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

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Februar 2006 (23.02.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/018221 A9

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/008735

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. August 2005 (11.08.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
04019363.3 14. August 2004 (14.08.2004) EP

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

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

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **MOHR, Detlef** [DE/DE]; Braendlinweg 13, 88400 Biberach (DE). **VEIT, Claus** [DE/DE]; Fabrikstr. 10, 88400 Biberach (DE). **TRAULSEN, Fridtjof** [DE/DE]; Steigstr. 19, 88400 Biberach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

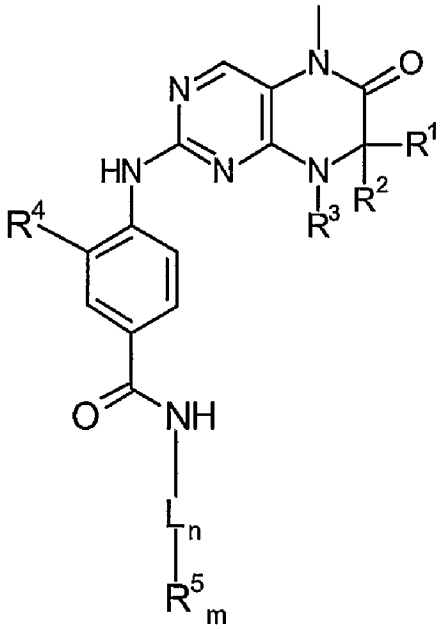
(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, 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.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DIHYDROPTERIDINONE INFUSION SOLUTION HAVING A LONG SHELF LIFE

(54) Bezeichnung : LAGERSTABILE INFUSIONSLÖSUNG VON DIHYDROPTERIDINONEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to aqueous infusion or injection solutions that have a long shelf life and contain an active substance of general formula (I), wherein the radicals L, R^1, R^2, R^3, R^4, and R^5 have the meanings indicated in the claims and the description, an amount of a physiologically acceptable acid or acid mixture which is sufficient to dissolve the active substance and stabilize the solutions, and additional optional auxiliary formulation agents suitable for parenteral use. Also disclosed is a method for producing the inventive infusion or injection solutions.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft lagerstabile wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen enthaltend einen Wirkstoff der allgemeinen Formel (I) wobei die Reste L, R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 die in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, und eine zur Lösung des Wirkstoffs und zur Stabilisierung ausreichende Menge einer physiologisch verträglichen Säure oder eines Säuregemisches, sowie gegebenenfalls weitere für die parenterale Anwendung geeignete Formulierungshilfsmittel, sowie ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Infusions- bzw. Injektionslösungen.

WO 2006/018221 A9

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

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

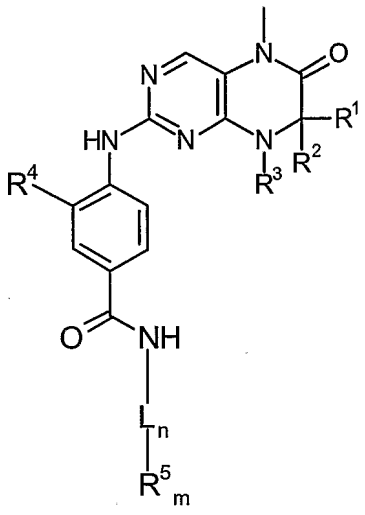
(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten Fassung: 28. April 2011

(15) Informationen zu Berichtigungen:
siehe Mitteilung vom 28. April 2011

Frühere Berichtigung:
siehe Mitteilung vom 15. Juni 2006

Lagerstabile Infusionslösung von Dihydropteridinonen

Die vorliegende Erfindung betrifft lagerstabile wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen enthaltend einen Wirkstoff der Formel (I)



(I)

wobei die Reste L, R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 die in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben und eine zur Lösung des Wirkstoffs und zur Stabilisierung ausreichenden Menge einer physiologisch verträglichen Säure oder eines Säuregemisches, sowie gegebenenfalls weitere für die parenterale Anwendung geeignete Formulierungshilfsmittel, sowie ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Infusions- bzw. Injektionslösungen.

Hintergrund der Erfindung

Die erfindungsgemäßen Dihydropteridinone der Formel (I) stellen ein innovatives neues zytostatisches Wirkprinzip in der onkologischen Therapie schnell wachsender Krebsarten dar. Üblicherweise kommen zytostatische Medikationen als parenterale Arzneiformen zur Anwendung, obwohl ihre orale Bioverfügbarkeit durchaus hinreichend sein kann. Grund dafür ist, daß die Therapie mit Zytostatika in der Regel

begleitet ist durch ein gastrointestinales Nebenwirkungsprofil, das häufig durch Übelkeit, Erbrechen und/oder Durchfall gekennzeichnet ist, und dadurch ein zuverlässiger Therapieerfolg bei oraler Gabe gefährdet wäre.

Diese Umstände gelten sinngemäß auch für die Dihydropteridinone der Formel (I) und machen die Bereitstellung einer parenteralen Infusions- bzw. Injektionslösung notwendig.

Im Stand der Technik beschreiben EP 0219784 und WO 01/78732 Herstellverfahren und Maßnahmen zur Stabilisierung von Ciprofloxaxinhaltigen Infusionslösungen durch Verwendung einer oder mehrerer physiologisch verträglicher Säure(n) organischen oder anorganischen Ursprungs. EP A 0287926 beschreibt, dass durch den Einsatz hochreiner Ciprofloxaxinqualitäten die Gefahr der Partikelbildung zurückgedrängt werden kann. EP 0143478 A1 beschreibt die Herstellung einer stabilen salzsauren Lösung des Cisplatins, geeignet zur Injektion, die insbesondere frei ist von weiteren Zusätzen. DE 197 03023 offenbart, dass sich die Stabilität von Infusionslösungen hinsichtlich Bildung von partikulären Verunreinigungen durch den Einsatz von Glasbehältnissen mit silikonisierten Oberflächen entscheidend verbessern lässt.

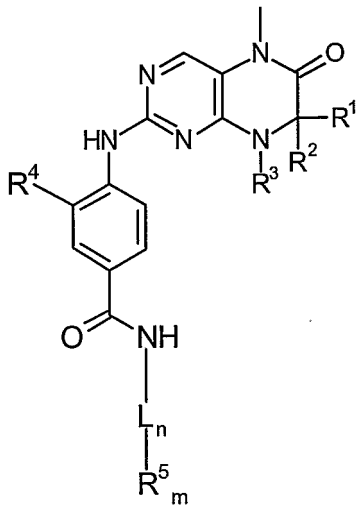
Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung eine stabile Infusions- bzw. Injektionslösung von Dihydropteridinonen der Formel (I) für den gewünschten therapieoptimierten Dosisbereich bereitzustellen. Als weitere Aufgabe der Erfindung sollte die stabile Infusions- bzw. Injektionslösung sowohl als gebrauchsfertige Lösung (ready-to-use), als auch als Konzentrat für weitere Verdünnungen mit für die parenterale Anwendung gängigen Lösungen wie beispielsweise isotoner NaCL-Lösung, isotoner Dextroselösung oder Ringerlactatlösung geeignet sein, um eine flexible Dosisanpassung zu ermöglichen.

Beschreibung der Erfindung

Überraschend wird gefunden, dass lagerstabile wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen enthaltend einen Wirkstoff der allgemeinen Formel (I), die eine zur Lösung des Wirkstoffs und zur Stabilisierung ausreichenden Menge einer physiologisch

verträglichen Säure oder eines Säuregemisches, sowie gegebenenfalls weitere für die parenterale Anwendung geeignete Formulierungshilfsmittel enthalten, unabhängig von der jeweils vorliegenden Wirkstoffqualität, insbesondere unabhängig vom Verunreinigungsprofil, partikelfrei und langzeitstabil herstellbar sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher lagerstabile wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen enthaltend den Wirkstoff der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin

R^1, R^2 gleich oder verschieden, Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C_1-C_6-Alkyl, oder

R^1 und R^2 gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann,

R^3 Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1-C_{12}-Alkyl, C_2-C_{12}-Alkenyl, C_2-C_{12}-Alkinyl und C_6-C_{14}-Aryl, oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem und/oder verbrücktem C_3-C_{12}-Cycloalkyl, C_3-C_{12}-Cycloalkenyl, C_7-C_{12}-Polycycloalkyl,

C_7-C_{12}-Polycycloalkenyl, C_5-C_{12}-Spirocycloalkyl, C_3-C_{12}-Heterocycloalkyl, das 1 bis 2 Heteroatome enthält, und C_3-C_{12}-Heterocycloalkenyl, das 1 bis 2 Heteroatome enthält,

oder

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

R^4 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, -CN, Hydroxy, -NR_6R_7 und Halogen, oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, C_2-C_6-Alkinyl, C_1-C_5-Alkyloxy, C_2-C_5-Alkenyloxy, C_2-C_5-Alkinyloxy, C_1-C_6-Alkylthio, C_1-C_6-Alkylsulfoxo und C_1-C_6-Alkylsulfonyl,

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

n 0 oder 1,

m 1 oder 2,

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

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

und

R^8, R^9 unsubstituierte Stickstoffsubstituenten an R^5, gleich oder verschieden, entweder Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1-C_6-Alkyl, -C_1-C_4-Alkyl-C_3-C_{10}-Cycloalkyl, C_3-C_{10}-Cycloalkyl, C_6-C_{14}-Aryl, -C_1-C_4-Alkyl-C_6-C_{14}-aryl, Pyranyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, C_1-C_4-Alkyloxycarbonyl, C_6-C_{14}-Arylcarbonyl-, C_1-C_4-Alkylcarbonyl-, C_6-C_{14}-Arylmethyloxycarbonyl-, C_6-C_{14}-Arylsulfonyl-, C_1-C_4-Alkylsulfonyl- und C_6-C_{14}-Aryl-C_1-C_4-Alkylsulfonyl-,

bedeuten,

oder dessen Tautomere, Racemate, Enantiomere, Diastereomere oder gegebenenfalls deren physiologigisch wirksamen Derivate oder Metaboliten und eine zur Lösung des Wirkstoffs und zur Stabilisierung ausreichende Menge einer physiologisch verträglichen Säure oder eines Säuregemisches, sowie gegebenenfalls weitere für die parenterale Anwendung geeignete Formulierungshilfsmittel.

Bevorzugt sind lagerstabile Lösungen enthaltend Verbindungen der Formel (I), worin

R^1 bis R^4, R^6 und R^7 die vorhin angegebene Bedeutung aufweisen, und

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

n 1,

m 1 oder 2,

R^5 ein Rest, der über ein Stickstoffatom an L gebunden ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Morpholinyl, Piperidinyl, R^8-Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Tropenyl, R^8-

Diketomethylpiperazinyl, Sulfoxomorpholinyl, Sulfonylmorpholinyl, Thiomorpholinyl, $-NR^8R^9$ und Azacycloheptyl,

und

R^8, R^9 unsubstituierte Stickstoffsubstituenten an R^5, gleich oder verschieden, die Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1-C_6-Alkyl, -C_1-C_4-Alkyl-C_3-C_{10}-Cycloalkyl, C_3-C_{10}-Cycloalkyl, C_6-C_{14}-Aryl, -C_1-C_4-Alkyl-C_6-C_{14}-aryl, Pyranyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, C_1-C_4-Alkyloxycarbonyl, C_6-C_{14}-Arylcarbonyl-, C_1-C_4-Alkylcarbonyl-, C_6-C_{14}-Arylmethyloxycarbonyl-, C_6-C_{14}-Arylsulfonyl-, C_1-C_4-Alkylsulfonyl- und C_6-C_{14}-Aryl-C_1-C_4-Alkylsulfonyl-,

bedeuten,

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

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

und

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

n 0 oder 1,

m 1 oder 2,

R^5 ein Rest, der über ein Kohlenstoffatom an L gebunden ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus R^8 – Piperidinyl-, R^8R^9-Piperazinyl-, R^8-Pyrrolidinyl, R^8- Piperazinylcarbonyl-, R^8-Tropenyl, R^8-Morpholinyl und R^8-Azacycloheptyl,

und

R^8, R^9 unsubstituierte Stickstoffsubstituenten an R^5, gleich oder verschieden, die Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1-C_6-Alkyl, -C_1-C_4-Alkyl-C_3-C_{10}-Cycloalkyl, C_3-C_{10}-Cycloalkyl, C_6-C_{14}-Aryl, -C_1-C_4-Alkyl-C_6-C_{14}-aryl, Pyranyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, C_1-C_4-Alkyloxycarbonyl, C_6-C_{14}-Arylcarbonyl-, C_1-C_4-Alkylcarbonyl-, C_6-C_{14}-Arylmethyloxycarbonyl-, C_6-C_{14}-Arylsulfonyl-, C_1-C_4-Alkylsulfonyl- und C_6-C_{14}-Aryl-C_1-C_4-Alkylsulfonyl-,

bedeuten,

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

Besonders bevorzugt sind lagerstabile Lösungen enthaltend Verbindungen der Formel (I), worin L, m, n und R^3 bis R^9 die vorhin angegebene Bedeutung aufweisen,

und

R^1, R^2 gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Me, Et und Pr, bedeuten,

oder

R^1 und R^2 gemeinsam eine C_2-C_4-Alkylbrücke bilden,

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

Insbesondere bevorzugt sind lagerstabile Lösungen enthaltend Verbindungen der Formel I, worin R^1, R^2, m, n und R^5 bis R^8 die vorhin angegebene Bedeutung aufweisen,

und

R^3 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1-C_{10}-Alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl, C_3-C_6-Heterocycloalkyl und C_6-C_{14}-Aryl,

oder

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

und

R^4 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, OMe, OH, Me, Et, Pr, OEt, NHMe, NH_2, F, CL, Br, O-Propargyl, O-Butinyl, CN, SMe, NMe_2, $CONH_2$, Ethinyl, Propinyl, Butinyl und Allyl,

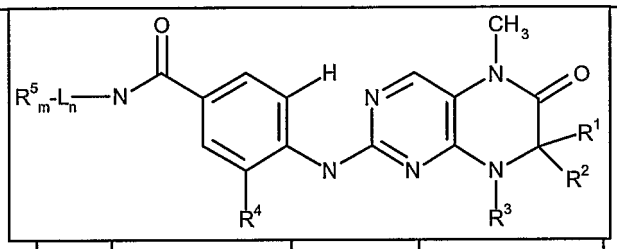
und

L ein Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Phenyl, Phenylmethyl, Cyclohexyl und verzweigtem C_1-C_6-Alkyl,

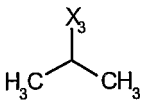
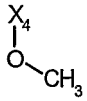
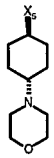
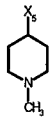
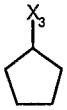
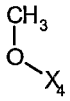
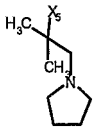
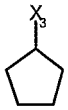
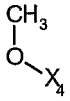
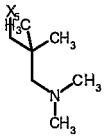
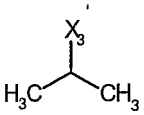
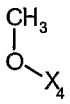
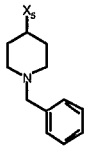
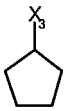
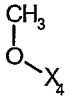
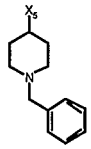
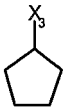
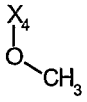
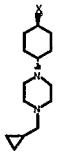
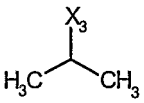
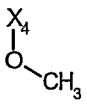
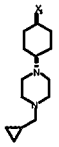
bedeuten,

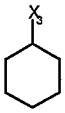
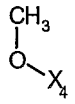
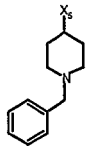
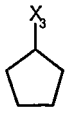
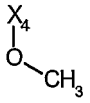
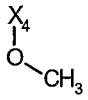
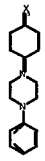
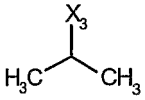
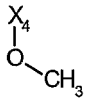
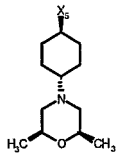
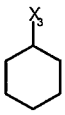
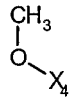
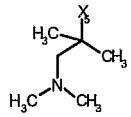
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine lagerstabile Lösung enthaltend einer Dihydropteridinone der allgemeinen Formel (I) wie vorhin beschrieben, wobei die Dihydropteridinone ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus folgende Dihydropteridinone der allgemeinen Formel (I)



Bsp.	R^1	R^2	Konfig. R^1 od. R^2	R^3	R^4	L_n-R^5_m

27	H		R			
44	H		R		H	
55	H		R			
58	H		R			
102	H		R			
103	H		R			
105	H		R			
110	H		R			

115	H		R			
133	H		R			
134	H		R			
234	H		R			
240	H		R			

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

Langzeitstabil bedeutet eine Lagerstabilität von mindestens 12 Monaten bei 25°C/60% r.h. und 30°C/70% r.h., vorzugsweise mindestens 36 Monate bei 25°/60% r.h.und 30°C/70% r.h..

