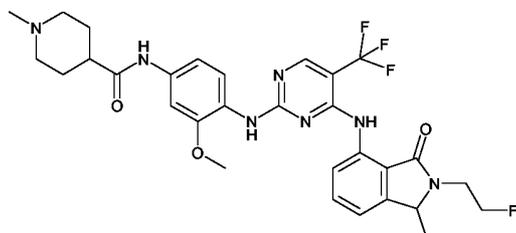


20 Diese Verbindung wird analog zu Beispiel 705 hergestellt.

- UV max: 282 / 314 nm  
 MS (ESI): 534 (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR: 1.42 (d, 3H), 3.48 - 3.64 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.98 - 4.13 (m, 1H), 4.50 - 4.77 (m, 3H), 5.89 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.16 - 7.30 (m, 2H), 7.36 (s, 1H),  
 25 8.33 - 8.41 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.44 (s, 1H)

**Beispiel 707**

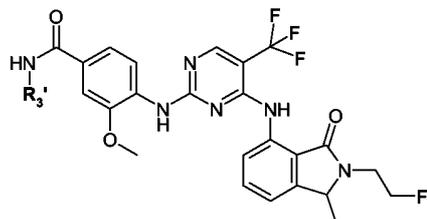
2-(2-methoxy-4-[(1-methyl-piperidin-4-carbonyl)-amino]-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin



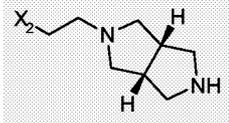
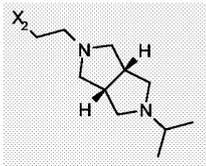
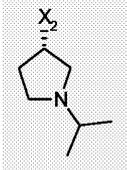
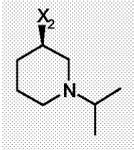
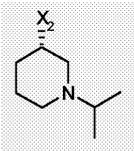
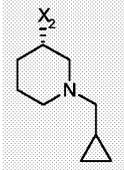
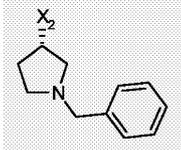
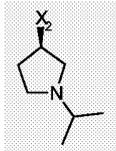
- 5 Ausgehend von 2-(4-Amino-2-methoxy-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin (Methode 30) wird über eine dem Fachmann geläufige Amidknüpfungsmethode oben genanntes Produkt hergestellt (siehe auch Beispiel 53 beziehungsweise 1032). Die Substanz liegt als freie Base vor.
- 10 UV max: 282 nm  
 MS (ESI): 616 (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.51 (d, 3H), 2.25 - 2.32 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 3.00 - 3.07 (m, 2H), 3.53 - 3.65 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.13 - 4.27 (m, 1H), 4.56 - 4.77 (m, 3H), 6.84 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.47 - 7.54 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.16 - 8.24 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.60 - 8.68 (m, 1H),  
 15 10.42 (s, 1H)

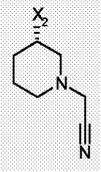
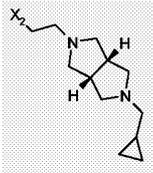
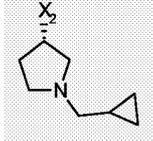
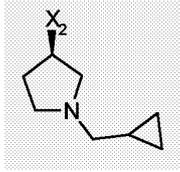
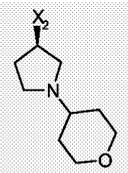
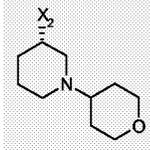
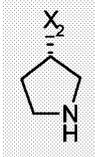
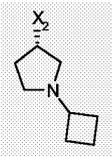
**Beispiele 708-795**

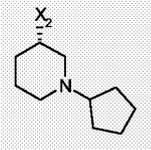
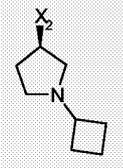
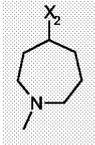
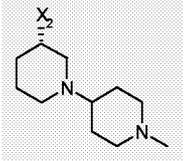
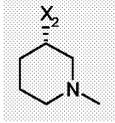
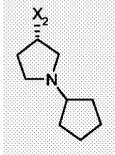
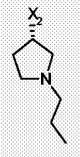
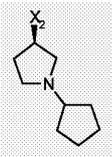
- Über ein analoges Verfahren wie in Beispiel 53 beschrieben wird an 2-(4-Carboxy-2-methoxy-phenylamino)-4-[2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-ylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin ein primäres Amin gekuppelt, welches in der Seitenkette eine weitere geschützte Aminofunktion besitzt. Als Schutzgruppe kommt eine *tert*-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder Benzyl-Gruppe in Frage. Die Abspaltung dieser Schutzgruppe nach einer dem Fachmann geläufigen Prozedur und eine reduktive  
 20 Aminierung (analog Beispiel 639) oder Alkylierung (analog Methode 34 beziehungsweise WO2004052857) stellen die letzten Schritte in dieser Sequenz dar.

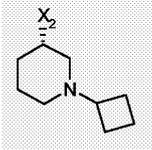
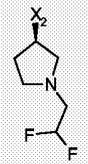
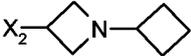
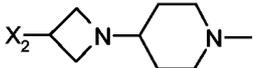
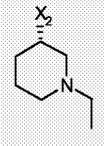
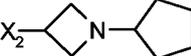
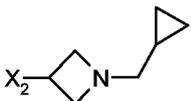


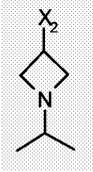
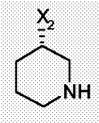
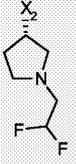
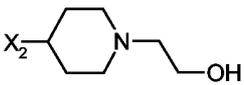
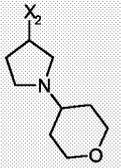
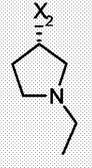
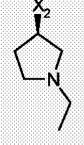
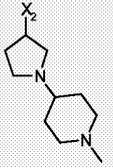
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
708		285, 322	706
709		285, 322	656
710		285, 322	630
711		322, 286	644
712		325, 286	699
713		282, 318	644
714		326	685

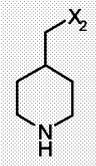
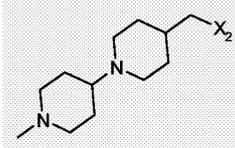
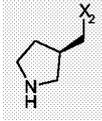
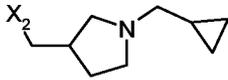
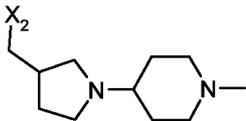
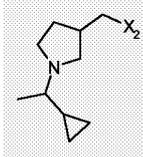
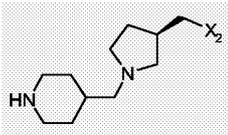
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
715		326	658
716		326	699
717		326	630
718		326	644
719		322	644
720		326	656
721		326	678
722		314	630

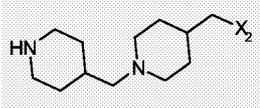
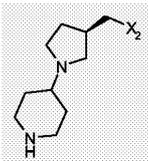
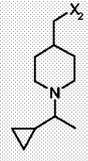
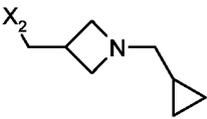
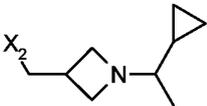
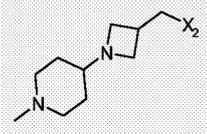
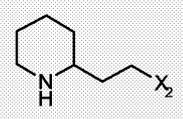
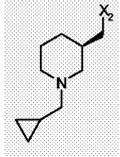
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
723		322	641
724		326	712
725		326	642
726		322	642
727		318	672
728		301	686
729		326	588
730		326	642

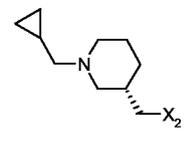
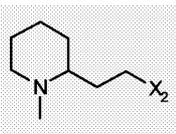
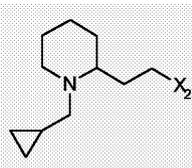
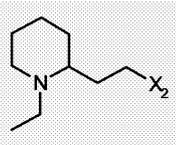
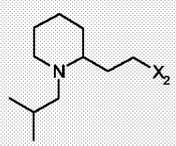
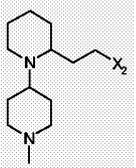
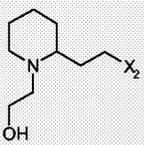
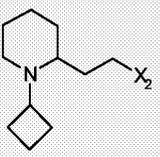
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
731		326	670
732		326	642
733		326	630
734		326	699
735		310	616
736		326	656
737		322	630
738		326	656

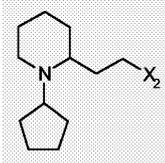
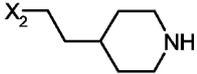
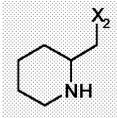
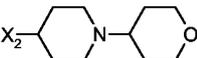
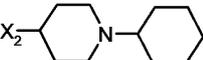
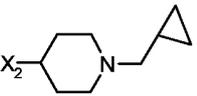
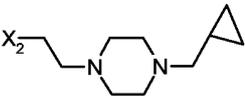
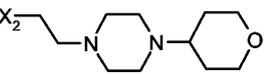
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
739		326	656
740		266	652
741		326	629
742		326	671
743		326	630
744		326	642
745		326	602
746		326	628

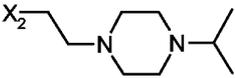
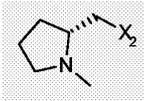
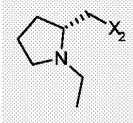
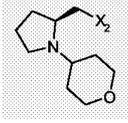
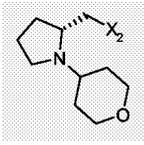
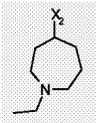
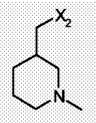
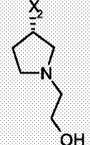
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
747		326	616
748		326	602
749		322	652
750		326	646
751		326	672
752		326	616
753		326	616
754		326	685

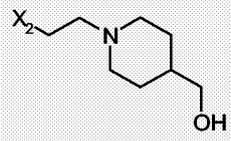
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
755		322	616
756		318	713
757		286, 322	588
758		226, 286, 322	602
759		322-326	656
760		322-326	699
761		322-326	670
762		322-326	699

#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
763		322	713
764		326	685
765		322	684
766		326	642
767		322-326	656
768		322-326	685
769		322-326	630
770		286, 322	670

#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
771		286, 322	670
772		322-326	644
773		322	684
774		322-326	658
775		322	686
776		322-326	727
777		322-326	674
778		322-326	684

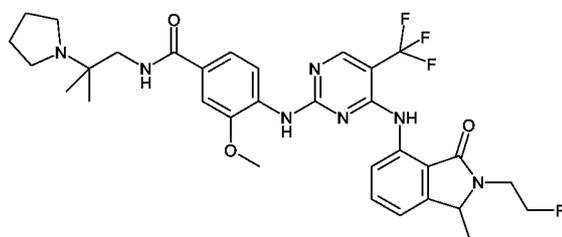
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
796		322-326	698
780		286, 322	630
781		282, 314	616
782		322, 286	686
783		326	684
784		324, 286	656
785		326, 286	685
786		322, 286	715

#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
787		322, 286	673
788		285, 322	616
789		285, 322	630
790		285, 322	686
791		285, 322	686
792		326	644
793		322	630
794		326	631