Die erfindungsgemäßen Infusions- bzw. Injektionslösungen können neben dem Zusatz einer physiologisch verträglichen Säure oder eines Säuregemisches frei sein von lösungsvermittelnden Zusatzstoffen oder organischen Cosolventien, insbesondere von organischen Cosolventien.

Bevorzugt sind wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen, worin der Gehalt an gelöstem Wirkstoff der Formel (I) 0,1 mg bis 10,0 mg, insbesondere 0,5 bis 5 mg, in 1 ml Infusions- bzw. Injektionslösung beträgt.

Weiterhin bevorzugt sind wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen, worin eine oder mehrere zur Erzielung der Lager- und Verdünnungsstabilität eingesetzten Säuren ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Essigsäure, Hydroxyessigsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure, Propionsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Glutaminsäure, Glukonsäure, Glukuronsäure, Galakturonsäure und Milchsäure, vorzugsweise aus Essigsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Weinsäure, Zitronensäure und Fumarsäure, insbesondere bevorzugt aus Salzsäure, Zitronensäure, und Essigsäure.

Aus pH-Verträglichkeitsgründen sind, wie aus Figur 1 ersichtlich, wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen bevorzugt, worin das molare Verhältnis der physiologisch verträglichen Säure oder des Säuregemisches zum Wirkstoff maximal 3:1, vorzugsweise 1,25:1 bis 3:1, besonders bevorzugt 1,5 :1 bis 3:1 beträgt, um einen pH-Wert größer als 2,4 zu gewährleisten.

Bevorzugt betrifft die Erfindung auch Infusions- bzw. Injektionslösungen, die 0,1 mg bis 10,0 mg Wirkstoff pro Milliliter wässrige Lösung und bis zu 3,0 Mol Salzsäure, bezogen auf ein Mol Wirkstoff enthalten. Die Salzsäuremengen betragen dabei vorzugsweise 1,25 Mol bis 3,0 Mol, insbesondere 1,5 bis 2,4 Mol.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Infusions- bzw. Injektionslösungen von 4-[[(7*R*)-8-cyclopentyl-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-6-oxo-2-pteridinyl]amino]-3-methoxy-*N*-(1-methyl-4-piperidinyl)-Benzamid, die 1,6 bis 2,0 Mol Salzsäure pro Mol Wirkstoff enthalten.

Die erfindungsgemäßen Infusions- bzw. Injektionslösungen können auch dahingehend modifiziert sein, dass sie bis zu 10 mg/ml des Wirkstoffes, und bis zu 1 Mol Salzsäure

pro Mol Wirkstoffstoff enthalten, sowie eine oder mehrere weitere physiologisch verträgliche Säure(n) enthalten, mit der Maßgabe, dass die Gesamtsäuremenge mindestens 1,25 Mol pro Mol Wirkstoff beträgt, jedoch 3,0 Mol pro Mol Wirkstoff nicht übersteigt.

Die pro Mol Wirkstoff minimal notwendige Menge Säure hängt von der Wirkstoffkonzentration, und der (den) verwendeten Säure(n) ab, und ist somit nicht konstant. Sie kann jedoch in den erfindungsgemäßen Grenzen durch einfache Versuche wie beispielsweise in EP 0219784 und WO 01/78732 beschrieben ermittelt werden.

Insbesondere bevorzugt sind wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen, die ein oder mehrere weitere Formulierungshilfsmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Komplexierungsmitteln, Kristallisationsverzögerern, Verdickungsmitteln, Isotonisierungsmitteln, Konservierungsmitteln, Lichtschutzmitteln, und Antioxidantien, enthalten.

Geeignete Komplexierungsmittel sind z.B. genuine und substituierte Cyclodextrine, EDTA, Albumine, sowie Zitronensäure, deren Salze und Derivate.

Geeignete Kristallisationsverzögerer sind z.B. PVP, Cellulosederivate, Alginate, Poloxamere und Polysorbate.

Geeignete Verdickungsmittel sind beispielsweise Dextrane, Glycerol und lösliche Cellulosederivate, insbesondere Carboxymethylcellulose und ihre Salze, sowie Hydroxyalkylcellulosen.

Geeignete Isotonisierungsmittel sind beispielsweise NaCl, Mannit, Sorbit, Xylit, Saccharose, Lactose, Glucose und Glycerol, vorzugsweise NaCl, Mannit, Glucose, Saccharose und Glycerol, insbesondere bevorzugt NaCl, Mannit und Glucose.

Geeignete Konservierungsmittel sind beispielsweise die Ester der p-Hydroxybenzoesäure, Benzylalkohol, Sorbinsäure und Benzoesäure.

Geeignete Lichtschutzmittel sind beispielsweise Derivate der p-Hydroxybenzoesäure sowie Zimtsäure und deren Derivate.

Ein geeignetes Antioxidans ist beispielsweise Ascorbinsäure und ihre Salze.

Insbesondere bevorzugt sind ebenfalls wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen, worin die Osmolalität der Infusions- bzw. Injektionslösungen 200 – 600 mOsmol/kg, vorzugsweise 260 – 350 mOsmol/ kg beträgt. Sie können durch Isotonisierungsmittel wie NaCl, Mannit, Sorbit, Glucose, Saccharose, Xylit, Fruktose und Glycerin oder Gemische vorgenannter Substanzen eingestellt werden. Bevorzugt sind Infusions- bzw. Injektionslösungen die außer Wirkstoff, Wasser, Säure(n) und sonstigen Formulierungshilfsmitteln eine derartige Menge NaCl oder andere Isotonisierungsmittel enthalten, dass eine mit der Gewebeflüssigkeit des menschlichen oder tierischen Körpers isotone oder geringfügig hypo- oder hypertone Lösung vorliegt.

Überaus bevorzugt sind wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen, die einen pH-Wert im Bereich von 2,4 bis 5,3, vorzugsweise von 3,5 bis 5,0, besonders bevorzugt von 3,9 bis 4,5, aufweisen.

Die erfindungsgemäßen Infusions- bzw. Injektionslösungen sind darüber hinaus geeignet mit handelsüblichen Infusions- bzw. Injektionsträgerlösungen zur Elektrolytzufuhr ohne Kohlehydratsatz wie isotone NaCl-Lösung, isotone Glucoselösung, Ringerlactatlösung und ähnliche (Rote Liste 2004, Verzeichnis der Fertigarzneimittel der Mitglieder des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V., Editio Cantor, Aulendorf/Württ., Hauptgruppen 52.1 und 52.2.1) auf die gewünschte Konzentration bzw. Dosis verdünnt zu werden, ohne physikalische oder chemische Inkompatibilitäten aufzuweisen.

Ebenfalls überaus bevorzugt sind wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen, die 1,25 bis 3,0 Mol, vorzugsweise 1,5 bis 2,4 Mol, Salzsäure pro Mol Wirkstoff, bezogen auf 100 ml Infusions- bzw. Injektionslösung, 0,75 bis 1,2 g NaCL, vorzugsweise 0,85 bis 0,95 g NaCL, enthalten und eine Osmolalität von 260 bis 350 mOsmol/kg sowie einen pH-Wert von 3,5 bis 5,0 aufweisen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Lyophilisate, Konzentrate und Suspensionen, welche durch Zugabe von Wasser eine der erfindungsgemäßen wässrigen Infusions- bzw. Injektionslösungen ergeben.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Infusions- bzw. Injektionslösungen zur Verwendung als Arzneimittel mit antiproliferativer Wirkung.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Infusions- bzw. Injektionslösungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Methode zur Behandlung und/oder Prävention von Tumorerkrankungen, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen, vorzugsweise von Tumorerkrankungen, wobei man einem Patienten eine effektive Menge einer erfindungsgemäßen Infusions- bzw. Injektionslösung verabreicht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Infusions- bzw. Injektionslösungen, welche einem Dosierungsbereich von 0,1 bis 50 mg Wirkstoff /kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,5 bis 25 mg Wirkstoff /kg Körpergewicht entspricht.

Die erfindungsgemäßen Infusions- bzw. Injektionslösungen können in geeigneten Glascontainern für Parenteralia oder in flexiblen Plastikcontainern vorliegen, vorzugsweise non-PVC Materialien z.B. auf Polyolefinbasis, mit entnehmbaren Volumina von 20 bis 1000 ml, bevorzugt 50 bis 500 ml. Die Behältnisse können so beschaffen sein, dass sie den erfindungsgemäßen Infusions- bzw. Injektionslösungen einen besonderen Schutz verleihen, z.B. vor Licht oder Sauerstoff. Eine besondere Oberflächenbehandlung der Primärpackmittel (z.B. (Einbrenn)-Silikonisierung von Glascontainer-oberflächen) zur Verbesserung der Stabilität der erfindungsgemäßen Infusions- bzw. Injektionslösungen ist weder notwendig noch schädlich. Flexible

Plastikcontainer können einen zusätzlichen Schutz z.B. in Form einer Aluminiumumverpackung beinhalten.

Die erfindungsgemäßen Infusions- bzw. Injektionslösungen sind geeignet Terminal sterilisiert zu werden, z.B. mit gespanntem Wasserdampf, und können damit besonders wirtschaftlich und mit hoher Produktsicherheit (geringes Kontaminationsrisiko) steril und pyrogenfrei hergestellt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Infusions- bzw. Injektionslösung kann nach aus der Literatur bekannten Herstellungsweisen für wässrige Flüssigformulierungen erfolgen.

So betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Infusions- bzw. Injektionslösungen, enthaltend 0,1 bis 10 mg pro Milliliter Wirkstoff der Formel (I). Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine geeignete Menge Wirkstoff, gegebenenfalls in Form eines Salzes, mit einem anionischen Gegenion, eines Hydrates oder Hydrates eines Salzes, oder auch Mischungen dieser Salze/Hydrate mit der Menge einer physiologisch verträglichen Säure oder eines Säuregemisches versetzt, die in Bezug auf die gerade zur Auflösung des Wirkstoffes bzw. seiner Salze oder Hydrate sowie zur Verhinderung physikalischer Instabilitäten einen Überschuß darstellt, gegebenenfalls weitere Formulierungshilfsmittel zusetzt, und mit Wasser (für Injektionszwecke) derart auffüllt, dass sich ein Konzentrationsbereich von 0,1 bis 10 mg Wirkstoff pro Milliliter Infusions- bzw. Injektionslösung ergibt.

Bei der Herstellung der Infusions- bzw. Injektionslösungen ist weiterhin zu beachten, dass die Lösung den bereits angeführten Eigenschaften hinsichtlich pH, Säuremengen, und Osmolalitäten entspricht. Für den Fall der Verwendung eines Salzes kann zweckmäßig eine Säure eingesetzt werden, deren Anion dem Anion des Wirkstoffsalzes bzw. dem des Salz-hydrates entspricht.

Gegebenfalls wird der Wirkstoff oder sein Salz oder Hydrat in Wasser suspendiert, und es werden bis zu 3,0 Mol physiologisch verträgliche Säure oder Säuregemisch, bevorzugt Salzsäure, pro Mol Wirkstoff zugegeben.

Abschließend werden die weiteren Formulierungshilfsmittel zugesetzt, insbesondere Isotonisierungsmittel, bevorzugt NaCL, das gegebenenfalls auch durch Neutralisierungsreaktion im Formulierungsansatz entstehen kann, bevor mit Wasser auf die gewünschte Wirkstoffkonzentration eingestellt wird.

Der pH-Wert der erfindungsgemäßen Infusions- bzw. Injektionslösungen lässt sich mit (physiologisch) verträglichen Säuren und/oder Basen insbesondere NaOH auf die vorgenannten pH-Werte einstellen.

Zur Beschleunigung des Herstellverfahrens, insbesondere zur Auflösung der festen Bestandteile können die Lösungen insgesamt oder anteilig geringfügig erwärmt werden, vorzugsweise auf Temperaturen zwischen 20°C und 80°C.

Besonders wirtschaftlich können die Erfindungsmäßigen Lösungen hergestellt werden über konzentrierte Lösungen. Dazu wird die für einen Ansatz erforderliche Wirkstoffmenge mit der Hauptmenge (>90%) der physiologisch verträglichen Säure oder des Säuregemisches versetzt, und gegebenenfalls unter leichtem Erwärmen- und/oder Zusatz einer geringen Menge Wassers gelöst. Dieses Konzentrat wird anschließend mit Wasser verdünnt bevor die weiteren Formulierungshilfsmittel zugesetzt werden, sowie abschließend die Restmengen Säure(n) bzw. Wasser, mit denen auf Nominalgewicht aufgefüllt wird.

Nach dem Herstellen der Lösung wird diese im allgemeinen über 0,2 µm Membran- oder Tiefenfilter filtriert, obwohl sie abschließend mit gespanntem Wasserdampf Terminal sterilisiert wird, um ggf. vorhandene Partikel und/oder Pyrogene abzutrennen. Details zu geeigneten Filtrationsmethoden sind aus dem Stand der Technik bekannt (M.J.Groves, Parenteral Technology Manual, Interpharm Press Inc., 2. ed. 1988). Die Partikelanzahl wird dabei auf das regulatorisch Notwendige und wirtschaftlich Sinnvolle begrenzt, beispielsweise 6000 Partikel = 10 µm und 600 Partikel = 25 µm pro

Gebinde (Gebinde = 100 mL) bzw. 25 Partikel = 10 µm und 3 Partikel = 25 µm pro Milliliter (Gebinde > 100 mL), USP 27 <788>.

Die erfindungsgemäßen Lösungen zeigen eine hohe Lagerstabilität, die weder durch die Anzahl von Partikeln im sichtbaren und subvisuellen Bereich, noch durch signifikante Wirkstoffabbaureaktionen begrenzt ist.

Die erfindungsgemäßen Lösungen haben eine mit Hinblick auf die pharmakodynamischen Eigenschaften des Wirkstoffes hinreichende lokale Verträglichkeit, und sind nicht hämolytisch.

Die erfindungsgemäßen Infusions- bzw. Injektionslösungen sollen durch nachfolgende Beispiele erläutert werden. Die Beispiele dienen nur der Veranschaulichung und sind nicht als limitierend anzusehen.

Abbildung 1 zeigt die Abhängigkeit des pH-Wertes der applikationsfertigen Lösung vom Molaren Verhältnis Säure/Säuregemisch zu Wirkstoff. Der Wirkstoff ist hier 4-[[(7*R*)-8-cyclopentyl-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-6-oxo-2-pteridinyl]amino]-3-methoxy-*N*-(1-methyl-4-piperidinyl)-Benzamid (Beispiel 46 aus Tabelle 1).

Aus Gründen der besseren lokalen Verträglichkeit für eine iv-Infusion/Injektion wird das maximale Molverhältnis Säure(n) zu Wirkstoff der erfindungsgemäßen Infusions- bzw. Injektionslösung auf maximal 3:1 begrenzt, um einen pH-Wert größer als 2,4 zu gewährleisten.

Beispiele von parenteralen Infusion-bzw. Injektionslösungen

Die Abkürzung WFI steht für Wasser Für Injektionszwecke.

In folgendes allgemeines Beispiel 1 ist der Wirkstoff eine der Dihydropteridinone der allgemeinen Formel (I) wie vorhin beschrieben.

Allgemeines

Beispiel 1

Wirkstoff	1-10 mg/ml
Organische oder mineralische Säure, oder Säure Mischung	1,0 – 3,0 Mol (berechnet auf Basis des Wirkstoffes)
Isotonisches Mittel (e.g. NaCl/Mannitol)	e.g. 9 mg/ml oder 50 mg/ml
WFI ad	Endvolumen, e.g. 1,0 ml
pH	3,0 – 4,5

In folgende Beispiele ist der Wirkstoff 4-[[(7*R*)-8-cyclopentyl-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-6-oxo-2-pteridinyl]amino]-3-methoxy-*N*-(1-methyl-4-piperidinyl)-Benzamid (Beispiel 46 aus Tabelle 1).

Beispiel 2

Wirkstoff	2 mg/ml
Salzsäure 1N	6,8 µl
NaCl	0,009 g/ml
WFI ad	1 ml
pH	4,5
mOsmol / kg	295

Beispiel 3

Wirkstoff	10,0000 g
Salzsäure 1N	36,6735 g
NaCl	45,0000 g
WFI	4934,8265 g
pH	4,3
mOsmol / kg	300

Beispiel 4

Beispiel 5

Wirkstoff	500 mg
Salzsäure 1N	1,6 ml
NaCl	450,0 mg
WFI ad	50 ml
pH	4,0
mOsmol / kg	290

Wirkstoff	0,5 mg
Salzsäure 1N	1,705 µl
NaCl	9 mg
WFI ad	1 ml
pH	4,8
mOsmol / kg	285

Beispiel 6

Wirkstoff	1 mg
Salzsäure 1N	3,6125 µl
NaCl	0,009 g
WFI ad	1 ml
pH	4,8
mOsmol / kg	295

Beispiel 7

Wirkstoff	2 mg
Phosphorsäure (85%)	0,440 µl
NaCl	9 mg
WFI ad	1ml
pH	4,0
mOsmol / kg	298

Beispiel 8

Wirkstoff	100 mg
Essigsäure	16,4 µl
Dextrose	2,5 g
WFI ad	50 ml
pH	4,4
mOsmol / kg	305

Beispiel 9

Wirkstoff	10 mg
Weinsäure	4,32 mg
Mannit	0,25 g
WFI ad	5 ml
pH	4,0
mOsmol / kg	298

Beispiel 10

Wirkstoff	2 mg
Zitronensäure	1,104 mg
NaCl	9 mg
WFI ad	1 ml
pH	4,5
mOsmol / kg	295

Beispiel 11

Wirkstoff	2 mg
Salzsäure 1N	6,8 µl
Essigsäure	0,501 mg
Na-Acetat	0,2260 mg
NaCl	9 mg
WFI ad	1 ml
pH	4,0
mOsmol / kg	305

In folgende Beispiele ist der Wirkstoff N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridinyl]amino]-3-methoxy-Benzamid (Beispiel 110 aus Tabelle 1).

Beispiel 12

Wirkstoff * 3 HBr	2 mg/ml* (berechnet als Base)
NaCl	9 mg/ml
WFI ad	1,0 ml
pH	3,5

Beispiel 13

Wirkstoff *3 HCl	2 mg/ml* (berechnet als Base)
NaCl	9 mg/ml
WFI ad	1,0 ml
pH	3,4

Beispiel 14

Wirkstoff	500 mg

Beispiel 15

Wirkstoff	10 mg

Phosphorsäure 85%	157,5 mg
NaCl	2,250 g
WFI ad	250,0 ml
pH	3,2

Weinsäure	4,85 mg
NaCl	45 mg
WFI ad	5 ml
pH	3,5

Beispiel 16

Wirkstoff	2 mg/ml
Essigsäure	0,39 mg
NaCl	0,009 g
WFI ad	1 ml
pH	3,4

Beispiel 17

Wirkstoff	2 mg
Zitronensäure	1,24 mg
Mannitol	50 mg
WFI ad	1ml
pH	3,5

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

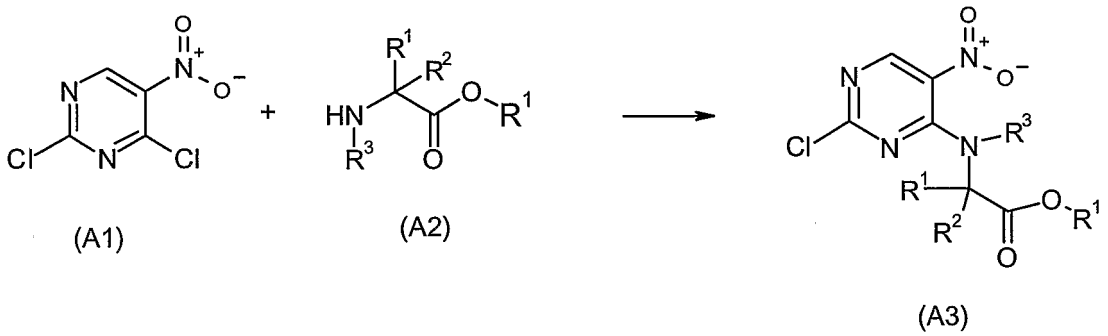
Verfahren A

Stufe 1A

Eine Verbindung der Formel (A1) wird mit einer Verbindung der Formel (A2) zu einer Verbindung der Formel (A3) umgesetzt (Schema 1A). Diese Reaktion kann gemäß WO 00/43369 oder WO 00/43372 durchgeführt werden. Verbindung (A1) ist kommerziell, beispielsweise bei City Chemical LLC, 139 Allings Crossing Road, West Haven, CT, 06516, USA, erhältlich. Verbindung (A2) kann nach Literaturbekannten Vorschriften,

z.B. aus (a) F. Effenberger, U. Burkhart, J. Willfahrt *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 314-333, (b) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373-6374, (c) R. K. Olsen, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1912-1915, (d) F.E. Dutton, B.H. Byung *Tetrahedron Lett.* **1998**, *30*, 5313-5316 oder (e) J. M. Ranajuhi, M. M. Joullie *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1379-1384, hergestellt werden.

Schema 1A



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

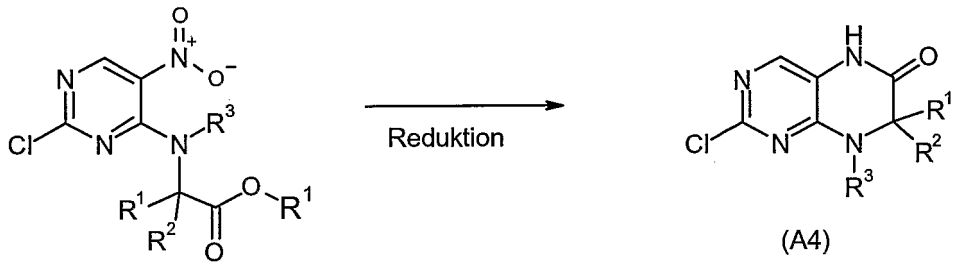
Bei einer Temperatur von 0 bis 15 °C, bevorzugt 5 bis 10 °C, wird 1 Äquivalent einer Aminosäure der Formel (A2) gelöst in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Aceton, Tetrahydrofuran, Diethylether, Cyclohexan oder Dioxan, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren auf eine Temperatur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

getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand (Verbindung A3) kann ohne vorherige Aufreinigung in Stufe 2 eingesetzt werden.

Stufe 2A

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

Schema 2A



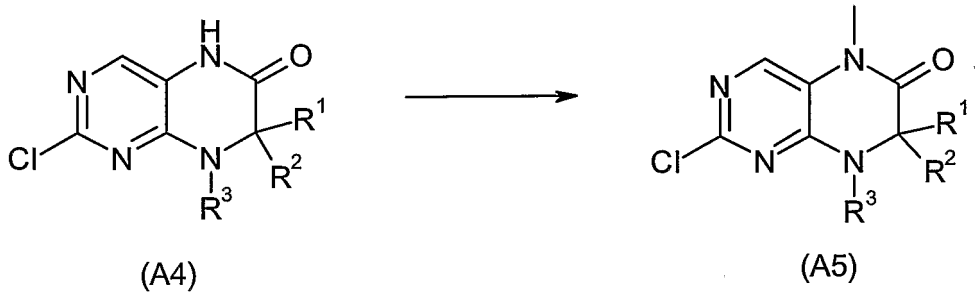
(A3) (A4)

In Stufe 2A werden 1 Äquivalent der Nitroverbindung (A3) in einer Säure gelöst, vorzugsweise Eisessig, Ameisensäure oder wässrige Salzsäure, bevorzugt Eisessig, und auf 50 bis 70 °C, vorzugsweise etwa 60 °C, erwärmt. Anschließend wird ein Reduktionsmittel, beispielsweise Zink, Zinn, oder Eisen, bevorzugt Eisenpulver, bis zum Abschluß der exothermen Reaktion hinzugefügt und 0,2 bis 2 Stunden, vorzugsweise 0,5 Stunden, bei 100 bis 125 °C, vorzugsweise bei etwa 117 °C, gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Eisensalz abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, beispielsweise Ethylacetat oder Dichlormethan/ Methanol 9/1 und halbgesättigte NaCl-Lösung, aufgenommen und beispielsweise über Kieselgur filtriert. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt. Der Rückstand (Verbindung (A4)) kann chromatographisch oder mittels Kristallisation gereinigt oder als Rohprodukt in Stufe 3A der Synthese eingesetzt werden

Stufe 3A

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

Schema 3A



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

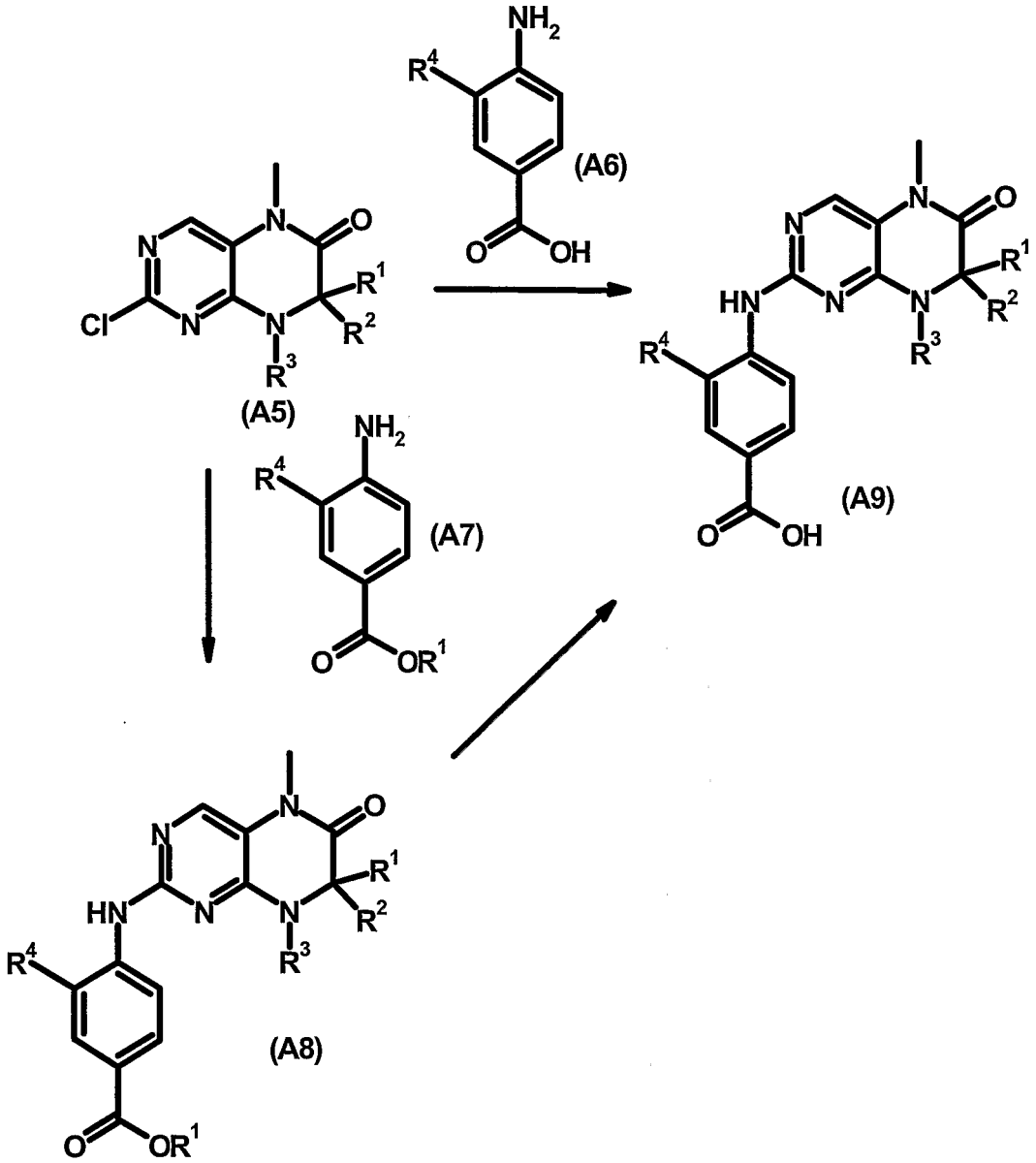
Anschließend wird 0,9 bis 1,3 Äquivalente Natriumhydrid und 0,9 bis 1,3 Äquivalente eines Methylierungsreagenzes, beispielsweise Methyliodid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 0,1 – 3 Stunden, vorzugsweise etwa 1 Stunde, bei etwa 0 bis 10 °C, vorzugsweise bei etwa 5 °C, gerührt und kann gegebenenfalls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

Stufe 4A

Die Aminierung der in Stufe 3A erhaltenen Verbindung (A5) zur Verbindung der Formel (A9) (Schema 4A) kann nach den literaturbekannten Methoden der Varianten 4.1 A aus z.B. (a) M.P.V. Boarland, J.F.W. McOmie *J. Chem. Soc.* **1951**, 1218-1221 oder (b) F. H. S. Curd, F. C. Rose *J. Chem. Soc.* **1946**, 343-348, 4.2 A aus z.B. (a) Banks *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1131, (b) Ghosh and Dolly *J. Indian Chem. Soc.*

1981, *58*, 512-513 oder (c) N. P. Reddy and M. Tanaka *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4807-4810, durchgeführt werden.

Schema 4A



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

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

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

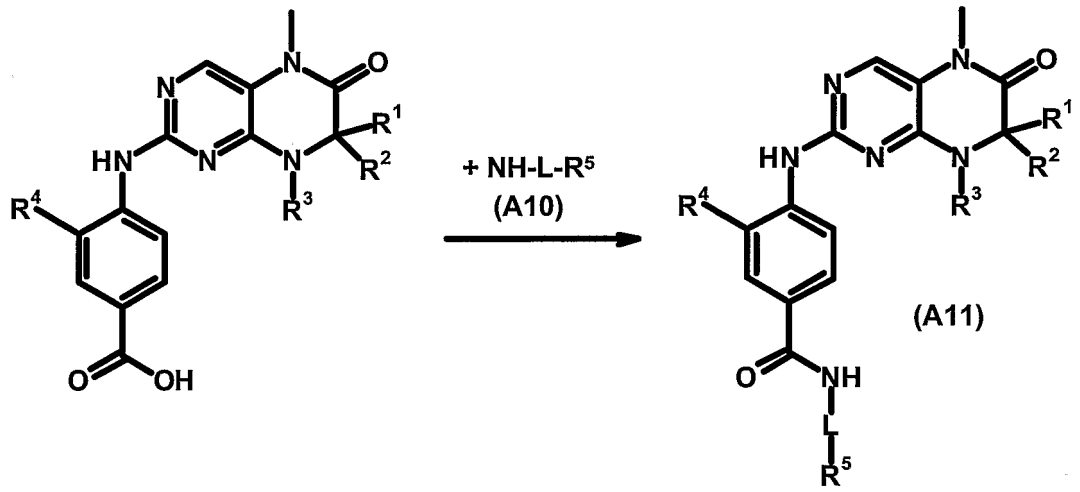
Beispielsweise wird in Variante 4.3 A 1 Äquivalent der Verbindung (A5) und 1 bis 3 Äquivalente der Verbindung (A7), in einem Lösungsmittel, beispielsweise Toluol oder Dioxan gelöst und mit einem Phophinliganden, beispielsweise 2,2′-Bis-(diphenylphosphino)-1,1′-binaphthyl und einem Palladiumkatalysator,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

Das Produkt (A8) wird in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Dioxan gelöst und mit Säure, beispielsweise halbkonzentrierter Salzsäure, beispielsweise im Verhältnis Lösungsmittel zu Säure 3: 1 zugegeben. Anschließend wird für 1 - 48 Std.

unter Rückfluss erhitzt, beispielsweise 12 Std. und der ausgefallene Niederschlag isoliert. Gegebenfalls wird das Produkt (A9) durch Kristallisation gereinigt.

Stufe 5A

Schema 5A



Beispielsweise werden 1 Äquivalent der Verbindung (A9) mit 1 Äquivalent eines Aktivierungsreagenzes, beispielesweise O-Benzotriazolyl-N,N,N′,N′-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU) und einer Base, beispielsweise etwa 1,5 Äquivalente, Diisopropylethylamin (DIPEA) in einem organischen Verdünnungsmittels, beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylacetamid, vorzugsweise Dichlormethan oder Dimethylformamid, gelöst. Nach Zugabe von 1 Äquivalent des Amins (A10) wird das Reaktionsgemisch 0,1 bis 24 Stunden, vorzugsweise etwa 2 Stunden bei 20°C bis 100°C gerührt. Über beispielsweise Kristallisation oder chromatographische Reinigung wird das Produkt der Formel (A11) erhalten.