#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
795		326	660

**Beispiel 796**

2-[2-methoxy-4-(2-methyl-2-pyrrolidin-1-yl-propylcarbamoyl)-phenylamino]-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin



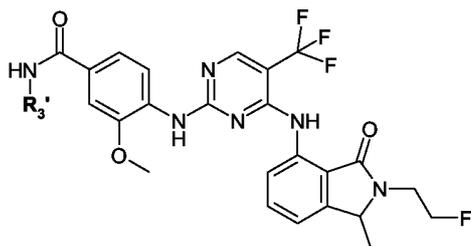
200 mg ( 0,385 mmol) 2-(4-Carboxy-2-methoxy-phenylamino)-4-[2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-ylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin (analog Beispiel 53) werden in 1 ml Dimethylformamid gelöst auf 0 °C abgekühlt und mit 520 µl (3,038 mmol) Diisopropylethylamin und 160 mg (0,498 mmol) *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N'*-tetramethyluronium-tetrafluorborat versetzt. Diese Lösung tropft man nach 10 min langsam zu 56 µl (0,539 mmol) 1,2-Diamino-2-methylpropan, welches in 300 µl Dimethylformamid gelöst ist. Die Reaktionsmischung rührt man 24 h bei 20°C und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch 15 Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient innerhalb von 15 min durchlaufen der am Startpunkt aus 90% Wasser und 10% Acetonitril und am Endpunkt aus 50% Wasser und 50% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem Acetonitril sind jeweils 0,1% Ameisensäure beigemischt. Die geeigneten Fraktionen werden gefriergetrocknet. Dieses Zwischenprodukt wird mit 70 mg 20 (0,515 mmol) Kaliumcarbonat und mit 84 mg (0,506 mmol) Kaliumjodid versetzt und in 2 ml Acetonitril suspendiert. Zu dieser Mischung gibt man 20 µl (0,170 mmol) 1,4-Dibrombutan und rührt unter Rückflussbedingungen 16 h. Anschließend werden die

Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient innerhalb von 15 min durchlaufen der am Startpunkt aus 90% Wasser und 10% Acetonitril und am Endpunkt aus 50% Wasser und 50% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem Acetonitril sind jeweils 0,1% Ameisensäure beigemischt. Die geeigneten Fraktionen werden mit 0,5 ml 1 N Salzsäure versetzt und gefriergetrocknet. Das Produkt liegt als Dihydrochlorid vor.

- Ausbeute: 20 mg (0,032 mmol, 8%)  
 UV max: 325 nm  
 10 MS (ESI): 644 (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): 1.30 - 1.47 (m, 9H), 1.85 - 2.01 (m, 4H), 3.20 - 3.31 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.99 - 4.15 (m, 1H), 4.51 - 4.78 (m, 3H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 1H), 7.63 - 7.69 (m, 1H), 7.73 - 7.77 (m, 1H), 7.79 - 7.87 (m, 1H), 8.40 - 8.59 (m, 2H), 8.75 - 8.82 (m, 1H), 9.16 - 9.21 (m, 1H), 10.50 - 10.63 (m, 2H)

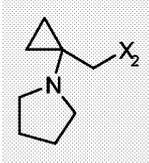
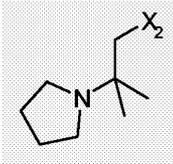
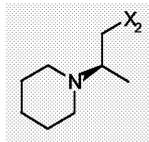
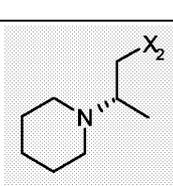
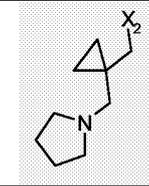
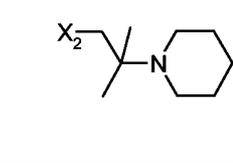
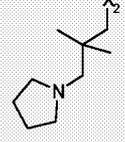
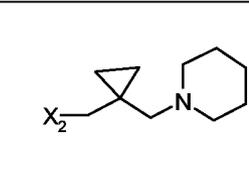
### **Beispiele 797-806**

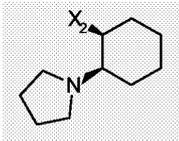
Über ein analoges Verfahren wie in Beispiel 796 beschrieben werden folgende Verbindungen hergestellt:



20

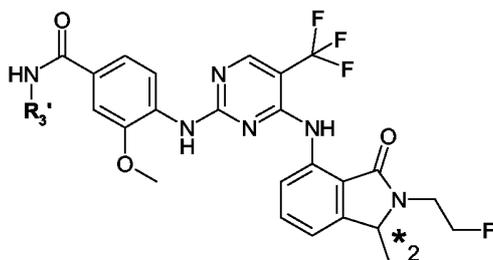
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
797		285, 325	642

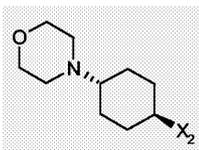
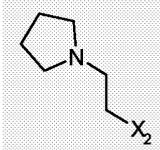
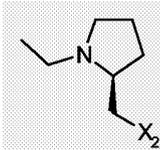
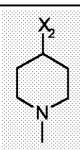
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
798		284, 325	642
799		325, 285	644
800		325, 285	644
801		325, 285	644
802		325, 285	656
803		325, 285	658
804		325, 284	658
805		326, 286	670

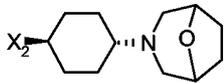
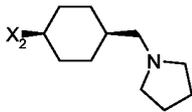
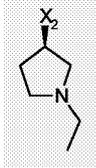
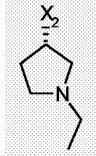
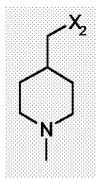
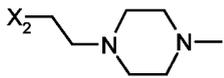
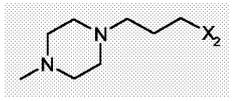
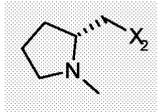
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
806		324, 285	670

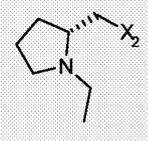
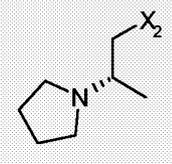
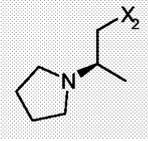
### Beispiele 807-821

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben, hergestellt. Das entsprechende Anilin ist in Methode 31 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich beziehungsweise ist in Methode 13, 21 beziehungsweise in Methode 25 beschrieben.



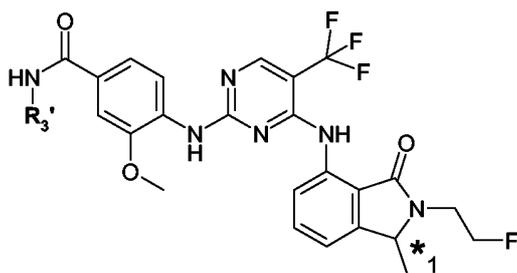
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
807		286, 322	686
808		286, 322	616
809		286, 322	630
810		286, 322	616

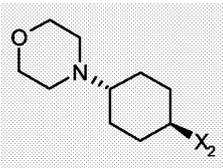
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
811		286, 322	712
812		322, 286	684
813			689
814		278	689
815		322	630
816		286, 326	645
817		285, 322	659
818		285, 322	616

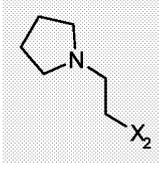
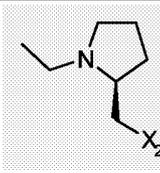
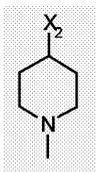
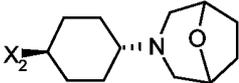
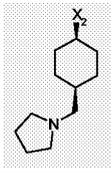
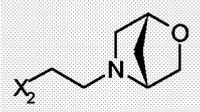
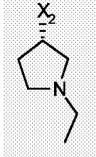
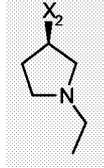
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
819		285, 322	630
820			630
821		322, 286	630

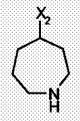
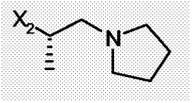
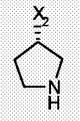
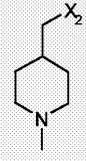
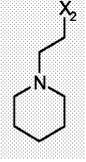
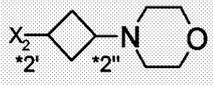
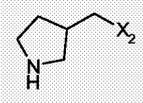
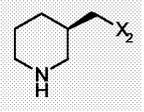
### Beispiele 822-885

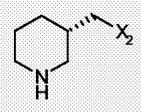
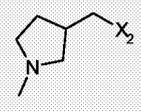
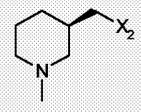
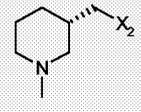
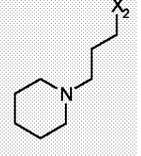
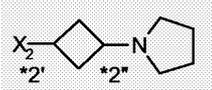
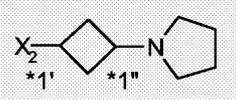
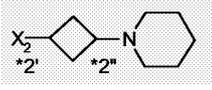
Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben, hergestellt. Das entsprechende Anilin ist in Methode 31 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich, in Methode 13, 15, 20, 21, 23, 24 und 25 beziehungsweise in J. Med. Chem. **2003**, 46(5), 702-715 beschrieben.

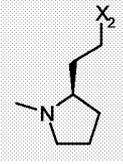
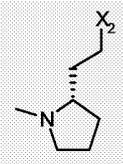
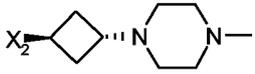
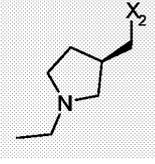
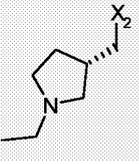
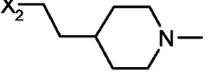
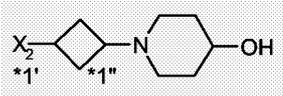
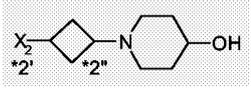


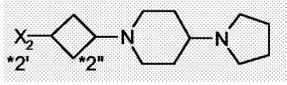
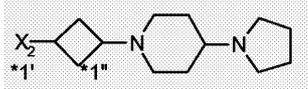
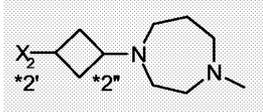
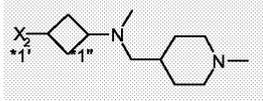
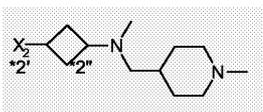
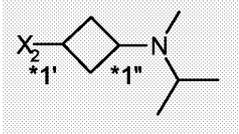
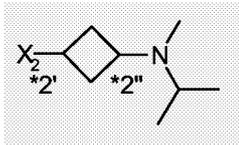
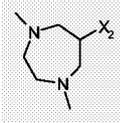
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
822		286, 322	686