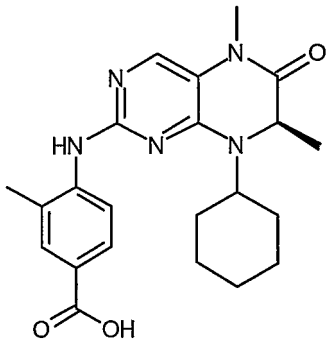
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Analogie zu nachfolgenden Synthesebeispielen synthetisiert werden. Diese Beispiele sind allerdings nur als

exemplarische Vorgehensweise zur weitergehenden Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbige auf dessen Gegenstand zu beschränken.

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

Herstellung der Säuren

Zur Synthese der Verbindungen Bsp. 94 und Bsp. 95 wird zunächst eine Zwischenverbindung Z1



Z1

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

50,0 g (0,48 Mol) D-Alaninmethylester x HCl und 49,1 g (0,50 Mol) Cyclohexanon werden in 300 mL Dichlormethan vorgelegt und anschließend mit 41,0 g (0,50 Mol) Natriumacetat und 159,0 g (0,75 Mol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Es wird über Nacht gerührt und dann 300 mL 10%ige Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 10%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt.
Ausbeute: 72,5 g einer Verbindung Z1a (klare Flüssigkeit)

72,5 g der Verbindung Z1a werden in 500 mL Wasser vorgelegt und 76,6 g (0,39 Mol) 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin in 500 mL Diethylether zugegeben. Bei einer Temperatur

von –5°C werden 100 mL 10%ige Kaliumhydrogencarbonat-Lösung zugetropft. Es wird 3 Std. bei –5°C und weitere 12 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Beim Einengen kristallisiert das Produkt aus.

Ausbeute: 48,0 g einer Verbindung Z1b (gelbe Kristalle)

48,0 g der Verbindung Z1b werden in 350 mL Eisessig gelöst und auf 60°C erwärmt. Es werden portionsweise 47,5 g Eisen-Pulver zugegeben, wobei die Temperatur auf 105°C steigt. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei 80°C gerührt, anschließend heiß über Cellulose filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser und Essigsäureethylester ausgerührt, abgesaugt und der hellgraue Niederschlag mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wird mit verdünntem Ammoniak und Wasser gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, über Aktivkohle filtriert und eingeengt. Es wird weiterer hellgraue Feststoff erhalten.

Ausbeute: 29,5 g einer Verbindung Z1c (hellgraue Kristalle)

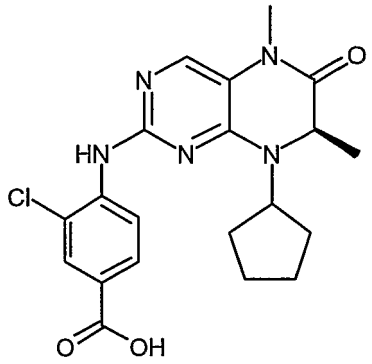
32,1 g der Verbindung Z1c werden in 300 mL Dimethylacetamid vorgelegt und mit 13 mL (0,2 Mol) Methyliodid versetzt. Bei –5°C werden portionsweise 6,4 g (0,16 Mol) Natriumhydrid als 60%ige Dispersion in Mineralöl zugegeben. Nach 2 Std. wird das Reaktionsgemisch auf 800 mL Eiswasser gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 33,0 g einer Verbindung Z1d (beige Kristalle)

4,0 g der Verbindung Z1d und 2,3 g (15 mMol) 4-Amino-3-methylbenzoesäure werden in 50 mL Ethanol und 120 mL Wasser suspendiert, mit 2 mL konz. Salzsäure versetzt und 48 Std. unter Rückfluss gekocht. Der beim Abkühlen ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser, Ethanol und Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 2,9 g einer Verbindung Z1 (farblose Kristalle)

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



Z2

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

Eine Lösung von128,2 g (0,83 Mol) D-Alaninethylester x HCl und 71,5 g (0,85 Mol) Cyclopentanon in 1500 mL Dichlormethan wird mit 70,1 (0,85 Mol) Natriumacetat und 265,6 g (1,25 Mol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 12 Std. gerührt und dann in 1,5 L einer 10%igen Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt.
Ausbeute: 143,4 g einer Verbindung Z2a (farbloses Öl)

66,0 g der Verbindung Z2a werden in 500 mL Wasser vorgelegt und mit 85,0 g (0,44 Mol) 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin in 500 mL Diethylether versetzt. Bei –5°C werden 100 mL 10%ige Kaliumhydrogencarbonat-Lösung zugetropft und die Reaktionsmischung 48 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der dunkelrote Feststoff wird mit Petrolether ausgerührt und abgesaugt.
Ausbeute: 88,0 g einer Verbindung Z2b (gelbe Kristalle)

88,0 g der Verbindung Z2b werden in 1000 mL Eisessig gelöst und bei 60°C portionsweise mit 85 g Eisen-Pulver versetzt, wobei die Temperatur auf 110°C ansteigt. Es wird 1 Std. bei 60°C gerührt, anschließend heiß über Cellulose abgesaugt und eingeengt. Der braune Feststoff wird mit 700 mL Wasser ausgerührt und abgesaugt.
Ausbeute: 53,3 g einer Verbindung Z2c (leicht braune Kristalle)

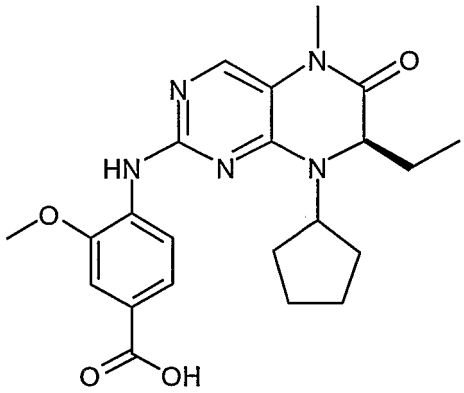
53,3 g der Verbindung Z2c werden in 300 mL Dimethylacetamid gelöst und mit 13 mL (0,21 Mol) Methyliodid versetzt. Bei –5°C werden 5,0 g (0,21 Mol) Natriumhydrid als 60%ige Dispersion in Mineralöl portionsweise zugegeben. Nach 12 Std. wird das Reaktionsgemisch auf 1000 mL Eiswasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 40,0 g einer Verbindung Z2d (farblose Kristalle)

4,0 g der Verbindung Z2d und 2,8 g (16 mMol) 4-Amino-3-chlorbenzoesäure werden in 25 mL Ethanol und 60 mL Wasser suspendiert, mit 3 mL konz. Salzsäure versetzt und 43 Std. unter Rückfluss gekocht. Der beim Abkühlen ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser, Ethanol und Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 0,9 g einer Verbindung Z2 (farblose Kristalle)

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



Z3

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

54,0 g (0,52 Mol) D-2-Aminobuttersäure werden in 540 mL Methanol suspendiert und unter Eiskühlung langsam mit 132 g (1,1 Mol) Thionylchlorid versetzt. Es wird 1,5 Std.

unter Rückfluß gekocht und anschließend eingeengt. Das verbliebene Öl wird mit 540 mL tert-Butylmethylether versetzt und die entstandenen farblosen Kristalle abgesaugt. Ausbeute: 78,8 g einer Verbindung Z3a (farblose Kristalle)

74,2 g der Verbindung Z3a und 43,5 mL (0,49 Mol) Cyclopentanon werden in 800 mL Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 40,0 g (0,49 Mol) Natriumacetat und 150,0 g (0,71 Mol) Natriumtriacetoxyborhydrid bei 0°C wird 12 Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann 500 mL 20%ige Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt.
Ausbeute: 85,8 g einer Verbindung Z3b (leicht gelbes Öl)

40,0 g der Verbindung Z3b und 30,0 g (0,22 Mol) Kaliumcarbonat werden in 600 mL Aceton suspendiert und unter Eiskühlung mit 45,0 g (0,23 Mol) 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin in 200 mL Aceton versetzt. Nach 12 Std. werden weitere 5,0 g von 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin zugegeben und 3 Std. gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, in 800 mL Essigsäureethylester und 600 mL Wasser aufgenommen und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt.
Ausbeute: 75,0 g einer Verbindung Z3c (braunes Öl)

100 g der Verbindung Z3c werden in 650 mL Eisessig gelöst und bei 70°C mit 20 g Eisen-Pulver portionsweise versetzt. Es wirde 1 Std. bei 70°C, dann 1,5 Std. bei 100°C gerührt und anschließend heiß über Kieselgur abfiltriert. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, in Methanol/Dichlormethan aufgenommen, auf Kieselgel aufgezogen und durch Soxhlet-Extraktion mit Essigsäureethylester gereinigt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Methanol ausgerührt.

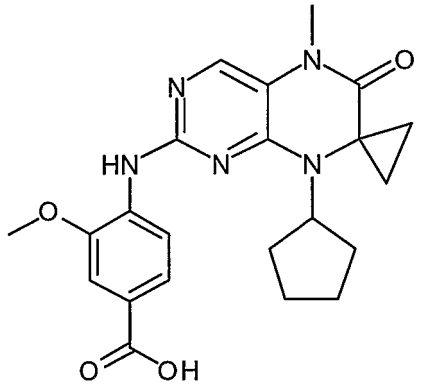
Ausbeute: 30,0 g einer Verbindung Z3d (hellbraune Kristalle)

25,0 g der Verbindung Z3d und 6,5 mL (0,1 Mol) Methyliodid werden in 250 mL Dimethylacetamid vorgelegt und bei –10°C mit 3,8 g (0,95 Mol) Natriumhydrid als 60%ige Dispersion in Mineralöl versetzt. Es wird 20 Min. bei 0°C, dann 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt und schließlich Eis zugegeben. Die Reaktionsmischung wird

eingeengt und mit 300 mL Wasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Petrolether gewaschen.
Ausbeute: 23,0 g einer Verbindung Z3e (farbloser Feststoff)

6,0 g der Verbindung Z3e und 5,1 g (31 mMol) 4-Amino-3-methoxybenzoesäure werden in 90 mL Ethanol und 350 mL Wasser suspendiert, mit 3,5 mL konz. Salzsäure versetzt und 48 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, der Rückstand mit Methanol/Diethylether verrührt und der entstandene Niederschlag abgesaugt.
Ausbeute: 6,3 g einer Verbindung Z3 (hellbeige Kristalle)

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



Z4

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

25,0 g (0,19 Mol) 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäureethylester x HCl und 16,8 g (0,20 Mol) Cyclopentanon werden in 300 mL Dichlormethan gelöst und mit 16,4 g (0,20 Mol) Natriumacetat und 61,7 g (0,29 Mol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Es wird über Nacht gerührt und die Reaktionsmischung dann auf 400 mL 10%ige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen. Die wässrige Phase wird mit

Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt.
Ausbeute: 34,5 g einer Verbindung Z4a (farbloses Öl)

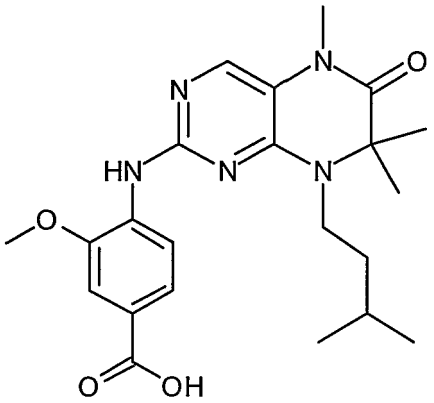
Zu einer Mischung von 34,5 g der Verbindung Z4a in 350 mL Wasser werden 42,5 g (0,22 Mol) 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin in 350 mL Diethylether gegeben. Bei –5°C wird mit 80 mL 10%iger Kaliumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt.
Ausbeute: 53,8 g einer Verbindung Z4b (braunes Öl)

20,1 g der Verbindung Z4b werden in 200 mL Eisessig gelöst und bei 60°C mit 19,1 g Eisen-Pulver portionsweise versetzt, wobei die Temperatur auf 100°C ansteigt. Es wird 3 Std. bei 60°C gerührt, anschließend über Cellulose abgesaugt und eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser und Essigsäureethylester ausgerührt und der gelbe Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wird mit verdünntem Ammoniak und Wasser gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Nach Zugabe von Diethylether kristallisiert das Produkt.
Ausbeute: 4,0 g einer Verbindung Z4c (gelbe Kristalle)

7,8 g der Verbindung Z4c und 2,6 mL (0,04 Mol) Methyliodid werden in 100 mL Dimethylacetamid gelöst und bei –5°C mit 1,5 g (0,04 Mol) Natriumhydrid als 60%ige Dispersion in Mineralöl portionsweise versetzt. Nach 2 Std. wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt.
Ausbeute: 7,5 g einer Verbindung Z4d (leicht braune Kristalle)

3,0 g der Verbindung Z4d und 1,9 g (11 mMol) 4-Amino-3-methoxybenzoesäure werden in 40 mL Ethanol und 80 mL Wasser suspendiert, mit 2 mL konz. Salzsäure versetzt und 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Es werden weitere 0,5 g 4-Amino-3-methoxybenzoesäure zugegeben und 48 Std. unter Rückfluss gekocht. Der beim Abkühlen ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser, Ethanol und Diethylether gewaschen.
Ausbeute: 2,1 g einer Verbindung Z4 (farblose Kristalle)

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



Z5

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

Eine Mischung aus 73,4 mL (0,5 Mol) 2-Bromisobuttersäureethylester, 87,1 mL (0,75 Mol) 3-Methyl-1-butylamin, 82,5 g (0,6 Mol) Natriumiodid und 76,0 g (0,6 Mol) Kaliumcarbonat in 1000 mL Essigsäureethylester wird 3 Tage unter Rückfluss gekocht. Vorhandene Salze werden abfiltriert und das Filtrat eingeengt.
Ausbeute: 97,0 g einer Verbindung Z5a (rotes Öl)

49,0 g (0,25 Mol) 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin und 38,3 g (0,28 Mol) Kaliumcarbonat werden in 500 mL Aceton suspendiert und bei 0°C mit 93,0 g der Verbindung Z5a in 375 mL Aceton versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und eingeengt. Der in Essigsäureethylester gelöste Rückstand wird mit Wasser gewaschen und die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt.
Ausbeute: 102,7 g einer Verbindung Z5b (braunes Öl)

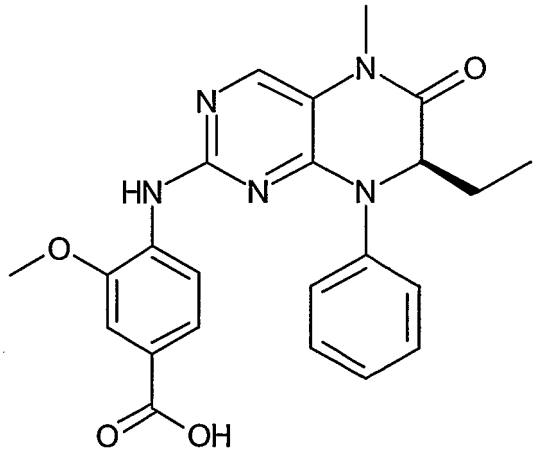
22,7 g der Verbindung Z5b werden in 350 mL Eisessig gelöst und bei 60°C mit 17,4 g Eisen-Pulver portionsweise versetzt. Nach beendeter Zugabe wird 0,5 Std. unter Rückfluss gekocht, heiß abfiltriert und eingeengt. Der Rückstand wird in 200 mL

Dichlormethan/Methanol (9:1) aufgenommen und mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Kieselgur abgesaugt, über $MgSO_4$ getrocknet, eingeengt und mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:1) gereinigt.
Ausbeute: 1,9 g einer Verbindung Z5c (farblose Kristalle)

1,9 g der Verbindung Z5c werden in 32 mL Dimethylacetamid gelöst und unter Eiskühlung mit 0,3 g (7 mMol) Natriumhydrid als 60%ige Dispersion in Mineralöl versetzt. Nach 10 Min. werden 0,5 mL (7 mMol) Methyliodid zugegeben und 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt und mit Wasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Petrolether gewaschen.
Ausbeute: 1,6 g einer Verbindung Z5d (farblose Kristalle)

14,0 g der Verbindung Z5d und 10,0 g (0,06 Mol) 4-Amino-3-methoxybenzoesäure werden in 200 mL Dioxan und 80 mL Wasser suspendiert, mit 10 mL konz. Salzsäure versetzt und 40 Std. unter Rückfluss gekocht. Der beim Abkühlen ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser, Dioxan und Diethylether gewaschen.
Ausbeute: 13,9 g einer Verbindung Z5 (farblose Kristalle)

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



Z6

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

6,0 g (0,06 Mol) L-2-Aminobuttersäure wird in 80 mL 0,5 M Schwefelsäure vorgelegt und bei 0°C mit 5,5 g (0,08 Mol) Natriumnitrit in 15 mL Wasser versetzt. Die Reaktionsmischung wird 22 Std. bei 0°C gerührt, mit Ammoniumsulfat versetzt und filtriert. Das Filtrat wird mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt.
Ausbeute: 6,0 g einer Verbindung Z6a (gelbes Öl)

200 mL Methanol werden unter Eiskühlung nacheinander mit 65,0 mL (0,89 Mol) Thionylchlorid und 76,0 g der Verbindung Z6a in 50 mL Methanol versetzt. Es wird 1 Std. bei 0°C und 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann das Methanol und restliches Thionylchlorid bei 0°C im Vakuum entfernt.
Ausbeute: 40,0 g einer Verbindung Z6b (gelbes Öl)

30,0 mL (0,17 Mol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid werden in 150 mL Dichlormethan vorgelegt und unter Eiskühlung innerhalb einer Stunde mit einer Lösung von 20,0 g der Verbindung Z6b und 14,0 mL (0,17 Mol) Pyridin in 50 mL Dichlormethan versetzt. Es wird 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt, entstandene Salze abgesaugt und dann mit 100 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt.
Ausbeute: 42,0 g einer Verbindung Z6c (hellgelbes Öl)

Zu einer Lösung von 15,5 mL (0,17 Mol) Anilin und 24,0 mL (0,17 Mol) Triethylamin in 400 mL Dichlormethan wird unter Eiskühlung innerhalb einer Stunde 42,0 g der Verbindung Z6c in 200 mL Dichlormethan getropft. Es wird 1 Std. bei Raumtemperatur und weitere 2 Std. bei 35°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der verbliebene Rückstand wird durch Destillation (95-100°C, $1*10^{-3}$ mbar) gereinigt.
Ausbeute: 14,0 einer Verbindung Z6d (farbloses Öl)

14,0 g der Verbindung Z6d und 16,0 g (0,1 Mol) Kaliumcarbonat werden in 100 mL Aceton suspendiert und bei 10°C mit 16,0 g (0,08 Mol) 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin versetzt. Es wird 4 Std. bei 40°C gerührt, entstandene Salze abgesaugt und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird in 300 mL Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt.
Ausbeute: 31,0 g einer Verbindung Z6e (braunes Öl)

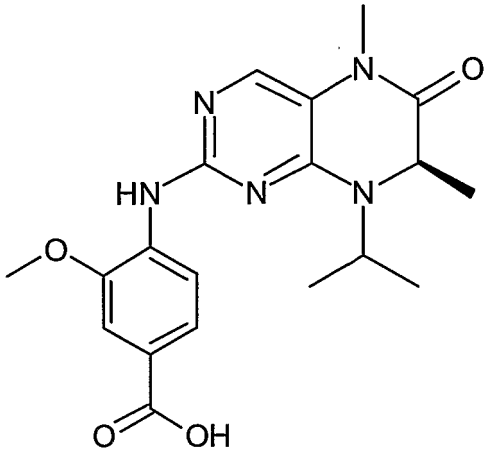
31,0 g der Verbindung Z6e werden in 200 mL Eisessig gelöst und bei 60°C mit 10 g Eisen-Pulver portionsweise versetzt, wobei die Temperatur auf 85°C ansteigt. Es wird eine weitere Stunde bei 60°C gerührt, über Kieselgur filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird mit Methanol ausgerührt.
Ausbeute: 4,5 g einer Verbindung Z6f (braune Kristalle)

Zu einer Mischung von 4,5 g der Verbindung Z6f und 1,0 mL (16 mMol) Methyliodid in 100 mL Dimethylacetamid werden bei –20°C 0,6 g (16 mMol) Natriumhydrid als 60%ige Dispersion in Mineralöl portionsweise gegeben. Nach 1 Std. wird das Reaktionsgemisch mit 50 mL Wasser versetzt und eingeengt. Der Rückstand wird mit 200 mL Wasser verrührt, der Niederschlag abgesaugt und mit Petrolether gewaschen.
Ausbeute: 4,5 g einer Verbindung Z6g (farblose Kristalle)

Eine Suspension von 1,5 g der Verbindung Z6g und 1,4 g (8 mMol) 4-Amino-3-methoxybenzoesäuremethylester in 30 mL Toluol wird mit 0,4 g (0,6 mMol) 2,2′-Bis-(diphenylphosphino)-1,1′-binaphthyl, 0,23 g (0,3 mMol) Tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0) und 7,0 g (21 mMol) Cäsiumcarbonat versetzt und 17 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wird auf Kieselgel aufgezogen und mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1) gereinigt.
Ausbeute: 1,7 g einer Verbindung Z6h (gelbe Kristalle)

1,7 g der Verbindung Z6h werden in 50 mL Dioxan gelöst, mit 15 mL halbkonz. Salzsäure versetzt und 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird der entstandene Niederschlag abgesaugt.
Ausbeute: 1,1 g einer Verbindung Z6 (farbloser Feststoff)

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



Z7

wie im folgenden beschrieben hergestellt.

50,0 g (0,36 Mol) D-Alaninmethylester x HCl wird in 500 mL Dichlormethan und 35 mL Aceton suspendiert und mit 30,0 g (0,37 Mol) Natriumacetat und 80,0 g (0,38 Mol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Es wird 12 Std. gerührt und anschließend auf 400 mL 10%ige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt.
Ausbeute: 51,0 g einer Verbindung Z7a (gelbes Öl)

Eine Suspension von 51,0 g der Verbindung Z7a in 450 mL Wasser wird mit 80,0 g (0,41 Mol) 2,4-Dichlor-5-nitropyridin in 450 mL Diethylether versetzt. Bei –5°C werden 100 mL 10%ige Kaliumhydrogencarbonat-Lösung zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 3 Std. gerührt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt.
Ausbeute: 74 g einer Verbindung Z7b (gelbes Öl)

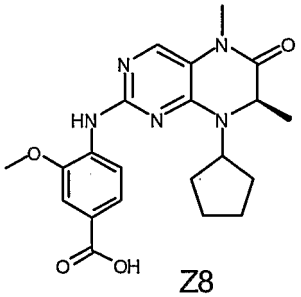
18,6 g der Verbindung Z7b werden in 200 mL Eisessig gelöst und bei 60°C mit 20,0 g Eisen-Pulver portionsweise versetzt. Es wird 2 Std. bei 60°C gerührt und dann über

Cellulose abgesaugt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester gelöst und mit Wasser und konz. Ammoniak gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird aus Diethylether kristallisiert.
Ausbeute: 9,8 g einer Verbindung Z7c (farblose Kristalle)

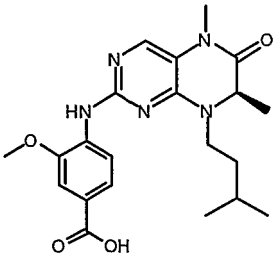
17,0 g der Verbindung Z7c und 7 mL (0,1 Mol) Methyliodid werden in 200 mL Dimethylacetamid gelöst und bei –5°C mit 4,0 g (0,1 Mol) Natriumhydrid als 60%ige Dispersion in Mineralöl versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 Min. gerührt und dann auf 300 mL Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Petrolether ausgerührt.
Ausbeute: 14,8 g einer Verbindung Z7d (beige Kristalle)

0,9 g der Verbindung Z7d und 1,5 g (9 mMol) 4-Amino-3-methoxybenzoesäure werden 30 Min. auf 210°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand mit Essigsäureethylester ausgerührt und der erhaltene Niederschlag abgesaugt.
Ausbeute: 1,2 g einer Verbindung Z7 (graue Kristalle)

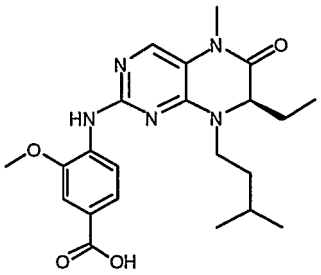
Analog zu den beschriebenen Synthesen werden beispielsweise folgende Säuren hergestellt:



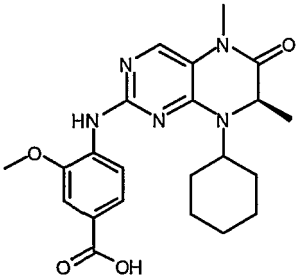
Z8



Z9



Z10

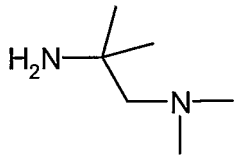


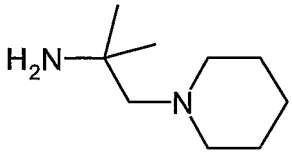
Z11

Synthese der Aminbausteine L-R5

Die folgenden Amine werden wie folgt erhalten.

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

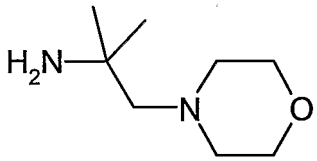




Die Verbindungen werden hergestellt nach folgenden Literaturstellen: (a) S. Schuetz et al. *Arzneimittel-Forschung* **1971**, *21*, 739-763, (b) V. M. Belikov et al. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1199-1216 und (c) E.B. Butler and McMillan *J. Amer. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2978.

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

<u>1,1-Dimethyl-2-morpholin-1-yl-ethylamin</u>

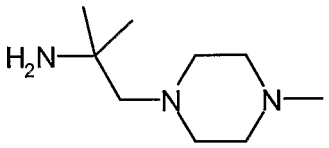


8,7 mL Morpholin und 9,3 mL 2-Nitropropan werden unter Eiskühlung vorgelegt, 7,5 mL Formaldehyd (37%) und 4 mL einer 0,5 Mol/L NaOH-Lsg. werden langsam zugetropft (<10°C). Danach wird 1h bei 25°C und 1h bei 50°C gerührt. Die Lösung wird mit Wasser und Ether behandelt und die wäßrige Phase 3x mit Ether extrahiert. Die vereinte org. Phase wird über $NaSO_4$ getrocknet und mit HCl in Dioxan (4Mol/l) versetzt, der entstandene Niederschlag wird abgesaugt. Ausbeute: 21,7 g weißes Pulver

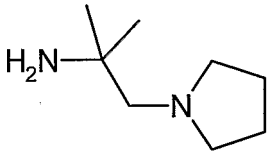
5 g des weißen Pulvers werden in 80 mL Methanol gelöst und unter Zusatz von 2 g RaNi mit Wasserstoff bei 35°C und 50 psi für 40 Minuten behandelt. Dies ergab 3,6 g 1,1-Dimethyl-2-morpholin-1-yl-ethylamin.

Analog zu dieser Vorschrift werden die folgenden Amine hergestellt.

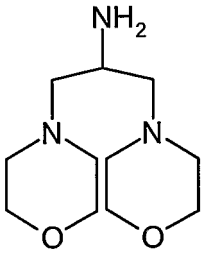
1,1- Dimethyl-N-methylpiperazin-1-yl-ethylamin



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

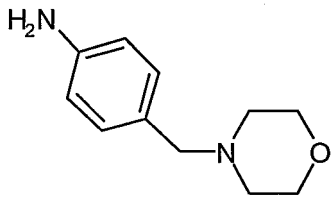


Synthese von 1,3 Dimorpholin-2-amino-propan



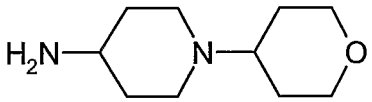
5 g 1,3 Dimorpholin-2-nitropropan der Fa. Aldrich wird in 80 mL Methanol gelöst und unter Zusatz von 2 g RaNi mit Wasserstoff bei 30°C und 50 psi für 5,5 Std. behandelt. Dies ergab 4,2 g 1,3 Dimorpholin-2-amino-propan.

4-Aminobenzylmorpholin



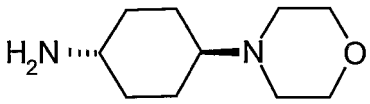
Die Herstellung dieses Amines ist in folgender Literaturstelle beschrieben:
S. Mitsuru et al. *J. Med. Chem.* 2000, *43*, 2049-2063

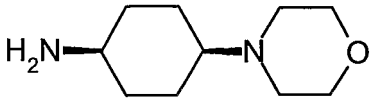
4-Amino-1-tetrahydro-4H-pyran-4-yl-piperidin



20 g (100 mMol)) 4-tert-Butyloxycarbonyl-aminopiperidin werden in 250 mL CH_2Cl_2 gelöst und mit 10 g (100 mMol) Tetrahydro-4H-pyran-4-on und 42 g (200 mMol) $NaBH(OAc)_3$ 12 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird mit Wasser und Kaliumcarbonat versetzt, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird in 200 mL CH_2Cl_2 gelöst und mit 100 mL Trifluoressigsäure 12 Std. bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit $CHCl_3$ aufgenommen und erneut eingedampft, anschließend in Aceton aufgenommen und mit etherischer HCl das Hydrochlorid gefällt. Ausbeute: 14,3 g (56%).

cis- und trans-4-Morpholino-cyclohexylamin





Dibenzyl-4-morpholino-cyclohexylamin

3,9 g (30 mMol)) 4-Dibenzylcyclohexanon werden in 100 mL CH_2Cl_2 gelöst und mit 3,9 g (45 mMol) Morpholin und 9,5 g (45 mMol) $NaBH(OAc)_3$ 12 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird mit Wasser und Kaliumcarbonat versetzt, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule gereinigt (ca 20 mL Kieselgel; ca 500 mL Essigester 90/ Methanol 10 + 1% konz. Ammoniak). Die geeigneten Fraktionen werden im Vakuum eingeengt. Ausbeute 6,6 g (60%) cis-Isomer und 2 g (18%) trans-Isomer.

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

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

6,8 g (23 mMol) trans-1-Amino-4-Dibenzylaminocyclohexan wird in 90 mL DMF gelöst und mit 5 mL (42 mMol) 2,2′-Dichlorethylether und 5 g Kaliumcarbonat 8 Std. bei 100°C gerührt. Nach Abkühlung wird mit mit 30 mL Wasser versetzt, ausgefallene

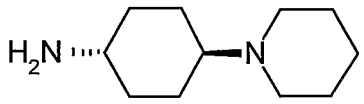
Kristalle abgesaugt und über eine kurze Säule (ca. 20 mL Kieselgel, ca. 100 mL Essigester) gereinigt. Der Rückstand wird aus Methanol und konz. HCl als Dihydrochlorid kristallisiert. Ausbeute: 7,3 g (72,4%).

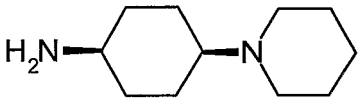
trans-4-Morpholino-cyclohexylamin

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

Das cis-Isomer kann analog dargestellt werden.

cis- und trans-4-Piperidino-cyclohexylamin





trans-Dibenzyl-4-piperidino-cyclohexylamin

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

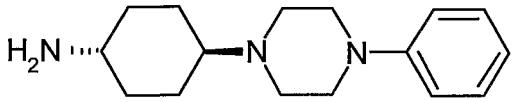
trans-4-Piperidino-cyclohexylamin

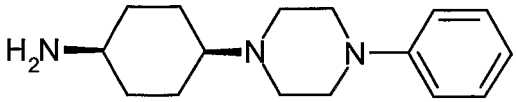
1,7 g (4,8 mMol) trans-Dibenzyl-4-piperidino-cyclohexylamin werden in 35 mL MeOH gelöst und an 350 mg Pd/C (10%) bei 20 °C hydriert. Das Lösungsmittel wird im

Vakuum abgezogen und der Rückstand aus Ethanol und konz. HCl kristallisiert. Ausbeute: 1,1 g (78%).

Das cis-Isomer kann analog dargestellt werden.

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





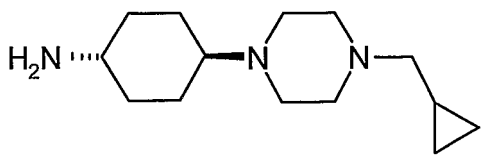
4,1 g (25,3 mMol) 4-Dibenzylcyclohexanon wird in 50 mL Dichlormethan gelöst und mit 7,4 g (25,3 mMol) N-Phenylpyperazin und 7,4 g (35 mMol) $NaBH(OAc)_3$ 12 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird mit Wasser und Kaliumcarbonat versetzt, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird über Kieselgelsäule gereinigt (Essigester 80/ Methanol 20 + 0,5% konz. Ammoniak). Ausbeute: 1,7 g (15,8%) cis-Isomer und 0,27 (2,5%) trans-Isomer.