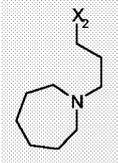
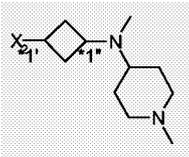
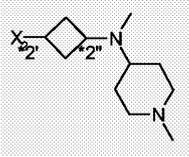
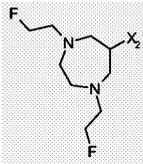
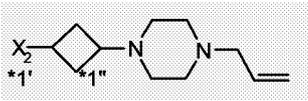
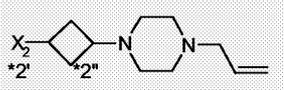
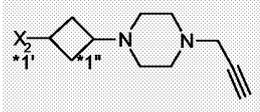
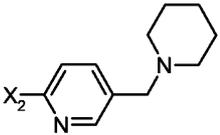
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
823		325, 284	616
824		286, 326	630
825		286, 322	616
826		286, 318	712
827		286, 322	684
828		326	645
829		316	689
830		322	689

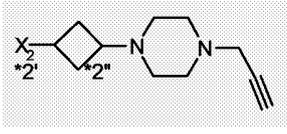
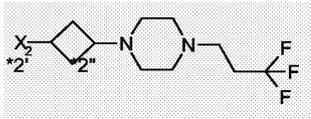
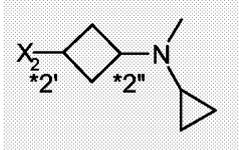
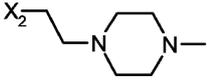
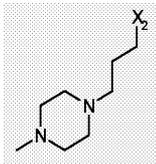
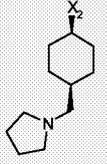
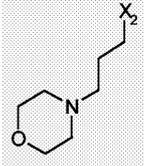
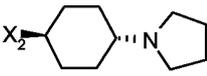
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
831			616
832		318	630
833		326	588
834		322	630
835		286, 322	630
836			658
837		322-326	602
838		322-326	616

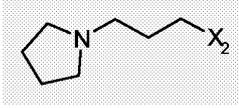
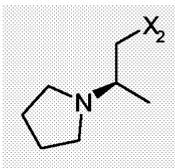
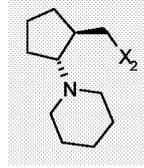
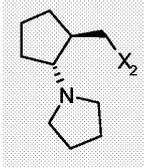
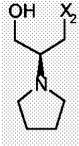
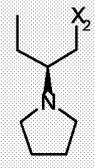
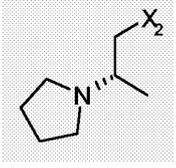
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
839		322	616
840		322-326	616
841		322-326	630
842		322-326	630
843		286, 322	644
844		286, 322	642
845		286, 322	642
846		286, 322	656

#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
847		282, 318	630
848		282, 322	630
849		286, 318	671
850		286, 322	630
851		286, 322	630
852		286, 322	644
853		322-326	672
854		322	672

#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
855		286, 322	725
856		286, 322	725
857		322-326	685
858		286, 322	713
859		286, 322	713
860		286, 322	644
861		286, 322	644
862		318-322	645

#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
863		286, 322	658
864		286, 322	699
865		286, 322	699
866		326	709
867		322	697
868		322	697
869		318	695
870		290,3	693

#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
871		322	695
872		286, 322	753
873		286, 326	642
874		286, 322	645
875		322, 286	659
876		282, 322	684
877		324, 284	646
878		286, 322	670

#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
879		325, 284	630
880		322, 286	630
881		322, 286	684
882		325, 286	670
883		322, 286	646
884		326, 286	644
885		325, 285	630

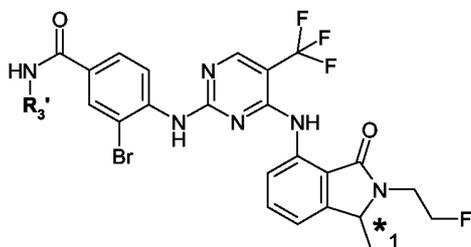
### **Beispiele 886-891**

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 622 beziehungsweise 623 beschrieben, hergestellt. Das entsprechende Anilin ist in Methode 27 beziehungsweise 28 beschrieben.

5



pyrimidin ist in Methode 29 beschrieben. Das entsprechende Anilin ist in Methode 31 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich.



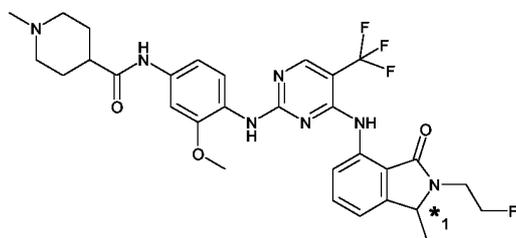
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
892		314	665
893		270	665
894		270	680

5

### **Beispiel 895**

2-(2-methoxy-4-[(1-methyl-piperidin-4-carbonyl)-amino]-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

### **Enantiomer 1**



10

Ausgehend von 2-(4-Amino-2-methoxy-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin Enantiomer 1 (analog Methode 30) wird über eine dem Fachmann geläufige Amidknüpfungsmethode oben

genanntes Produkt hergestellt (siehe auch Beispiel 1032). Dieses liegt als Dihydrochlorid vor.

UV max: 310 nm

MS (ESI): 616 (M+H)<sup>+</sup>

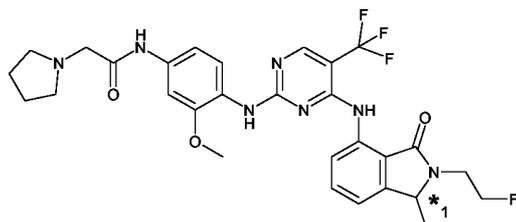
5 <sup>1</sup>H-NMR (500MHz): 1.42 (d, 3H), 1.69 - 1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.84 (m, 2H), 1.94 - 2.03 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.29 - 2.38 (m, 1H), 2.86 - 2.93 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.00 - 4.12 (m, 1H), 4.52 - 4.75 (m, 3H), 7.16 (d, 3H), 7.18 - 7.24 (m, 1H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 10.46 (s, 1H)

10

### **Beispiel 896**

2-(2-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-acetylamino)-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin Enantiomer

1



15

Ausgehend von 2-(4-Amino-2-methoxy-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin Enantiomer 1 (analog Methode 30) wird über eine dem Fachmann geläufige Amidknüpfungsmethode oben

20 vor.

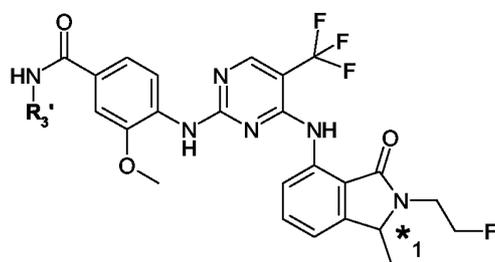
UV max: 282 nm

MS (ESI): 602 (M+H)<sup>+</sup>

25 <sup>1</sup>H-NMR (500MHz): 1.43 (d, 3H), 1.87 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 2.10 (m, 2H), 3.12 - 3.22 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.00 - 4.13 (m, 1H), 4.28 - 4.32 (m, 2H), 4.53 - 4.76 (m, 3H), 7.19 - 7.49 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 10.20 - 10.31 (m, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.86 (s, 1H)

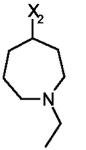
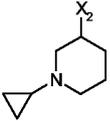
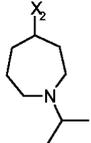
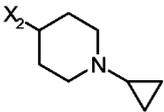
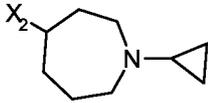
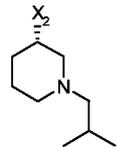
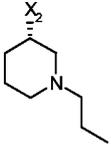
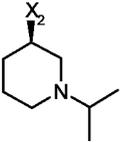
**Beispiele 897-952**

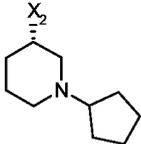
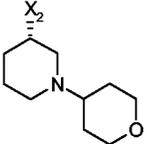
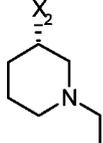
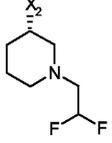
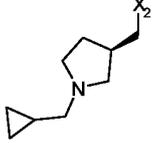
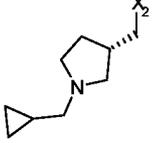
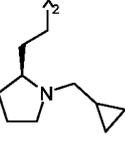
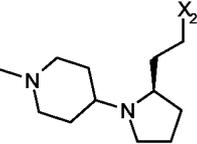
Über ein analoges Verfahren wie in Beispiel 53 beschrieben wird an 2-(4-Carboxy-2-methoxy-phenylamino)-4-[2-(2-fluoro-ethyl)-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-ylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin Enantiomer 1 ein primäres Amin gekuppelt, welches in der Seitenkette eine weitere geschützte Aminofunktion besitzt. Als Schutzgruppe kommt eine *tert*-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder Benzyl-Gruppe in Frage. Die Abspaltung dieser Schutzgruppe nach einer dem Fachmann geläufigen Prozedur und eine reduktive Aminierung (analog Beispiel 639) oder Alkylierung (analog Methode 34 beziehungsweise WO2004052857) stellen die letzten Schritte in dieser Sequenz dar.

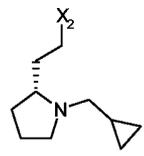
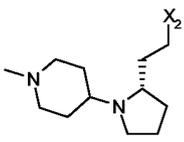
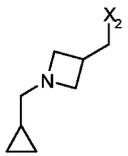
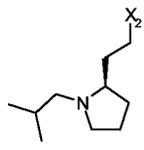
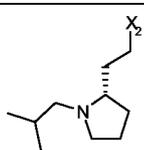
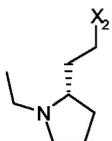
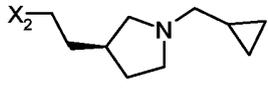
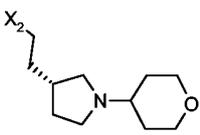


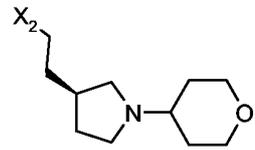
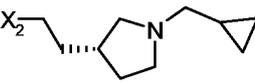
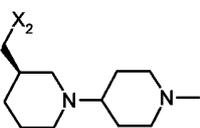
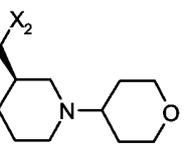
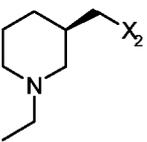
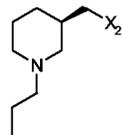
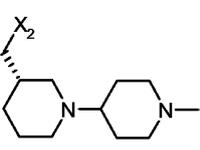
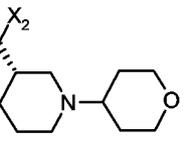
10

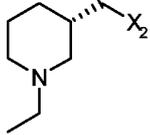
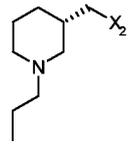
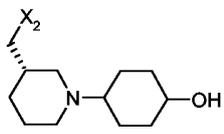
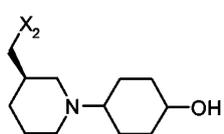
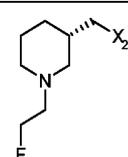
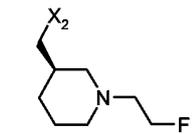
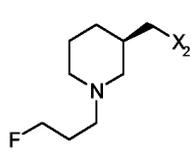
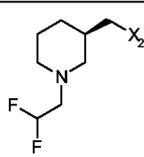
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
897			672
898		322	644
899		326	630
900		326	630

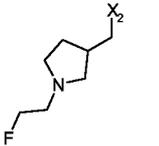
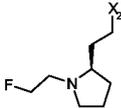
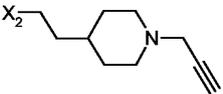
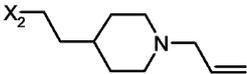
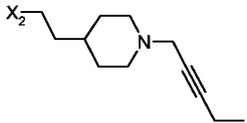
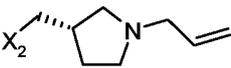
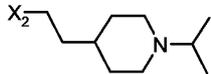
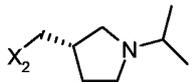
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
901		322	644
902		322	642
903		322	658
904		326	615
905		322	656
906		326	658
907		326	644
908		322	644

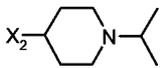
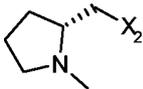
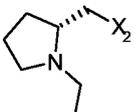
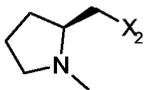
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
909		322	670
910		306	686
911		326	630
912			666
913		286, 322	656
914		286, 322	656
915		286, 318	670
916		286, 322	713

#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
917		286, 322	670
918		286,3	713
919		286, 322	642
920		286, 322	672
921		286, 322	672
922		286, 322	644
923		286, 322	670
924		286, 322	700

#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
925		286, 322	700
926		286, 322	670
927		326	713
928		322-326	700
929		322-326	644
930		322	658
931		322-326	713
932		322	700

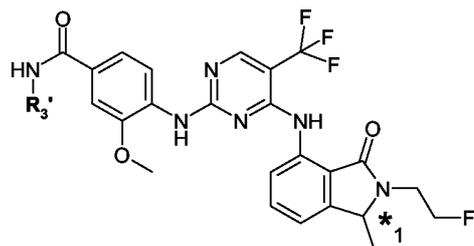
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
933		322-326	644
934		322	658
935		322-326	714
936		322	714
937		322	662
938		322-326	662
939			676
940		322-326	680

#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
941		286, 322	648
942		230, 286, 318	662
943		284, 324	668
944		282, 322	670
945		282, 322	696
946		228, 284, 322	642
947		226, 286, 322	672
948		286, 322	644

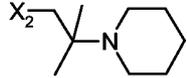
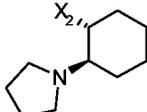
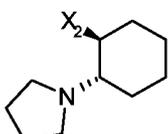
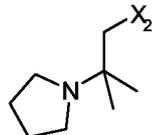
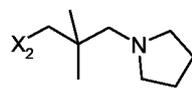
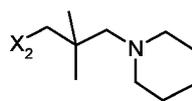
#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
949		324, 284	644
950		285, 322	616
951		285, 325	630
952		285, 325	616

### **Beispiele 953-958**

Über ein analoges Verfahren wie in Beispiel 796 beschrieben werden folgende Verbindungen hergestellt:

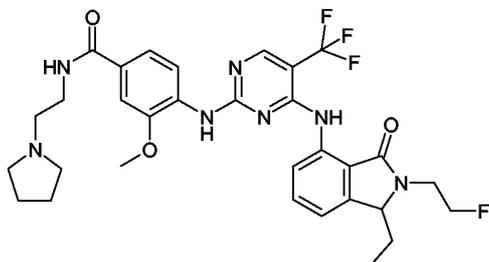


5

#	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
953		326, 286	658
954		325, 285	670
955		325, 285	670
956		325, 284	644
957		325, 284	658
958		325, 285	672

**Beispiel 959**

5 2-(2-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1-ethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin



Die racemische Synthese der oben genannten Verbindung erfolgt über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben. Das entsprechende Anilin ist in Methode 22 beschrieben. Über eine präparative Chromatographie werden die beiden Enantiomere

5 isoliert:

Säule: 250 x 4,6 mm CHIRALPAKADH®

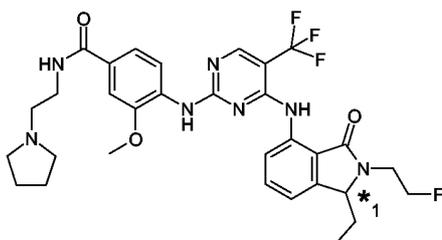
Eluent: 25 Ethanol / 75 Methanol (v/v) (beiden Lösungsmittel ist 0,03% Triethylamin zugemischt)

Flußrate: 0,5 ml/min

10 Temperatur: 20°C

Das Enantiomer, welches als erstes eluiert, wird als Enantiomer 1 bezeichnet und trägt in den chemischen Formel das Symbol \*1.

#### Enantiomer 1



15 Retentionszeit: 9,96 min

Das Enantiomer, welches als zweites eluiert, wird als Enantiomer 2 bezeichnet und trägt in den chemischen Formel das Symbol \*2.

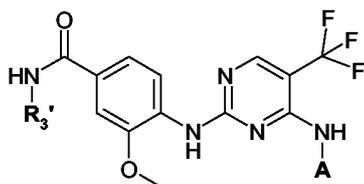


#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
963			286, 326	630
964			286, 326	644
965			286, 326	630
966			286, 326	659
967			286, 326	630
968			286, 322	644
969			286, 326	644
970			286, 326	644

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
971			286, 326	714
972			286, 322	632
973			286, 326	646
974			286, 326	660
975			282, 326	685
976			282, 326	659

### **Beispiele 977-980**

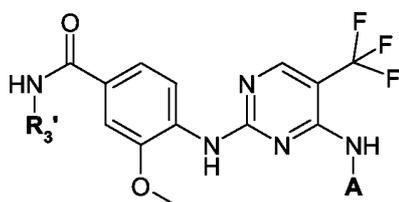
Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben, hergestellt. Das entsprechende Anilin ist in Methode 6 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist in Methode 13 beschrieben.



#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
977			234, 282, 318	655
978			226, 282, 318	655
979			222, 282, 318	641
980			230, 282, 314	671

### **Beispiele 981-999**

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben, hergestellt. Das entsprechende Anilin ist in Methode 32 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich beziehungsweise in Methode 13 beschrieben.



#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
981			318	612

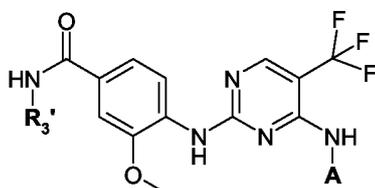
#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
982			318	583
983			322	599
984				639
985			286	706
986			322	597
987			318	679
988			286	653
989			322	611

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
990			322	583
991			318	625
992			318	597
993			318	598
994			318	569
995			322	585
996			286	639
997			318	626

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
998			318	599
999			318	318

### Beispiele 1000-1024

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben, hergestellt. Das entsprechende Anilin ist in Methode 33 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich beziehungsweise in Methode 13 oder 21 beschrieben.



#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
1000			282, 322	614
1001			282, 322	841
1002			282, 326	571

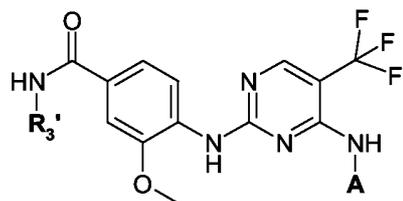
#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
1003			280, 322	655
1004			280, 325	655
1005			280, 322	669
1006			280, 325	599
1007			282, 327	613
1008			280, 322	697
1009			282, 325	627
1010			283, 328	641

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
1011			280, 325	585
1012			280, 325	599
1013			326, 283	585
1014			282, 327	599
1015			322-326	597
1016			326	611
1017			280, 325	585
1018			280, 325	614

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
1019			280, 325	585
1020			280, 322	599
1021			280, 325	641
1022			280, 325	599
1023			280, 325	585
1024			280, 322	653

### **Beispiele 1025-1032**

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben, hergestellt. Das entsprechende Anilin ist in Methode 10 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich beziehungsweise in Methode 13 beschrieben.

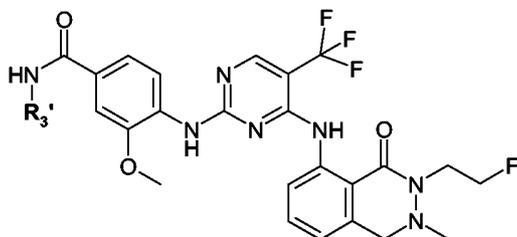


#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
1025			318	648
1026			318	359
1027			322	662
1028			322	662
1029			322	664
1030			226, 318	678
1031			226, 318	691

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
1032			322	648

### **Beispiele 1033-1035**

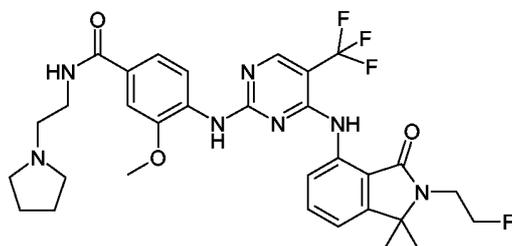
Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben, hergestellt. Das entsprechende Anilin ist in Methode 2 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist in Methode 13 beschrieben.



#	R <sub>3</sub> '	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>	Salzform
1033		701	Base
1034		645	Formiat
1035		631	Formiat

### **Beispiel 1036**

2-(2-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-1,1-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin



Die oben genannte Verbindung wird über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 53 beschrieben, hergestellt. Das entsprechende Anilin ist in Methode 34 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich. Die Substanz liegt als Dihydrochlorid vor.

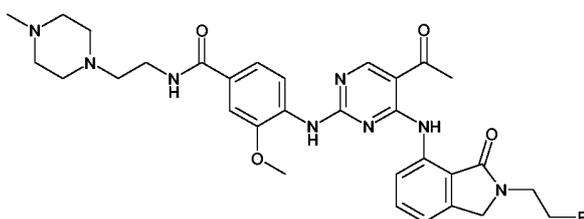
UV max: 326, 286 nm

MS (ESI): 630 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz): 1.44 - 1.50 (m, 6H), 1.84 - 1.95 (m, 2H), 1.98 - 2.07 (m, 2H), 3.02 - 3.12 (m, 2H), 3.62 - 3.70 (m, 4H), 3.71 - 3.76 (m, 1H), 3.77 - 3.81 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.57 - 4.61 (m, 1H), 4.69 - 4.73 (m, 1H), 7.27 - 7.31 (m, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 7.55 - 7.59 (m, 1H), 7.63 - 7.66 (m, 1H), 7.84 - 7.88 (m, 1H), 8.44 - 8.55 (m, 2H), 8.77 - 8.82 (m, 1H), 9.11 - 9.15 (m, 1H), 9.91 - 10.03 (m, 1H), 10.51 - 10.55 (m, 1H)

### 15 **Beispiel 1037**

2-(2-methoxy-4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethylcarbamoyl]-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-acetyl-pyrimidin

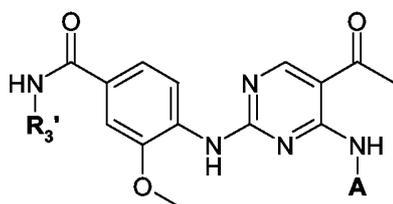


50 mg (0,104 mmol) 2-(4-carboxy-2-methoxy-phenylamino)-4-(2-(2-fluor-ethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-ylamino)-5-acetyl-pyrimidin (wird über ein analoges Verfahren wie in Beispiel 622 beziehungsweise 623 hergestellt) werden in 0,5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 72 µl (0,520 mmol) und 34 mg (0,104 mmol) *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluorborat versetzt. Nachdem man 20 min bei 20 °C