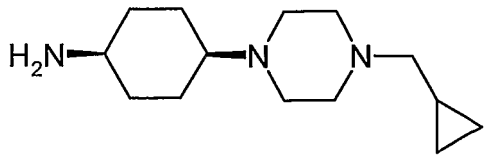
trans-4-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-cyclohexylamine

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

Das cis-Isomer kann analog dargestellt werden.

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





9,8 g (33,4 mMol) 4-Dibenzylcyclohexanon wird in 100 mL Dichlormethan gelöst und mit 5,6 g (40 mMol) N-Cyclopropylmethylpyperazin und 8,5 g (40 mMol) $NaBH(OAc)_3$ 12 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird mit Wasser und Kaliumcarbonat versetzt, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird über Kieselgelsäule gereinigt (ca. 50 mL Kieselgel, ca. 3 L Essigester 95/ Methanol 5 + 0,25% konz. Ammoniak). Die geeigneten Fraktionen werden im Vakuum eingeengt. Die schneller eluierende cis-Verbindung kristallisiert aus Essigester. Die trans-Verbindung wird aus Ethanol + konz. HCl kristallisiert. Ausbeute: 8,5 g (61%) cis-Isomer und 2,2 g (13%) trans-Isomer.

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

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

Das trans-Isomer kann analog dargestellt werden.

Synthese der Beispiele

Beispiel 152

0,15g der Verbindung Z10, 0,14 g TBTU, 0,13 mL DIPEA werden in Dichlormethan gelöst und 20 Minuten bei 25°C gerührt. Dann wird 90 µL 1-(3-Aminopropyl)-4-Methylpiperazin zugegeben und für weitere 2 Stunden Bei 25°C gerührt. Die Lösung wird dann mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser extrahiert. Durch Zugabe von

Petrolether, Ether und Etyhlacetat zur organischen Phase wird das Produkt gefällt. Ausbeute: 0,16 g beiger Feststoff

Beispiel 164

0,10g der Verbindung Z10, 0,1 g TBTU, 0,08 mL DIPEA werden in 4 mL Dichlormethan gelöst und 20 Minuten bei 25°C gerührt. Dann werden 44 µL Dimethylaminopropylamin zugegeben und für weitere 2 Stunden Bei 25°C gerührt. Die Lösung wird dann mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser extrahiert. Durch Zugabe von Petrolether, Ether und Aceton zur organischen Phase wird das Produkt gefällt. Ausbeute: 0,08 g gelber Feststoff.

Beispiel 242

0,15g der Verbindung Z10, 0,14 g TBTU, 0,13 mL DIPEA werden in 5 mL Dichlormethan gelöst und 20 Minuten bei 25°C gerührt. Dann werden 75 µL 1-(2-Aminoethyl)-piperidin zugegeben und für weitere 2 Stunden Bei 25°C gerührt. Die Lösung wird dann mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser extrahiert. Durch Zugabe von Petrolether, Ether und Ethylacetat zur organischen Phase wird das Produkt gefällt. Ausbeute: 0,14 g gelber Feststoff.

Beispiel 188

0,1 g der Verbindung Z2, 0,09 g TBTU, 0,05 mL DIPEA werden in 15 mL Dichlormethan gelöst und 20 Minuten bei 25°C gerührt. Dann werden 33 mg 1-Methyl-4-aminopiperidin zugegeben und für weitere 3 Stunden Bei 25°C gerührt. Die Lösung wird mit 20 mL Wasser extrahiert, dann im Vakkum eingeengt. Mit Hilfe von Ether wird das Produkt kristallisiert. Ausbeute: 0,047 g weiße Kristalle.

Beispiel 203

0,1 g der Verbindung Z2, 0,09 g TBTU, 0,5 mL DIPEA werden in 15 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann werden 50 mg 4-Amino-

1-benzylpiperidin zugegeben und für weitere 3 Stunden Bei 25°C gerührt. Die Lösung wird mit 20 mL Wasser extrahiert, dann im Vakkum eingeengt. Anschließend wird über Kieselgel chromatographiert und das isolierte Produkt mit Hilfe von Ether kristallisiert. Ausbeute: 0,015 g weiße Kristalle.

Beispiel 94

0,17 g der Verbindung Z1, 0,19 g TBTU, 0,11 mL DIPEA werden in 50 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann werden 63 mg 1-Methyl-4-aminopiperidin zugegeben und für weitere 17 Stunden Bei 25°C gerührt. Zur Lösung werden 50 mL Wasser und 1 g Kaliumcarbonat gegeben und die organische Phase mittels Phasentrennkartusche abgetrennt, dann im Vakkum eingeengt. Anschließend wird das Produkt durch Kieselgelchromatograhie gereinigt und das gereinigte Produkt mit Hilfe von Ether kristallisiert. Ausbeute: 0,1 g weiße Kristalle.

Beispiel 95

0,17 g der Verbindung Z1, 0,19 g TBTU, 0,11 mL DIPEA werden in 50 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann werden 77 mg exo -3-β-Amino-Tropan zugegeben und für weitere 17 Stunden Bei 25°C gerührt. Zur Lösung werden 50 mL Wasser und 1 g Kaliumcarbonat gegeben und die organische Phase mittels Phasentrennkartusche abgetrennt, dann im Vakkum eingeengt. Anschließend wird das Produkt durch Kieselgelchromatograhie gereinigt und das gereinigte Produkt mit Hilfe von Ether kristallisiert. Ausbeute: 0,03 g weiße Kristalle.

Beispiel 46

0,15 g der Verbindung Z3, 0,12 g TBTU, 0,12 mL DIPEA werden in 5 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann werden 50 mg 1-Methyl-4-aminopiperidin zugegeben und für weitere 2,5 Stunden Bei 25°C gerührt. Die Lösung wird dann mit Wasser extrahiert und anschließend eingeengt. Der Rückstand wird in warmen Ethylacetat gelöst und durch Ether und Petrolether kristallisiert. Ausbeute: 0,025 g weiße Kristalle.

Beispiel 80

0,2 g der Verbindung Z8, 0,2 g TBTU, 0,1 mL DIPEA werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann werden 100 mg 1-Methyl-4-aminopiperidin zugegeben und für weitere 17 Stunden bei 25°C gerührt. Die Lösung wird dann mit einer verdünnten Kaliumcarbonatlösung extrahiert und eingeengt. Der Rückstand wird mit Hilfe von Ether kristallisiert. Ausbeute: 0,12 g weiße Kristalle.

Beispiel 190

0,2 g Verbindung Z8, 0,2 g TBTU, 0,3 mL DIPEA werden in 5 mL Dichlormethan gelöst und 1h bei 25°C gerührt. Dann werden 0,13 g 4-Amino-1-benzylpiperidin zugegeben und für eine weiter Stunde bei 25°C gerührt. Die Lösung wird dann mit 10 mL Methylenchlorid verdünnt und mit 20 mL Wasser extrahiert. Anschließend wird das Produkt über Kieselgel gereinigt und mittels Ethylacetat und Ether kristallisiert. Ausbeute: 0,23 g der Verbindung Z8

0,23 g des Benzylamines Z8 werden in 10 mL Methanol gelöst, mit 50 mg Pd/C versetzt und 3h bei 3 bar bei 25°C hydriert. Duch Zugabe von Petrolether und Ethylacetat werden weiße Kristalle erhalten. Diese werden über Kieselgel chromatographiert und mit Hilfe von Ethylacetat und Ether kristallisiert. Ausbeute: 0,075 g weiße Kristalle.

Beispiel 196

0,1g Verbindung Z10, 0,09 g TBTU, 0,3 mL DIPEA werden in 4 mLDichlormethan gelöst und 20 Minuten bei 25°C gerührt. Dann wird 67 mg 1,1-Dimethyl-N-methylpiperazin-1-yl-ethylamin zugegeben und für weitere 2 Stunden Bei 25°C gerührt. Die Lösung wird dann mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser extrahiert. Anschließend wird über Kieselgel chromtografiert und der Rückstand in Aceton gelöst, mit etherischer HCl versetzt und der entstandene Niederschlag isoliert. Ausbeute: 0,09 g hellgelber Feststoff

Beispiel 166

0,1 g der Verbindung Z10, 0,11 g TBTU, 0,14 mL DIPEA werden in 2 mL Dimethylformamid gelöst und 3h bei 50°C gerührt. Dann wird 55 mg 4-Morpholinomethylphenylamin zugefügt. Anschließend wird die Reaktion innerhalb von 17 Std. auf Raumtemperatur abgekühlt. Dann wird das Dimethylformamid im Vakkum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Anschließend wird über Kieselgel chromatographiert und das Produkt aus Ethylacetat und Ether kristallisiert. Ausbeute: 0,06 g gelbliche Kristalle

Beispiel 81

0,2 g der Verbindung Z4, 0,2 g TBTU, 0,1 mL DIPEA werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann werden 0,1 g 1-Methyl-4-aminopiperidin zugegeben und für weitere 17 Stunden bei 25°C gerührt. Die Lösung wird dann mit wässriger Kaliumcarbonatlösung extrahiert und anschließend eingeengt. Der Produkt wird mit Hilfe von Ether kristallisiert. Ausbeute: 0,16 g weiße Kristalle.

Beispiel 162

0,1 g der Verbindung Z5, 0,07 g TBTU, 0,15 mL DIPEA werden in 5 mL Dichlormethan gelöst und 20 Minuten bei 25°C gerührt. Dann werden 0,04 g 1-Methyl-4-aminopiperidin zugegeben und für weitere 2 Stunden bei 25°C gerührt. Die Lösung wird dann mit 15 mL Dichlormethan verdünnt und mit 20 mL Wasser extrahiert. Der Rückstand wird in MeOH und Aceton gelöst, mit 1 mL etherische HCl versetzt und eingeengt. Mit Hilfe von Ether, Ethylacetat und wenig MeOH wird ein kristallines Produkt erhalten. Ausbeute: 0,1 g weiße Kristalle.

Beispiel 88

0,1 g der Verbindung Z6, 0,12 g TBTU, 0,12 mL DIPEA werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann werden 0,04 g 1-Methyl-4-aminopiperidin zugegeben und für weitere 2 Stunden bei 25°C gerührt. Die Lösung

wird dann mit 10 mL Dichlormethan verdünnt und mit 10 mL Wasser extrahiert. Mit Hilfe von Ethylacetat , Ether und Petrtolether wird ein kristallines Produkt erhalten. Ausbeute: 0,6 g weiße Kristalle.

Beispiel 89

0,1 g der Verbindung Z6, 0,08 g TBTU, 0,08 mL DIPEA werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann werden 37 µL N,N-Dimethylneopentandiamin zugegeben und für weitere 2 Stunden bei 25°C gerührt. Die Lösung wird dann mit 10 mL Dichlormethan verdünnt und mit 10 mL Wasser extrahiert. Das Produkt wird dann über Kieselgel chromatografiert und mit Hilfe von Ethylacetat , Ether und Petrtoletherkristallisiert. Ausbeute: 0,005 g weiße Kristalle.

Beispiel 26

0,15 g der Verbindung Z7, 0,16 g TBTU, 1 mL DIPEA werden in 5 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten bei 25°C gerührt. Dann werden 0,1 g 4-Morpholinocyclohexylamin zugegeben und für weitere 17 Stunden bei 25°C gerührt. Der Rückstand wird dann mit 10 mL 10%iger Kaliumcarbonatlösung versetzt, der Niederschlag isoliert und mit Wasser gewaschen. Dann wird in Dichlormethan gelöst und erneut eingeengt. Mit Hilfe von Ethylacetat, wird das Produkt kristallisiert. Ausbeute: 0,1 g weiße Kristalle.

Beispiel 9

150 mg der Verbindung Z9 und 93 mg cis-4-Morpholino-cyclohexylamin werden in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit 160 mg TBTU und 1 mL DIPEA 12 Std. bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 10 mL 10%ige Kaliumcarbonatlösung versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Dichlormethan aufgenommen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird aus Essigester kristallisiert. Ausbeute: 82,0 mg.

Beispiel 16

150 mg der Verbindung Z8 und 73 mg trans-4-Piperidino-cyclohexylamin werden in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit 160 mg (0,50 mMol) TBTU und 1 mL DIPEA 12 Std. bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 10 mL 10%ige Kaliumcarbonatlösung versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Dichlormethan aufgenommen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird aus Essigester kristallisiert. Ausbeute: 87,0 mg.

Beispiel 37

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

Beispiel 120

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

Beispiel 212

150 mg der Verbindung Z5 und 150 mg trans-4-(4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-cyclohexylamin (als Hydrochlorid) werden in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit 160 mg TBTU und 2 mL DIPEA 2 Std. bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 10 mL 10%ige Kaliumcarbonatlösung versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Dichlormethan aufgenommen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird über eine Säule gereinigt (20 mL Kieselgel, 300 mL Essigester 90/ Methanol 10 + 2% konz. Ammoniak). Die geeigneten Fraktionen werden i.Vak eingeengt und aus Essigester kristallisiert. Ausbeute: 140 mg.

Beispiel 232

390 mg der Verbindung Z11 und 240 mg trans-4-(4-tButyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-cyclohexylamin werden in 2,5 mL NMP gelöst und mit 482 mg TBTU und 1 mL Triethylamin 2 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird mit 100 mL Wasser und 200 mg Kaliumcarbonat versetzt, der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über eine Kieselgelsäule gereinigt. Die geeignete Fraktionen werden im Vakuum eingeengt, in 2 mL Dichlormethan gelöst, mit 2 mL Trifluoessigsäure versetzt und 2 Std. bei RT gerührt, erneut mit 100ml Wasser und 200 mg Kaliumcarbonat versetzt und der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Anschließend wird der Niederschlag über eine Kieselgelsäule gereinigt. Die geeignete Fraktionen werden im Vakuum eingeengt und der Rückstand aus Ethanol und konz. Salzsäure kristallisiert. Ausbeute: 95 mg.

Beispiel 213

60 mg der Verbindung Beispiel 232 wird in 10 mL Essigester gelöst und mit 1 mL Essigsäureanhydrid und 1 mL Triethylamin 30 Min. bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Wasser und Ammoniak versetzt, die ausgefallene Kristalle abgesaugt und mit Wasser und wenig kaltem Aceton gewaschen. Ausbeute: 40 mg.

Beispiel 218

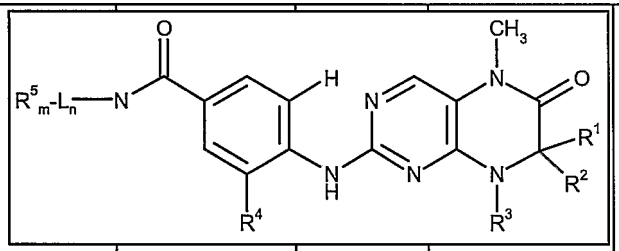
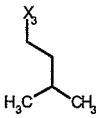
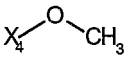
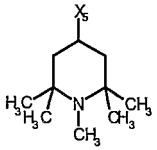
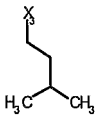
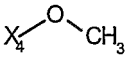
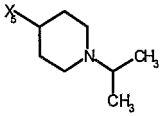
1,2 g der Verbindung Z9 und 0,5g 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-ylamin werden in 20 mL Dichlormethan gelöst und mit 1,28 g TBTU und 4 mL Triethylamin 12 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird mit 50 mL Wasser und 0,5 g Kaliumcarbonat versetzt, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Essigester kristallisiert, mit 25 mL 1 N Salzsäure und 20 mL Methanol versetzt und 30 Min. bei 50°C gerührt. Das Methanol wird im Vakuum abgezogen, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird in 20 mL Dichlormethan aufgenommen, mit 0,5 g Thiomorpholin und 0,5 g $NaBH(OAc)_3$ 12 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird mit Wasser und Kaliumcarbonat versetzt, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird über Kieselgelsäule gereinigt. Die geeigneten Fraktionen werden im Vakuum eingeengt und mit etherischer HCl das Hydrochlorid gefällt. Ausbeute: 86 mg trans-Isomer; amorphes Pulver.