- gerührt hat gibt man 23 mg (0,156 mmol) 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-ethylamin zu. Die Reaktion ist nach 2 h bei 20 °C abgeschlossen. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als Trägermaterial dient C18-RP-Kieselgel und es wird ein Gradient innerhalb von 20 min durchlaufen der am Startpunkt aus 95% Wasser und 5% Acetonitril und am Endpunkt aus 5% Wasser und 95% Acetonitril besteht. Sowohl dem Wasser als auch dem Acetonitril sind jeweils 0,1% Ameisensäure beigemischt. Die geeigneten Fraktionen werden mit 500 µl einer 1 M wässrigen Salzsäure versetzt und gefriergetrocknet. Das Produkt liegt als Trihydrochlorid vor.
- 10 UV max: 326 nm  
 MS (ESI): 605 (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (500MHz): 2.53-2.58 (m, 3H), 2.80-2.92 (m, 3H), 3.62-3.88 (m, 9H), 3.88-4.01 (m, 4H), 4.54 (s, 2H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.69-4.77 (m, 1H), 7.14-7.32 (m, 1H), 7.32-7.50 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.63-7.75 (m, 1H), 7.78-8.01 (m, 1H), 8.29-8.60 (m, 1H), 8.73-8.99 (m, 2H), 9.03-9.18 (m, 1H), 12.31-12.41 (m, 1H)

### **Beispiele 1038-1060**

- Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 1037 beschrieben, hergestellt. Das eingesetzte Anilin ist in Methode 28 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich beziehungsweise in Methode 13 beschrieben.



#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
1038			326	660

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
1039			326	646
1040			328	576
1041			318	672
1042			326	605
1043			330	590
1044			318	663
1045			330	604
1046			326	686

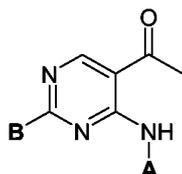
#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
1047			326	604
1048			330	590
1049			326	713
1050			330	590
1051			250	614
1052			334-338	600
1053			334-338	614
1054			338	600

#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
1055			338	670
1056			334	696
1057			330	622
1058			327	340
1059			330	608
1060			330	632

### **Beispiele 1061-1069**

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 622 beziehungsweise 623 beschrieben, hergestellt. Das entsprechende Anilin ist in Methode 28 beschrieben.

5

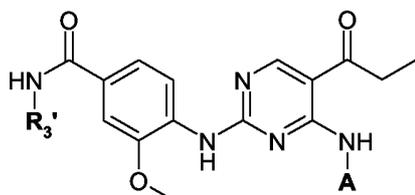


#	A	B	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
1061			254, 316	552
1062			254, 314	548
1063			250	598
1064			254, 318	588
1065			250	518
1066			252, 318	606
1067			250, 310	566
1068			254, 318	552

#	A	B	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
1069			262; 314-318	566

### **Beispiele 1070-1071**

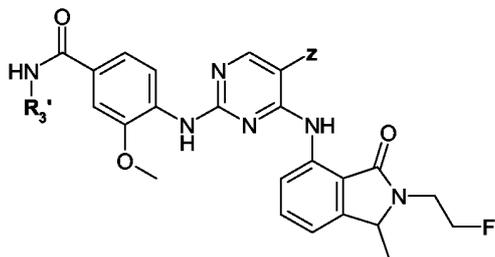
Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 622 beziehungsweise 623 und 53 beschrieben, hergestellt. Das entsprechende Anilin ist in Methode 28 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich beziehungsweise in Methode 13 beschrieben.



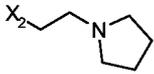
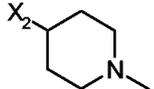
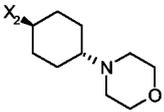
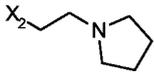
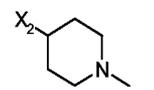
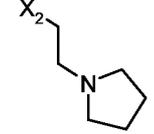
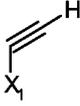
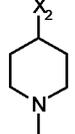
#	A	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
1070			330	608
1071			330	678

### **Beispiele 1072-1085**

Die folgenden Verbindungen sind über ein analoges Verfahren, wie in Beispiel 1037 beschrieben, hergestellt. Das entsprechende Anilin ist in Methode 28 beschrieben. Das für die Darstellung des Amids eingesetzte Amin ist kommerziell erhältlich beziehungsweise in Methode 13 beschrieben.



#	Z	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
1072			285, 320	674
1073			326	663
1074			306	596
1075			326	593
1076			262	596
1077			326	593
1078			318	652

#	Z	R <sub>3</sub> '	UV max [nm]	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>
1079			325	582
1080			319	582
1081			302	666
1082			322	626
1083			318	626
1084			286, 318	612
1085			280, 325	572

### Biologische Eigenschaften

Wie durch DNA-Färbung mit darauf folgender FACS Analyse gezeigt werden konnte, ist die, durch die erfindungsgemäßen Verbindungen bewirkte, Proliferationsinhibition vor allem durch einen Arrest der Zellen in der G2/M Phase des Zellzyklus vermittelt. Die

Zellen arretieren abhängig von dem verwendeten Zelltyp für eine bestimmte Zeitspanne in dieser Zellzyklus Phase, bevor der programmierte Zelltod eingeleitet wird. Ein Arrest in der G2/M Phase des Zellzyklus kann z.B. durch die Inhibition spezifischer Zellzykluskinasen ausgelöst werden. Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Isomere und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Erkrankungen, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind.

Zu solchen Erkrankungen gehören beispielsweise: Virale Infektionen (z.B. HIV und Kaposi Sarkoma); Entzündung und Autoimmun-Erkrankungen (z.B. Colitis, Arthritis, Alzheimer Erkrankung, Glomerulonephritis und Wund-Heilung); bakterielle, fungale und/oder parasitäre Infektionen; Leukämien, Lymphoma und solide Tumore; Haut-Erkrankungen (z.B. Psoriasis); Knochen-Erkrankungen; kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Restenose und Hypertrophie). Ferner sind sie nützlich als Schutz von proliferierenden Zellen (z.B. Haar-, Intestinal-, Blut- und Progenitor-Zellen) gegen DNA-Schädigung durch Strahlung, UV-Behandlung und/oder zytostatischer Behandlung (Davis et al., 2001). Die neuen Verbindungen können zur Prävention, Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend genannten Erkrankungen, auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, die für dieselben Indikationen Verwendung finden, z.B. Zytostatika, Steroide oder Antikörper, verwendet werden.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf verschiedene Kinasen, beispielsweise auf der Serin-Threonin Kinase PLK-1, wurde in in vitro Kinase Assays mit rekombinant hergestelltem Protein bestimmt. Die Verbindungen zeigen in diesem Assay eine gute bis sehr gute Wirksamkeit auf PLK1, d.h. beispielsweise einen IC50-Wert kleiner 1 µmol/L, in der Regel kleiner 0.1 µmol/L

**Beispiel PLK-1 Kinaseassay**

Rekombinantes humanes und an seinem N-terminalen Ende mit GST verbundenes PLK1 Enzym wird aus Bakulovirus infizierten Insektenzellen (Sf21) isoliert. Die Reinigung erfolgt durch Affinitätschromatographie an Glutathion Sepharose Säulen.

5

$4 \times 10^7$  Sf21 Zellen (*Spodoptera frugiperda*) in 200 ml Sf-900 II Serum freien Insektenzellmedium (Life Technologies) werden in eine Spinnerflasche ausgesät. Nach 72 Stunden Inkubation bei 27°C und 70 rpm werden  $1 \times 10^8$  Sf21 Zellen in insgesamt 180 ml Medium in eine neue Spinnerflasche ausgesät. Nach weiteren 24 Stunden werden 20 ml rekombinanter Baculovirus Stammsuspension zugesetzt und die Zellen 72 Stunden bei 27°C bei 70 rpm kultiviert. 3 Stunden vor dem Ernten wird Okadainsäure zugesetzt (Calbiochem, Endkonzentration 0,1 µM) und die Suspension weiter inkubiert. Die Zellzahl wird bestimmt, die Zellen abzentrifugiert (5 Minuten, 4°C, 800 rpm) und 1x mit PBS (8 g NaCl/l, 0,2 g KCl/l, 1,44 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/l, 0,24 g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/l) gewaschen. Nach nochmaligem Abzentrifugieren wird das Pellet in flüssigem Stickstoff Schock gefroren. Danach wird das Pellet rasch aufgetaut und in eiskaltem Lysispuffer (50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 5 µg/ml Leupeptin, 5 µg/ml Aprotinin, 100 µM NaF, 100 µM PMSF, 10 mM β-Glycerolphosphat, 0.1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 30 mM 4-Nitrophenylphosphate) zu  $1 \times 10^8$  Zellen/ 17,5 ml resuspendiert. Die Zellen werden 30 Minuten auf Eis lysiert. Nach dem Entfernen der Zelltrümmer durch Zentrifugation (4000 rpm, 5 Minuten) wird der klare Überstand mit Glutathion Sepharosebeads versetzt (1 ml resuspendierte und gewaschene Beads für 50 ml Überstand) und 30 Minuten bei 4°C auf einem Rotationsbrett inkubiert. Danach werden die Beads mit Lysispuffer gewaschen und das rekombinante Protein mit 1 ml Elutionspuffer/ ml resuspendierte Beads (Elutionspuffer: 100 mM Tris/HCl pH=8,0, 120 mM NaCl, 20 mM reduziertes Glutathion (Sigma G-4251), 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT) von den Beads eluiert. Die Proteinkonzentration wird mittels Bradford Assay bestimmt.

**Assay**

30 In einem Napf einer 96-Loch Rundbodenplatte (Fa. Greiner bio-one, PS-Microtiterplatte Nr.650101) werden folgende Komponenten zusammengefügt:

- 10 µl zu testende Verbindung in variabler Konzentration (z.B. beginnend bei 300 µM, und Verdünnung in 1:3) in 6% DMSO, 0,5 mg/ml Casein (Sigma C-5890), 60 mM β-Glycerophosphat, 25 mM MOPS pH=7,0, 5 mM EGTA, 15 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT
  - 20 µl Substratlösung (25 mM MOPS pH=7,0, 15 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 2,5 mM EGTA, 30 mM β-Glycerophosphat, 0,25 mg/ml Casein)
  - 20 µl Enzymverdünnung (1:100 Verdünnung des Enzymstocks in 25 mM MOPS pH=7,0, 15 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT)
  - 10 µl ATP Lösung (45 µM ATP mit  $1,11 \times 10^6$  Bq/ml gamma-P33-ATP).
- Durch Zusatz der ATP Lösung wird die Reaktion gestartet und 45 Minuten bei 30 °C unter leichtem Schütteln (650 rpm auf IKA Schüttler MTS2) durchgeführt. Die Reaktion wird durch Zusatz von 125 µl eiskalter 5%iger TCA pro Napf gestoppt und mindestens 30 Minuten auf Eis inkubiert. Das Präzipitat wird durch Ernten auf Filterplatten (96-well-Microtiter-Filterplatte: UniFilter-96, GF/B; Fa. Packard; Nr.6005177) übertragen, dann viermal mit 1%iger TCA gewaschen und bei 60°C getrocknet. Nach Zugabe von 35µl Szintillationslösung (Ready-Safe; Beckmann) pro Napf wird die Platte mit Sealing-tape zugleibt und die präzipitierte Menge P33 mit dem Wallac Betacounter gemessen. Die Messdaten werden mit der Standard Graphpad Software (Levenburg-Marquard Algorithmus) ausgewertet.
- Die anti-proliferative Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird im Cytotoxizitätstest an kultivierten humanen Tumorzellen und/oder in einer FACS-Analyse, beispielsweise an HeLa S3-Zellen, bestimmt. Die Verbindungen zeigen in beiden Testmethoden eine gute bis sehr gute Wirksamkeit, d.h. beispielsweise einen EC50-Wert im HeLa S3-Cytotoxizitätstest kleiner 5 µmol/L, in der Regel kleiner 1 µmol/L.

25

### **Messung der Cytotoxizität an kultivierten humanen Tumorzellen**

- Zur Messung der Cytotoxizität an kultivierten humanen Tumorzellen werden Zellen der zervikalen Carcinoma Tumorzell-Linie HeLa S3 (erhalten von American Type Culture Collection (ATCC)) in Ham's F12 Medium (Life Technologies) und 10% fötalem Rinderserum (Life Technologies) kultiviert und in der log-Wachstumsphase geerntet. Anschließend werden die HeLa S3 Zellen in 96-well Platten (Costar) mit einer Dichte von

1000 Zellen pro well eingebracht und über Nacht in einem Inkubator (bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub>) inkubiert, wobei auf jeder Platte 6 wells nur mit Medium gefüllt werden (3 wells zur Mediumkontrolle, 3 wells zur Inkubation mit reduzierten AlamarBlue Reagenz). Die Wirksubstanzen werden in verschiedenen Konzentrationen (gelöst in DMSO; DMSO-  
5 Endkonzentration: 0.1%) zu den Zellen zugegeben (jeweils als Dreifachbestimmung). Nach 72 Stunden Inkubation werden zu jedem well 20 µl AlamarBlue Reagenz (AccuMed International) zugesetzt, und die Zellen für weitere 5-7 Stunden inkubiert. Zur Kontrolle wird zu 3 wells je 20 µl reduziertes AlamarBlue Reagenz gegeben (AlamarBlue Reagenz, das für 30 min autoklaviert wird). Nach Inkubation wird der Farbumsatz des AlamarBlue  
10 Reagenz in den einzelnen wells in einem Perkin Elmer Fluoreszenzspektrophotometer bestimmt (Excitation 530 nm, Emission 590 nm, Slits 15, Integrate time 0.1). Die Menge an umgesetzten AlamarBlue Reagenz repräsentiert die metabolische Aktivität der Zellen. Die relative Zellaktivität wird in Prozent der Kontrolle (HeLa S3 Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Zellaktivität zu 50% hemmt (IC<sub>50</sub>)  
15 abgeleitet. Die Werte werden hierbei aus dem Mittelwert von drei Einzelbestimmungen - unter Korrektur des Leerwertes (Mediumkontrolle)- berechnet.

### FACS- Analyse

Propidium Iodid (PI) bindet stöchiometrisch an doppelsträngige DNA, und ist damit  
20 geeignet den Anteil an Zellen in der G<sub>1</sub>, S, und G<sub>2</sub>/M Phase des Zellzykluses auf der Basis des zellulären DNA Gehaltes zu bestimmen. Zellen in der G<sub>0</sub> und G<sub>1</sub> Phase haben einen diploiden DNA Gehalt (2N), während Zellen in der G<sub>2</sub> oder Mitose einen 4N DNA Gehalt haben.

Für eine PI-Färbung werden beispielsweise  $1 \times 10^6$  HeLa S3 Zellen auf eine 75 cm<sup>2</sup>  
25 Zellkulturflasche ausgesät, nach 24 h wird entweder 0.1 % DMSO als Kontrolle zugesetzt, bzw. die Substanz in verschiedenen Konzentrationen (in 0.1% DMSO). Die Zellen werden für 24 h mit der Substanz bzw. mit DMSO inkubiert, bevor die Zellen 2 x mit PBS gewaschen und dann mit Trypsin /EDTA abgelöst werden. Die Zellen werden zentrifugiert (1000 Upm, 5 min, 4°C), und das Zellpellet 2 x mit PBS gewaschen, bevor die Zellen in  
30 0.1 ml PBS resuspendiert werden. Anschließend werden die Zellen für 16 Stunden bei 4°C oder alternativ für 2 Stunden bei -20°C mit 80% Ethanol fixiert. Die fixierten Zellen

werden zentrifugiert (1000 Upm, 5min, 4°C), mit PBS gewaschen und anschließend nochmals zentrifugiert. Das Zellpellet wird in 2 ml 0.25% Triton X-100 in PBS resuspendiert, und 5 min auf Eis inkubiert, bevor 5 ml PBS zugeben werden und erneut zentrifugiert wird. Das Zellpellet wird in 350 µl PI Färbelösung (0.1 mg/ml RNase A (Sigma, No. R-4875), 10 µg/ml Proidium Iodid (Sigma, No. P-4864) in 1 x PBS) resuspendiert. Die Zellen werden für 20 min im Dunkeln mit dem Färbepuffer inkubiert, bevor sie in Probenmessgefäße für das FACS Scan überführt werden. Die DNA Messung erfolgte in einem Becton Dickinson FACS Analyzer, mit einem Argonlaser (500 mW, Emission 488 nm), und dem DNA Cell Quest Programm (BD). Die logarithmische PI Fluoreszenz wird mit einem band-pass Filter (BP 585/42) bestimmt. Die Quantifizierung der Zellpopulationen in den einzelnen Zellzyklusphasen erfolgte mit dem ModFit LT Programm von Becton Dickinson.

Entsprechend werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch auf weiteren Tumorzellen getestet. Beispielsweise sind diese Verbindungen auf Karzinomen verschiedenster Gewebe (z. Bsp. Brust (MCF7); Colon (HCT116), Kopf-Hals (FaDu), Lunge (NCI-H460), Pankreas (BxPC-3), Prostata (DU145)), Sarkome (z. Bsp. SK-UT-1B), Leukämien und Lymphome (z. Bsp. HL-60; Jurkat, THP-1) und anderen Tumoren (z. Bsp. Melanome (BRO), Gliome (U-87MG)) aktiv und könnten in solchen Indikationen eingesetzt werden. Dies belegt die breite Anwendbarkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung verschiedenster Tumortypen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen.

Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, - insbesondere Lösungen zur Injektion (s.c., i.v., i.m.) und Infusion - Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0,1 - 90 Gew.-%, bevorzugt 0,5 - 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den unten

angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen. Die genannten Dosen können, falls erforderlich, mehrmals täglich gegeben werden.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie

- 5 Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

10

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten

- 15 kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen

- 20 können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie
- 25 p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoate, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von

- 30 Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als

Lösevermittler bzw. Hilfslösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

- Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt. Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.
- 10 Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuss- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate),  
15 Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

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

- Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter  
30 Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Die Dosierung für die intravenöse Anwendung liegt bei 1 - 1000 mg pro Stunde, vorzugsweise zwischen 5 - 500 mg pro Stunde.

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

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

15

#### Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

##### A) Tabletten pro Tablette

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

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

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

B) Tabletten pro Tablette

5	Wirkstoff	80 mg
	Milchzucker	55 mg
	Maisstärke	190 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
10	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
		400 mg

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

C) Ampullenlösung

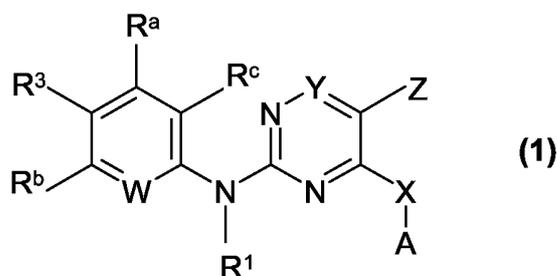
25	Wirkstoff	50 mg
	Natriumchlorid	50 mg
	Aqua pro inj.	5 ml

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 - 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei  
30 filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die

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

## Ansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel (1),



5

worin

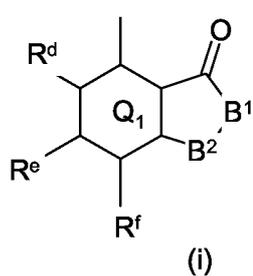
**W** N oder C-R<sup>2</sup>,

10 **X** -NR<sup>1a</sup>, O oder S,

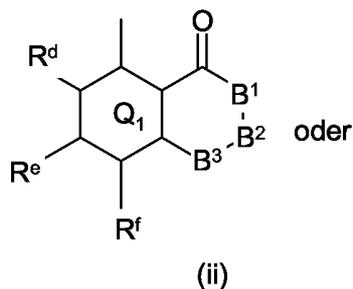
**Y** CH oder N,

**Z** Wasserstoff, Halogen, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub>Alkyl-, C<sub>2-3</sub>Alkenyl-, C<sub>2-3</sub>Alkynyl-,  
 15 Halogen-C<sub>1-3</sub>Alkyl-, -COH, -C(=O)-C<sub>1-3</sub>Alkyl-, -C(=O)-C<sub>2-3</sub>Alkenyl-,  
 -C(=O)-C<sub>2-3</sub>Alkynyl-, -C(=O)C<sub>1-3</sub>Alkyl-Halogen und Pseudohalogen;

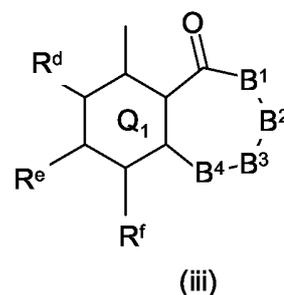
**A** ausgewählt ist aus den Formeln (i), (ii) oder (iii)



oder



oder



20 **Q<sub>1</sub>** mono- oder bityklische Arylverbindungen;

**B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup> und B<sup>4</sup>** jeweils unabhängig voneinander C-R<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, N-R<sup>i</sup>, O oder S;

**R<sup>1</sup> und R<sup>1a</sup>** jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl,

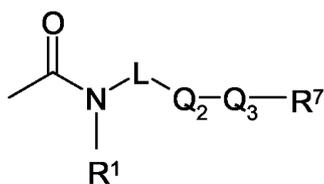
**R<sup>2</sup>** ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, -OR<sup>4</sup>,  
 -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  
 5 -C=NR<sup>i</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> und Pseudohalogen, oder ein  
 gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierter Rest ausgewählt aus der  
 Gruppe bestehend aus C<sub>1-6</sub>Alkyl, C<sub>2-6</sub>Alkenyl, C<sub>2-6</sub>Alkynyl, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl, Aryl,  
 Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituenten gleich oder verschieden  
 sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, -NO<sub>2</sub>,  
 10 -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>,  
 -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,  
 -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und Pseudohalogen;