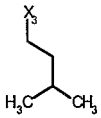
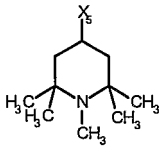
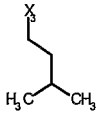
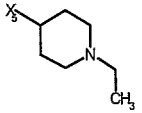
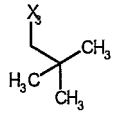
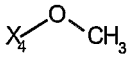
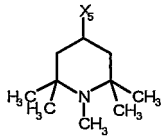
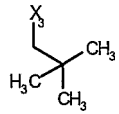
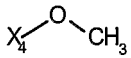
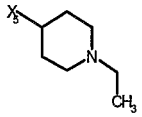
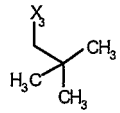
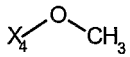
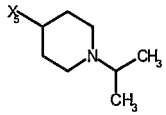
Beispiel 187

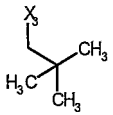
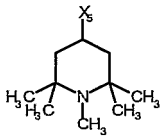
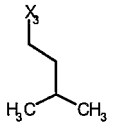
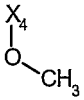
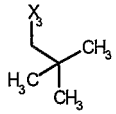
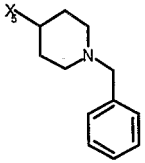
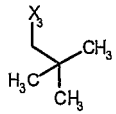
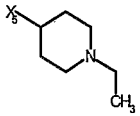
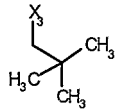
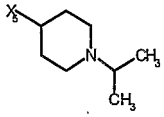
200 mg der Verbindung Z3 in 5 mL Dichlormethan wird mit 0,1 mL Diisopropylethylamin und 180 mg TBTU versetzt und 30 Min. gerührt. Anschließend werden 191 mg 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenylamin zugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:7) gereinigt.
Ausbeute: 128 mg (leicht gelbe Kristalle)

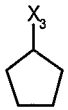
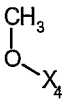
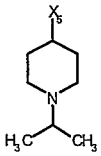
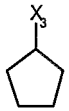
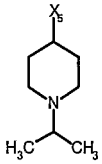
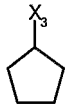
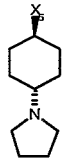
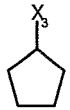
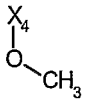
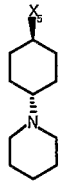
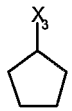
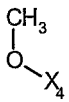
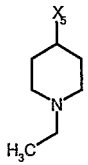
Analog zu vorstehend beschriebener Vorgehensweise werden u.a. die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der Formel (I) erhalten.
Die in Tabelle 1 verwendeten Abkürzungen X_1, X_2, X_3, X_4 und X_5 stehen jeweils für eine Verknüpfung mit einer Position in der unter Tabelle 1 aufgeführten allgemeinen Formel anstelle der entsprechenden Reste R^1, R^2, R^3, R^4 und L-R^5.

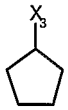
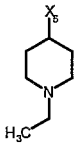
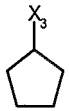
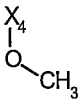
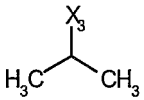
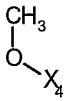
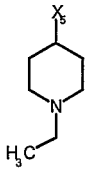
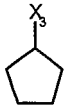
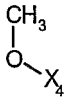
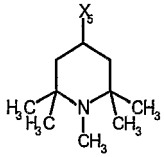
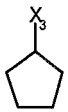
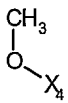
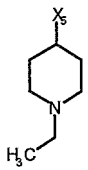
Tabelle 1

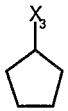
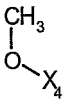
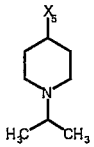
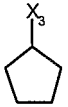
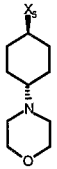
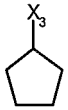
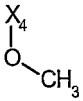
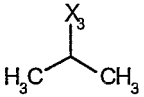
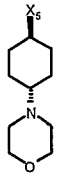
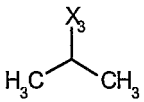
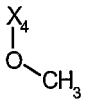
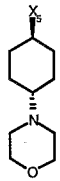
						
Bsp.	R^1	R^2	Konfig. R^1 od. R^2	R^3	R^4	L_n-$R^5{}_m$
1	H		R			
2	H		R			

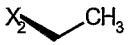
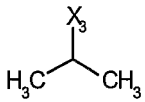
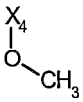
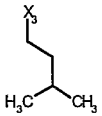
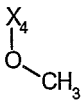
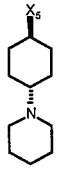
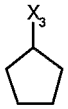
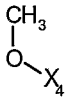
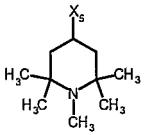
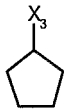
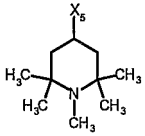
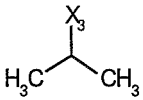
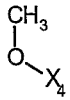
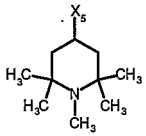
3	H		R		H	
4	H		R		H	
5	H		R			
6	H		R			
7	H		R			

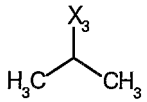
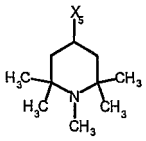
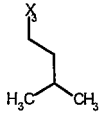
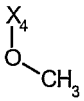
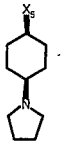
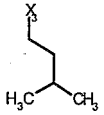
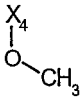
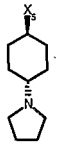
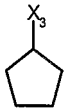
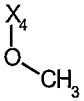
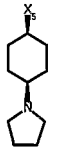
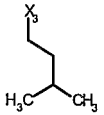
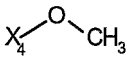
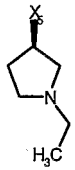
8	H		R		H	
9	H		R			
10	H		R		H	
11	H		R		H	
12	H		R		H	

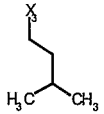
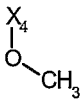
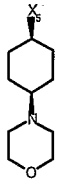
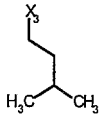
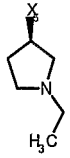
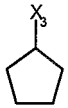
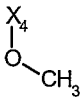
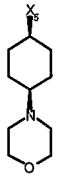
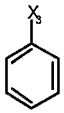
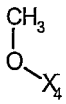
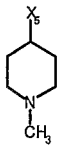
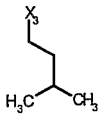
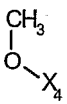
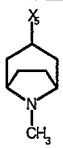
13	H		R			
14	H		R		H	
15	H		R			
16	H		R			
17	H		R			

18	H		R		H	
19	H		R			
20	H		R			
21	H		R			
22	H		R			

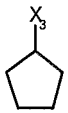
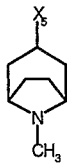
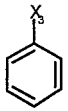
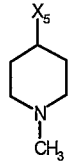
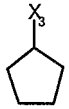
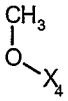
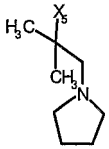
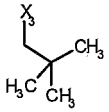
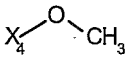
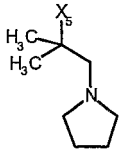
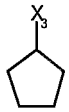
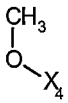
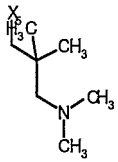
23	H		R			
24	H		R			
25	H		R			
26	H		R			
27	H		R			

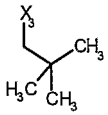
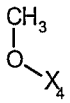
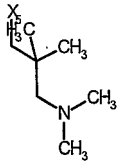
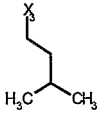
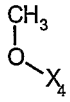
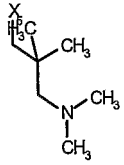
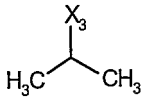
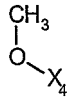
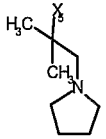
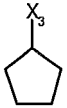
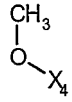
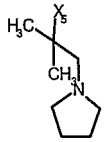
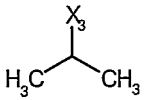
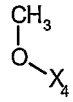
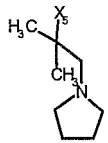
28	H		R			
29	H		R			
30	H		R			
31	H		R		H	
32	H		R			

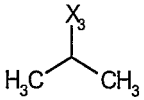
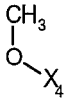
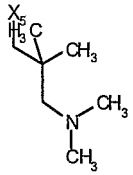
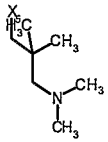
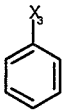
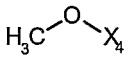
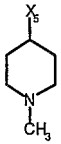
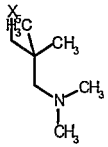
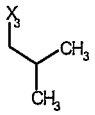
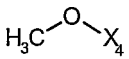
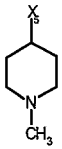
33	H		R		H	
34	H		R			
35	H		R			
36	H		R			
37	H		R			

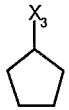
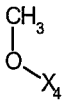
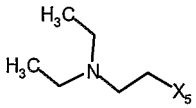
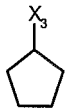
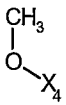
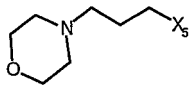
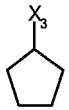
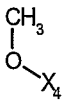
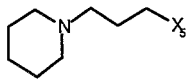
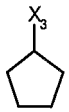
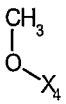
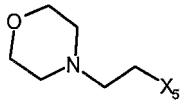
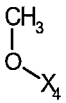
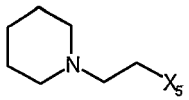
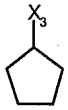
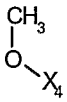
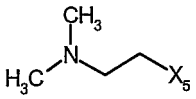
38	H		R			
39	H		R		H	
40	H		R			
41	H		R			
42	H		R			

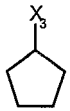
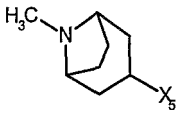
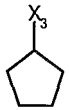
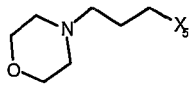
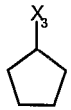
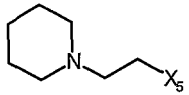
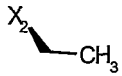
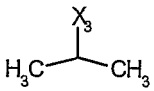
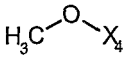
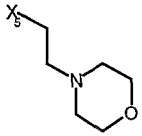
43	X_1—CH_3	X_2 CH_3		X_3 H_3C CH_3	H_3C O X_4	X_5 N CH_3
44	H	X_2 CH_3	R	X_3	H	X_5 N CH_3
45	H	X_2 CH_3	R	X_3	H_3C O X_4	X_5 N CH_3
46	H	X_2 CH_3	R	X_3	H_3C O X_4	X_5 N CH_3

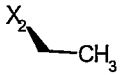
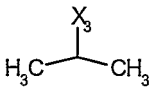
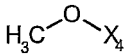
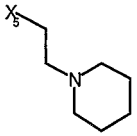
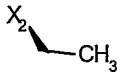
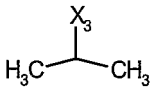
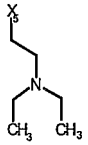
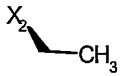
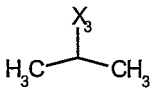
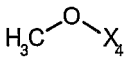
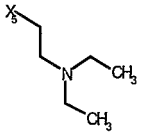
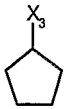
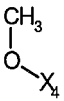
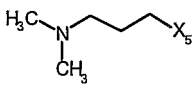
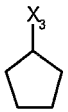
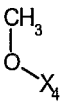
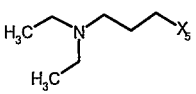
47	H		R		H	
48	H		R		H	
49	H		R			
50	H		R			
51	H		R			

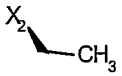
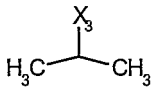
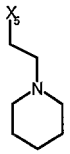
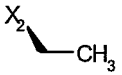
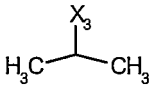
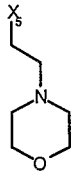
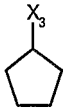
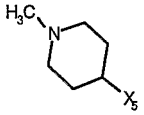
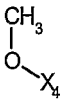
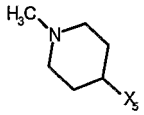
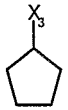
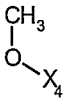
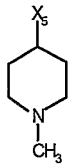
52	H		R			
53						
54	H		R			
55	H		R			
56	H		R			

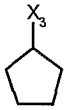
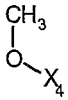
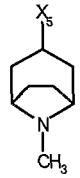
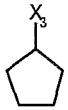
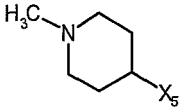
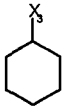
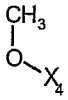
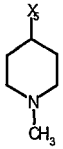
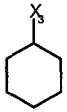
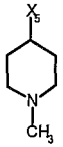
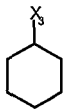
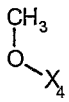
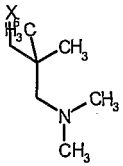
57	H		R			
58	H		R			
59	H		R			
60	H		R			
61						

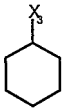
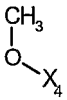
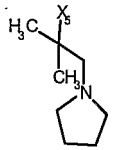
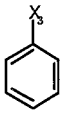
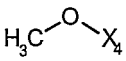
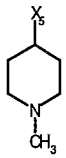
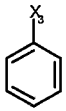
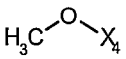
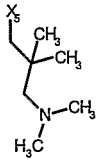
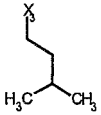
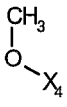
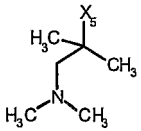
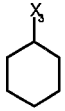
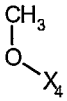
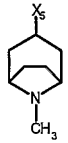
62	H		R			
63	H		R			
64	H		R			
65	H		R			
66	H		R			
67	H		R			

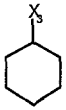
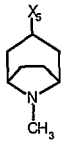
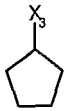
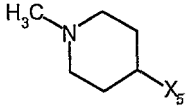
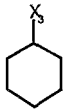
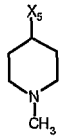
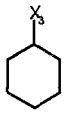
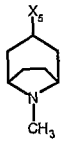
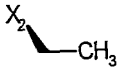
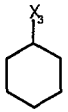
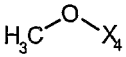
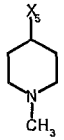
68	H		R		H	
69	H		R		H	
70	H		R		H	
71	H		R			

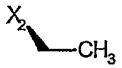
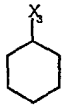
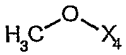
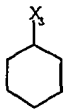
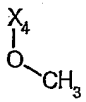
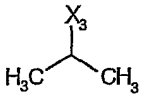
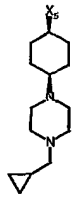
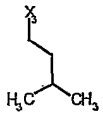
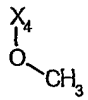
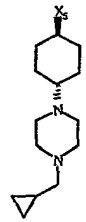
72	H		R			
73	H		R		H	
74	H		R			
75	H		R			
76	H		R			

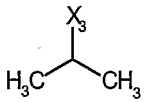
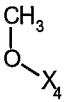
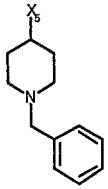
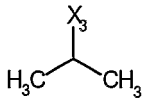
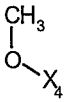
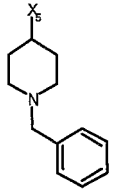
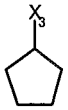
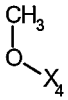
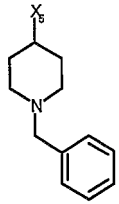
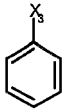
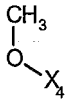
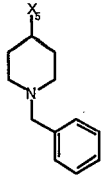
77	H		R		H	
78	H		R		H	
79	H		R		H	
80	H		R			
81	H		R			

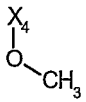
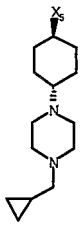
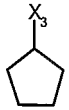
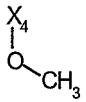
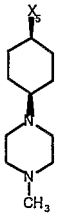
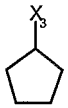
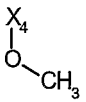
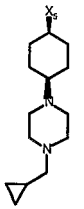
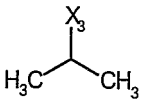
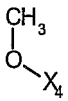
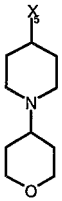
82	H		R			
83	H		R			
84	H		R			
85	H		R		H	
86	H		R			