**R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> und R<sup>h</sup>** jeweils unabhängig voneinander ein Rest ausgewählt aus  
 15 der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, =O, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>,  
 -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>,  
 -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C=NR<sup>i</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -  
 SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und Pseudohalogen;  
 oder ein gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierter Rest ausgewählt aus  
 20 der Gruppe bestehend aus C<sub>1-6</sub>Alkyl, C<sub>2-6</sub>Alkenyl, C<sub>2-6</sub>Alkynyl, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl,  
 Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituenten gleich oder  
 verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus  
 Halogen, R<sup>8</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  
 -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>,  
 25 -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und Pseudohalogen;  
 oder gegebenenfalls können die am gleichen oder an benachbarten C-Atomen  
 befindlichen R<sup>g</sup> und R<sup>h</sup> in jeder Kombination mit einer gemeinsamen gesättigten  
 oder teilweise ungesättigten 3-5-gliedrigen Alkylbrücke, die gegebenenfalls ein bis  
 zwei Heteroatome enthalten kann, verbunden sein;

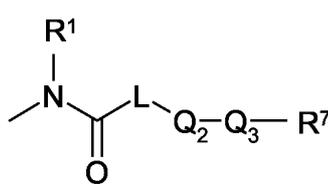
30

- R<sup>1</sup>** ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, =O, -OR<sup>4</sup>,  
 -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>,  
 -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  
 -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> oder ein gegebenenfalls einfach oder mehrfach  
 5 substituiertes Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1-6</sub>Alkyl,  
 C<sub>2-6</sub>Alkenyl, C<sub>2-6</sub>Alkynyl, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei  
 der/die Substituenten gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden  
 aus der Gruppe bestehend aus Halogen, R<sup>8</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>,  
 -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  
 10 -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  
 -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und Pseudohalogen;  
 oder gegebenenfalls können die an benachbarten N-Atomen befindlichen R<sup>i</sup>  
 miteinander oder R<sup>i</sup> mit an benachbarten C-Atomen befindlichen R<sup>g</sup> oder R<sup>h</sup> in  
 jeder Kombination mit einer gemeinsamen gesättigten oder teilweise ungesättigten  
 15 3-5-gliedrigen Alkylbrücke, die gegebenenfalls ein bis zwei Heteroatome enthalten  
 kann, verbunden sein;

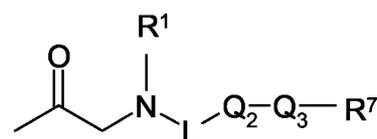
**R<sup>3</sup>** ausgewählt aus den Formeln (iv) – (x),



(iv)

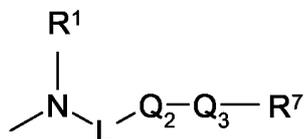


(v)

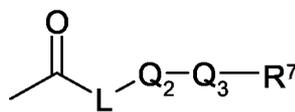


(vi)

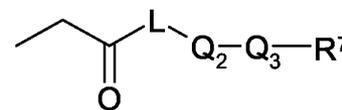
20



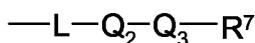
(vii)



(viii)



(ix)



(x)

**R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>** jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituiertem C<sub>1-5</sub>Alkyl, C<sub>2-5</sub>Alkenyl, C<sub>2-5</sub>Alkynyl, C<sub>3-10</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituenten gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus C<sub>3-10</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, Halogen, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)OR<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)ONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -N=CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -SR<sup>8</sup>, -SOR<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> und Pseudohalogen;

**L** eine Bindung oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituiertem C<sub>1-16</sub>Alkyl, C<sub>2-16</sub>Alkenyl, C<sub>2-16</sub>Alkynyl, C<sub>3-10</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituent(en) gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, -NO<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)OR<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)ONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -N=CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -SR<sup>8</sup>, -SOR<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> und Pseudohalogen;

**Q<sub>2</sub> und Q<sub>3</sub>** jeweils unabhängig voneinander eine Bindung oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls C<sub>1-16</sub>Alkyl, C<sub>2-16</sub>Alkenyl, C<sub>2-16</sub>Alkynyl, C<sub>3-10</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl wobei der/die Substituent(en) gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)OR<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)ONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -N=CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -SR<sup>8</sup>, -SOR<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> und Pseudohalogen;

**R<sup>7</sup>** Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituiertem C<sub>1-16</sub>Alkyl, C<sub>2-16</sub>Alkenyl, C<sub>2-16</sub>Alkynyl, C<sub>3-</sub>

10 Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituent(en) gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen-, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)OR<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>COR<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>8</sup>C(=O)ONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
 5 -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -N=CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -SR<sup>8</sup>, -SOR<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> und Pseudohalogen;

**R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>** jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C<sub>1-8</sub>Alkyl, C<sub>2-8</sub>Alkenyl,  
 10 C<sub>2-8</sub>Alkinyl, C<sub>3-10</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituent(en) gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Methyl, Ethyl, Amino, Methylamino, Dimethylamino, -OH und Pseudohalogen;

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

2.) Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel (1), worin

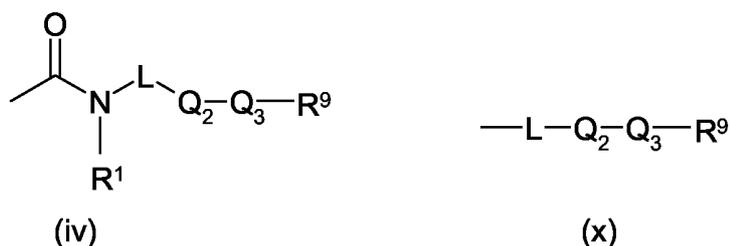
20 **W** C-R<sup>2</sup> bedeutet und die übrigen Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind.

3.) Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei

**X** -NR<sup>1a</sup> oder Sauerstoff,

25 **R<sup>1</sup> und R<sup>1a</sup>** Wasserstoff;

**R<sup>3</sup>** Formel (iv) oder (x),



bedeuten und die übrigen Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind.

4.) Verbindungen nach Anspruch 1 – 3, wobei

5 **Y** CH und

**Q<sub>1</sub>** monozyklische Arylverbindungen

bedeuten und die übrigen Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind.

5.) Verbindungen nach Anspruch 1 – 4, wobei

10 **R<sup>c</sup>** ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, -F, -Cl, Methyl und Ethyl

bedeutet und die übrigen Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind.

6.) Verbindungen nach Anspruch 1 – 5, wobei

15 **R<sup>a</sup>** und **R<sup>b</sup>** jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder Fluor;

oder ein gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierter Rest ausgewählt aus der

Gruppe bestehend aus C<sub>1-2</sub>Alkyl, C<sub>2</sub>Alkenyl, C<sub>2</sub>Alkynyl, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituenten gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff,

20 Halogen, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> und Pseudohalogen

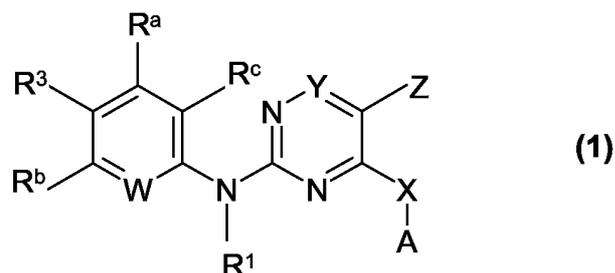
bedeuten und die übrigen Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind.

25 7.) Verbindungen nach Anspruch 1 – 6, wobei

**R<sup>a</sup>** und **R<sup>b</sup>** jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder Fluor

bedeuten und die übrigen Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind.

- 8.) Verbindungen nach Anspruch 1 – 7, wobei  
**Z** Halogen-C<sub>1-3</sub>Alkyl-, -COH, -C(=O)-C<sub>1-3</sub>Alkyl, -C(=O)-C<sub>2-3</sub>Alkenyl, -C(=O)-C<sub>2-3</sub>-Alkynyl, -C(=O)C<sub>1-3</sub>Alkyl-Halogen und Pseudohalogen bedeutet und die übrigen Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind.
- 5
- 9.) Verbindungen – oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze - nach Ansprüchen 1 – 8 als Arzneimittel.
- 10.) Verbindungen – oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze - nach Ansprüchen 1 – 8 zur Herstellung eines Arzneimittels mit antiproliferativer Wirkung.
- 10
- 11.) Verbindungen – oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze - nach Ansprüchen 1 – 8 zur Herstellung eines Arzneimittels mit antiproliferativer Wirkung mit einem selektiven, kinaseinhibierendem Wirkmechanismus.
- 15
- 12.) Verbindungen – oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze - nach Ansprüchen 1 – 8 zur Herstellung eines Arzneimittels mit antiproliferativer Wirkung mit einem PLK inhibierendem Wirkmechanismus.
- 20
- 13.) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 – 8 oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
- 25
- 14.) Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 – 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Krebs, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen.
- 30
- 15.) Pharmazeutische Präparation umfassend eine Verbindung der allgemeinen Formel (1)



worin

**W** N oder C-R<sup>2</sup>,

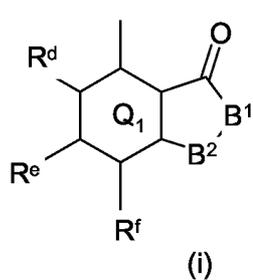
5

**X** -NR<sup>1a</sup>, O oder S,

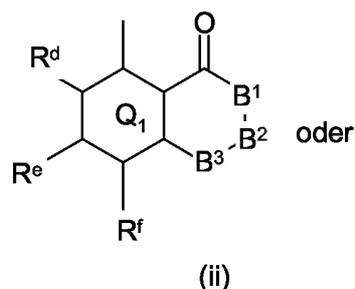
**Y** CH oder N,

10 **Z** Wasserstoff, Halogen, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub>Alkyl-, C<sub>2-3</sub>Alkenyl-, C<sub>2-3</sub>Alkynyl-, Halogen-C<sub>1-3</sub>Alkyl-, -COH, -C(=O)-C<sub>1-3</sub>Alkyl, -C(=O)-C<sub>2-3</sub>Alkenyl, -C(=O)-C<sub>2-3</sub>Alkynyl, -C(=O)C<sub>1-3</sub>Alkyl-Halogen und Pseudohalogen;

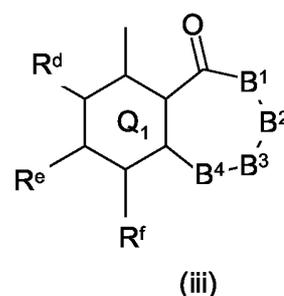
**A** ausgewählt ist aus den Formeln (i), (ii) oder (iii)



oder



oder



15

**Q<sub>1</sub>** mono- oder bicyklische Arylverbindungen;

**B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup> und B<sup>4</sup>** jeweils unabhängig voneinander C-R<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, N-R<sup>i</sup>, O oder S;

20

**R<sup>1</sup> und R<sup>1a</sup>** jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl,

**R<sup>2</sup>** ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C=NR<sup>i</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> und Pseudohalogen, oder ein gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierter Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1-6</sub>Alkyl, C<sub>2-6</sub>Alkenyl, C<sub>2-6</sub>Alkynyl, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituenten gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und Pseudohalogen;

**R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> und R<sup>h</sup>** jeweils unabhängig voneinander ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, =O, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C=NR<sup>i</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und Pseudohalogen; oder ein gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierter Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1-6</sub>Alkyl, C<sub>2-6</sub>Alkenyl, C<sub>2-6</sub>Alkynyl, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituenten gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, R, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und Pseudohalogen; und gegebenenfalls können die am gleichen oder an benachbarten C-Atomen befindliche R<sup>g</sup> und R<sup>h</sup> in jeder Kombination mit einer gemeinsamen gesättigten oder teilweise ungesättigten 3-5-gliedrigen Alkylbrücke, die ein bis zwei Heteroatome enthalten kann, verbunden sein;

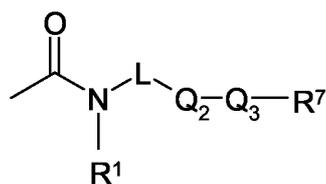
**R<sup>i</sup>** ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, =O, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

-NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> oder ein gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierter Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1-6</sub>Alkyl, C<sub>2-6</sub>Alkenyl, C<sub>2-6</sub>Alkynyl, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituenten gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden

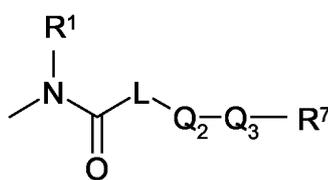
5 aus der Gruppe bestehend aus Halogen, R<sup>8</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> und Pseudohalogen; und gegebenenfalls können die an benachbarten N-Atomen befindlichen R<sup>i</sup> miteinander oder R<sup>i</sup> mit an benachbarten C-Atomen

10 befindlichen R<sup>g</sup> oder R<sup>h</sup> in jeder Kombination mit einer gemeinsamen gesättigten oder teilweise ungesättigten 3-5-gliedrigen Alkylbrücke, die ein bis zwei Heteroatome enthalten kann, verbunden sein;

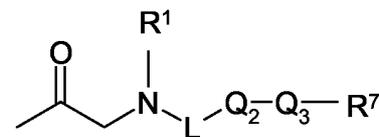
R<sup>3</sup> ausgewählt aus den Formeln (iv) – (x),



(iv)

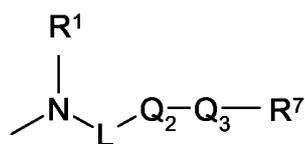


(v)

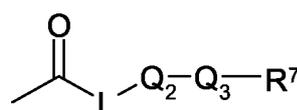


(vi)

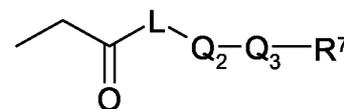
15



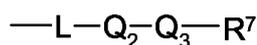
(vii)



(viii)



(ix)



(x)

20

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituiertem

$C_{1-5}$ Alkyl,  $C_{2-5}$ Alkenyl,  $C_{2-5}$ Alkynyl,  $C_{3-10}$ Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituenten gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus  $C_{3-10}$ Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, Halogen,  $-NO_2$ ,  $-OR^8$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $-C(=O)OR^8$ ,  
 5  $-C(=O)NR^8R^9$ ,  $-NR^8R^9$ ,  $-NR^8C(=O)R^9$ ,  $-NR^8C(=O)OR^9$ ,  $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ ,  
 $-NR^8C(=O)ONR^9R^{10}$ ,  $-NR^8SO_2R^9$ ,  $-N=CR^8R^9$ ,  $-SR^8$ ,  $-SOR^8$ ,  $-SO_2R^8$ ,  $-SO_2NR^8R^9$ ,  
 $-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ ,  $-OSO_2NR^8R^9$  und Pseudohalogen;

**L** eine Bindung oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  
 10 gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituiertem  $C_{1-16}$ -Alkyl,  $C_{2-16}$ -Alkenyl,  $C_{2-16}$ -Alkynyl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituent(en) gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen,  $-NO_2$ ,  $-OR^8$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $-C(=O)OR^8$ ,  
 $-C(=O)NR^8R^9$ ,  $-NR^8R^9$ ,  $-NR^8C(=O)R^9$ ,  $-NR^8C(=O)OR^9$ ,  $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ ,  
 15  $-NR^8C(=O)ONR^9R^{10}$ ,  $-NR^8SO_2R^9$ ,  $-N=CR^8R^9$ ,  $-SR^8$ ,  $-SOR^8$ ,  $-SO_2R^8$ ,  $-SO_2NR^8R^9$ ,  
 $-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ ,  $-OSO_2NR^8R^9$  und Pseudohalogen;

**Q<sub>2</sub> und Q<sub>3</sub>** jeweils unabhängig voneinander eine Bindung oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituiertem  
 20  $C_{1-16}$ -Alkyl,  $C_{2-16}$ -Alkenyl,  $C_{2-16}$ -Alkynyl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituent(en) gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen,  $-NO_2$ ,  $-OR^8$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  
 $-C(=O)OR^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^9$ ,  $-NR^8R^9$ ,  $-NR^8C(=O)R^9$ ,  $-NR^8C(=O)OR^9$ ,  
 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^8C(=O)ONR^9R^{10}$ ,  $-NR^8SO_2R^9$ ,  $-N=CR^8R^9$ ,  $-SR^8$ ,  $-SOR^8$ ,  $-SO_2R^8$ ,  $-SO_2NR^8R^9$ ,  
 25  $-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ ,  $-OSO_2NR^8R^9$  und Pseudohalogen;

**R<sup>7</sup>** Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls  
 einfach oder mehrfach substituiertem  $C_{1-16}$ Alkyl,  $C_{2-16}$ Alkenyl,  $C_{2-16}$ Alkynyl,  $C_{3-10}$   
 $C_{3-10}$ Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituent(en)  
 gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe  
 30 bestehend aus Halogen-,  $NO_2$ ,  $-OR^8$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $-C(=O)OR^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^9$ ,  
 $-NR^8R^9$ ,  $-NR^8COR^9$ ,  $-NR^8C(=O)OR^9$ ,  $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^8C(=O)ONR^9R^{10}$ ,

$-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  $-\text{N}=\text{CR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{SR}^8$ ,  $-\text{SOR}^8$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^8$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$  und Pseudohalogen;

- R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>** jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus  
5 der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C<sub>1-8</sub>Alkyl, C<sub>2-8</sub>Alkenyl, C<sub>2-8</sub>Alkynyl, C<sub>3-10</sub>Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heteroaryl, wobei der/die Substituent(en) gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, -NH<sub>2</sub>, -OH und Pseudohalogen;
- 10 bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, und
- mindestens eine weitere zytostatische oder zytotoxische Wirksubstanz, gegebenenfalls in  
15 Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No  
PCT/EP2005/054089

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D403/12	C07D403/14	C07D405/12	C07D239/48	C07D413/12
A61K31/505	A61K31/506	A61K31/5513	A61K31/553	A61P29/00
A61P35/00	A61P37/00	C07D401/12		

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2004/080980 A1 (NOVARTIS A.-G., SWITZ.; NOVARTIS PHARMA G.M.B.H.) 23 September 2004 (2004-09-23) siehe Anspruch 1 und besonders die Beispiele 12-1 bis 12-6, 13-1 und 14-4 und deren pharmakologische Wirkung	1-15
P, X	WO 2004/074244 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, USA) 2 September 2004 (2004-09-02) siehe Anspruch 1 und besonders Beispiele 9 und 10 als PLK-Inhibitoren	1-15
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search  2 December 2005	Date of mailing of the international search report  12/12/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Traegler-Goeldel, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/054089

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/04429 A1 (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; THOMAS, ANDREW, PETER; NEWCOMB) 17 January 2002 (2002-01-17) siehe die Defintion von R4 als Isochinolon, S. 4, Z. 17, Anspruch 1 und pharmakologische Wirkung -----	1-15
Y	WO 00/12485 A1 (ZENECA LIMITED, UK) 9 March 2000 (2000-03-09) siehe Anspruch 1, Beispiele 18, 70 und 84 und pharmakologische Wirkung -----	1-15

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No PCT/EP2005/054089
---

Patent document cited in search report	Publication date	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004080980	A1	23-09-2004	AU 2004220338 A1	23-09-2004
			CA 2518932 A1	23-09-2004
WO 2004074244	A2	02-09-2004	EP 1597251 A2	23-11-2005
WO 0204429	A1	17-01-2002	AU 6931701 A	21-01-2002
			BG 107451 A	30-09-2003
			BR 0112420 A	24-06-2003
			CA 2415486 A1	17-01-2002
			CN 1454210 A	05-11-2003
			CZ 20030076 A3	16-04-2003
			EE 200300020 A	15-10-2004
			EP 1303496 A1	23-04-2003
			HU 0301722 A2	29-12-2003
			JP 2004502763 T	29-01-2004
			NO 20030146 A	10-01-2003
			NZ 523357 A	30-07-2004
			PL 360385 A1	06-09-2004
			SK 282003 A3	01-07-2003
			TW 221470 B	01-10-2004
US 2003216406 A1	20-11-2003			
ZA 200300079 A	05-05-2004			
WO 0012485	A1	09-03-2000	AU 5438299 A	21-03-2000
			EP 1107957 A1	20-06-2001
			JP 2002523497 T	30-07-2002

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/054089

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

C07D403/12 C07D403/14 C07D405/12 C07D239/48 C07D413/12  
A61K31/505 A61K31/506 A61K31/5513 A61K31/553 A61P29/00  
A61P35/00 A61P37/00 C07D401/12

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

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 2004/080980 A1 (NOVARTIS A.-G., SWITZ.; NOVARTIS PHARMA G.M.B.H.) 23. September 2004 (2004-09-23) siehe Anspruch 1 und besonders die Beispiele 12-1 bis 12-6, 13-1 und 14-4 und deren pharmakologische Wirkung -----	1-15
P, X	WO 2004/074244 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, USA) 2. September 2004 (2004-09-02) siehe Anspruch 1 und besonders Beispiele 9 und 10 als PLK-Inhibitoren ----- -/--	1-15

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. Dezember 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

12/12/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Traegler-Goeldel, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02/04429 A1 (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; THOMAS, ANDREW, PETER; NEWCOMB) 17. Januar 2002 (2002-01-17) siehe die Definition von R4 als Isochinolon, S. 4, Z. 17, Anspruch 1 und pharmakologische Wirkung -----	1-15
Y	WO 00/12485 A1 (ZENECA LIMITED, UK) 9. März 2000 (2000-03-09) siehe Anspruch 1, Beispiele 18, 70 und 84 und pharmakologische Wirkung -----	1-15

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/054089

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004080980 A1	23-09-2004	AU 2004220338 A1 CA 2518932 A1	23-09-2004 23-09-2004
WO 2004074244 A2	02-09-2004	EP 1597251 A2	23-11-2005
WO 0204429 A1	17-01-2002	AU 6931701 A BG 107451 A BR 0112420 A CA 2415486 A1 CN 1454210 A CZ 20030076 A3 EE 200300020 A EP 1303496 A1 HU 0301722 A2 JP 2004502763 T NO 20030146 A NZ 523357 A PL 360385 A1 SK 282003 A3 TW 221470 B US 2003216406 A1 ZA 200300079 A	21-01-2002 30-09-2003 24-06-2003 17-01-2002 05-11-2003 16-04-2003 15-10-2004 23-04-2003 29-12-2003 29-01-2004 10-01-2003 30-07-2004 06-09-2004 01-07-2003 01-10-2004 20-11-2003 05-05-2004
WO 0012485 A1	09-03-2000	AU 5438299 A EP 1107957 A1 JP 2002523497 T	21-03-2000 20-06-2001 30-07-2002