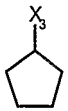
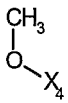
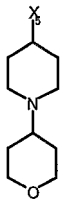
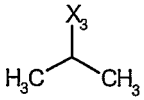
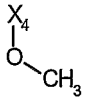
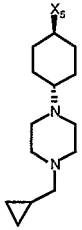
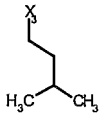
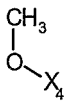
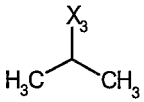
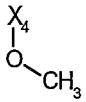
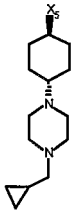
87	H		R			
88	H		R			
89	H		R			
90	H		R			
91	H		R			

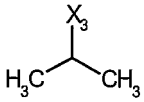
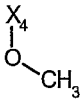
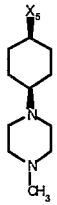
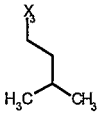
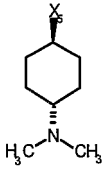
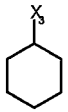
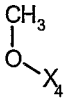
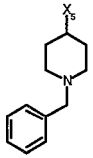
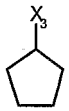
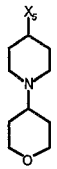
92	H		R		H	
93	H		R		H	
94	H		R			
95	H		R			
96	H		R			

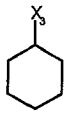
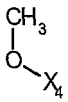
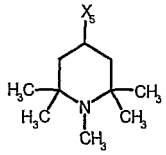
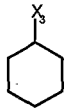
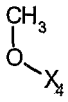
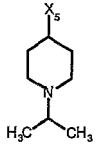
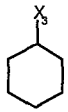
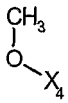
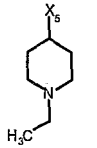
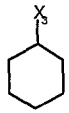
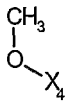
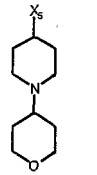
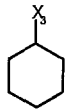
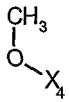
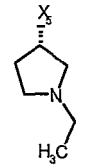
97	H		R			
98	H		R			
99	H		R			
100	H		R			

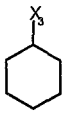
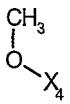
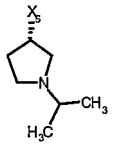
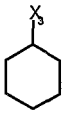
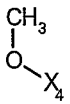
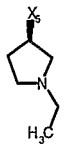
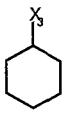
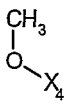
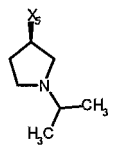
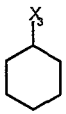
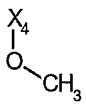
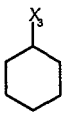
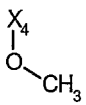
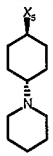
101	H		R			
102	H		R			
103	H		R			
104	H		R			

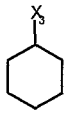
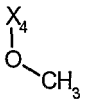
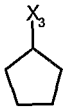
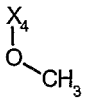
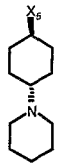
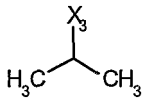
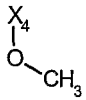
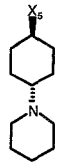
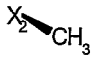
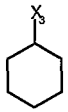
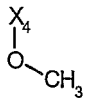
105	H		R			
106	H		R			
107	H		R			
108	H		R			

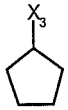
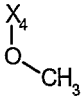
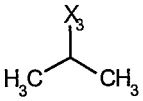
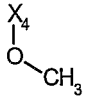
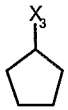
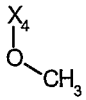
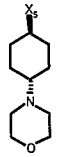
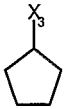
109	H		R			
110	H		R			
111	H		R			
112	H		R			

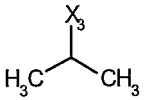
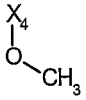
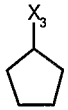
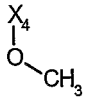
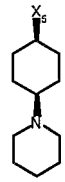
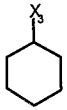
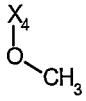
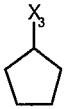
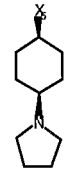
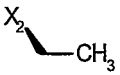
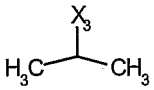
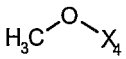
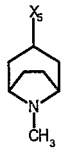
113	H		R			
114	H		R			
115	H		R			
116	H		R			

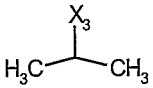
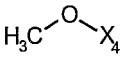
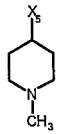
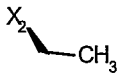
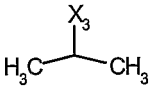
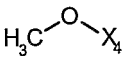
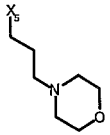
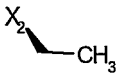
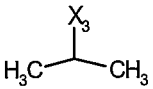
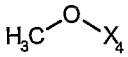
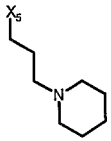
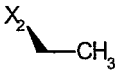
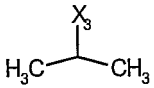
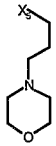
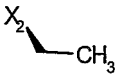
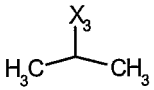
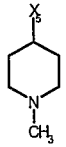
117	H		R			
118	H		R			
119	H		R			
120	H		R			
121	H		R			

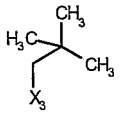
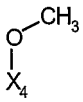
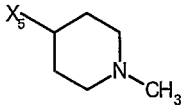
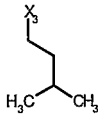
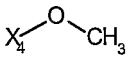
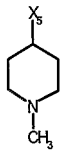
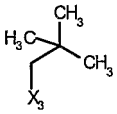
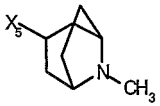
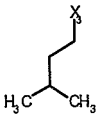
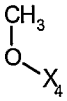
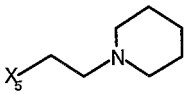
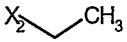
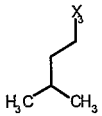
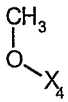
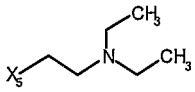
122	H		R			
123	H		R			
124	H		R			
125	H		R			
126	H		R			

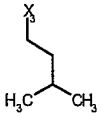
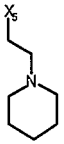
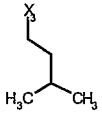
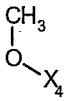
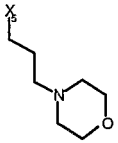
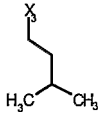
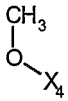
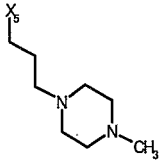
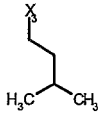
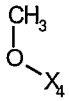
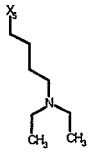
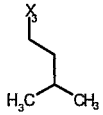
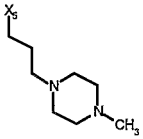
127	H		R			
128	H		R			
129	H		R			
130	H		R			

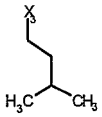
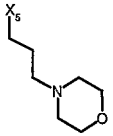
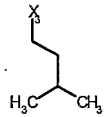
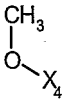
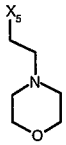
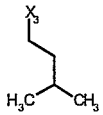
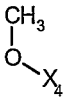
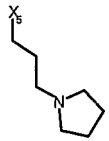
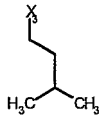
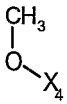
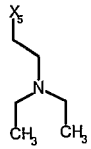
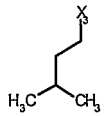
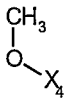
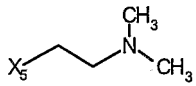
131	H		R			
132	H		R			
133	H		R			
134	H		R			

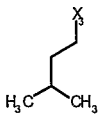
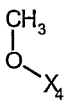
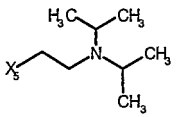
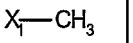
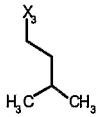
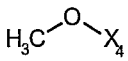
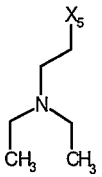
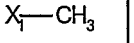
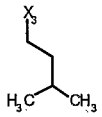
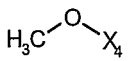
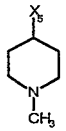
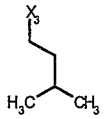
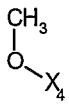
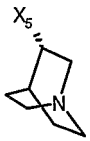
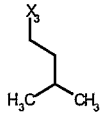
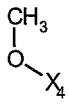
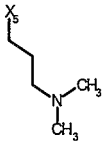
135	H		R			
136	H		R			
137	H		R			
138	H		R			
139	H		R			

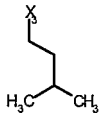
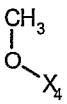
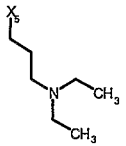
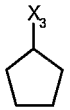
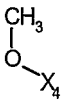
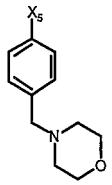
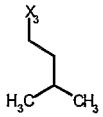
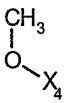
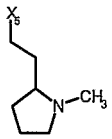
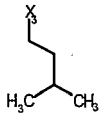
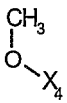
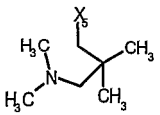
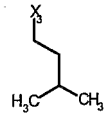
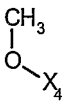
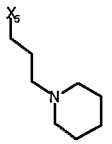
140	H		R			
141	H		R			
142	H		R			
143	H		R		H	
144	H		R		H	

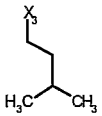
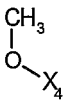
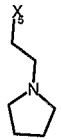
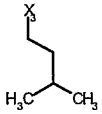
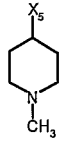
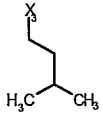
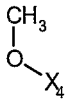
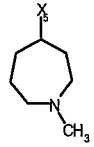
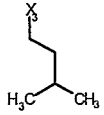
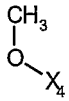
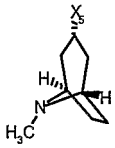
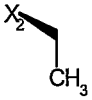
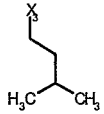
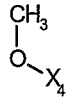
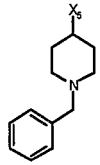
145	H		R			
146	H		R			
147	H		R		H	
148	H		R			
149	H		R			

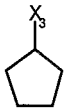
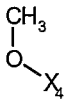
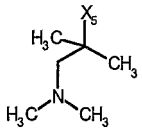
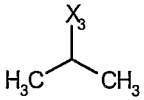
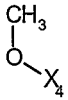
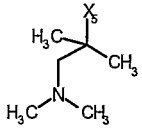
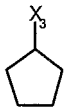
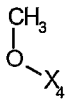
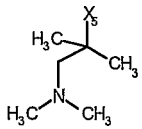
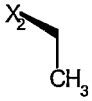
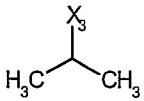
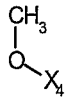
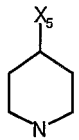
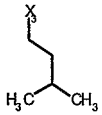
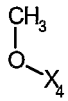
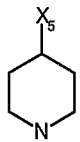
150	H		R		H	
151	H		R			
152	H		R			
153	H		R			
154	H		R		H	

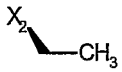
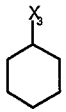
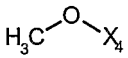
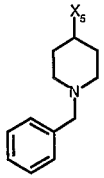
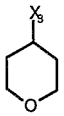
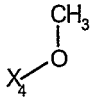
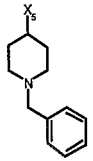
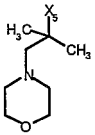
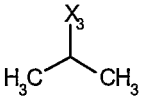
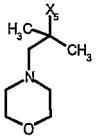
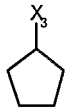
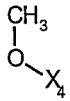
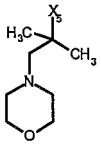
155	H		R		H	
156	H		R			
157	H		R			
158	H		R			
159	H		R			

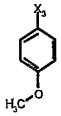
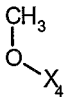
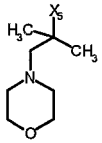
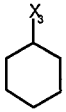
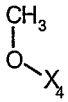
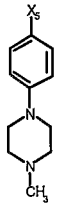
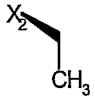
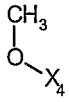
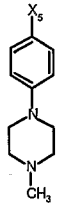
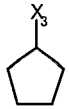
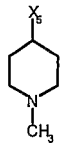
160	H		R			
161						
162						
163	H		R			
164	H		R			

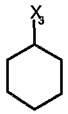
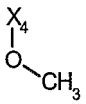
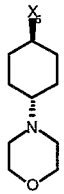
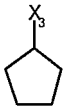
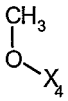
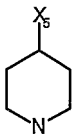
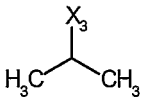
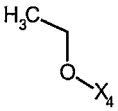
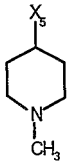
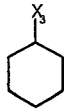
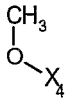
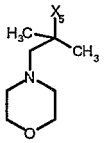
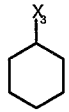
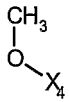
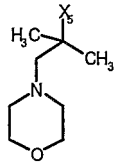
165	H		R			
166	H		R			
167	H		R			
168	H		R			
169	H		R			

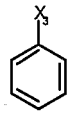
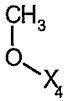
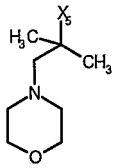
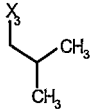
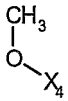
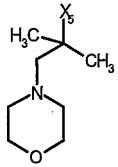
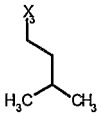
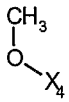
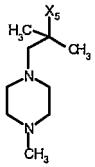
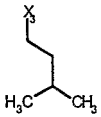
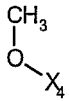
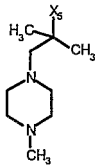
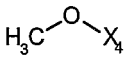
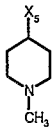
170	H		R			
171	H		R			
172	H		R			
173	H		R			
174	H		R			

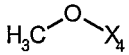
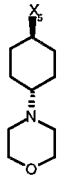
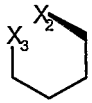
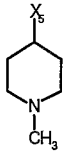
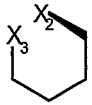
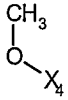
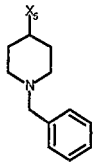
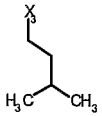
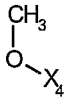
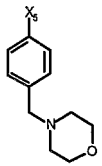
175	H		R			
176	H		R			
177	H		R			
178	H		R			
179	H		R			

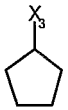
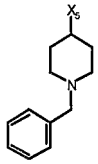
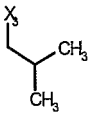
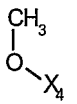
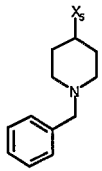
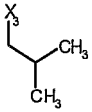
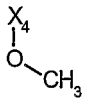
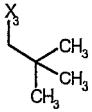
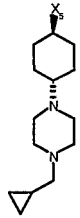
180	H		R			
181	H		R			
182	H		R			
183	H		R			
184	H		R			

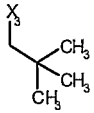
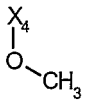
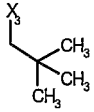
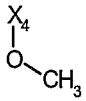
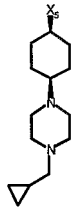
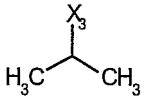
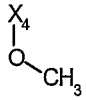
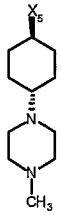
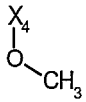
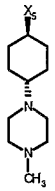
185	H		R			
186	H		R			
187	H		R			
188	H		R			

189	H		R			
190	H		R			
191	H		R			
192	H		R			
193	H		R			

194	H		R			
195	H		R			
196	H		R			
197	H					
198	H		R			

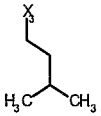
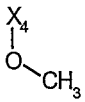
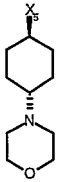
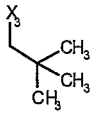
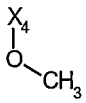
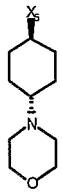
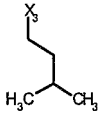
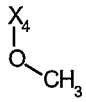
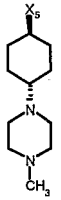
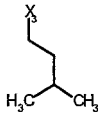
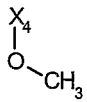
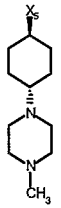
199	H		R			
200	H		R			
201	H		R			
202						

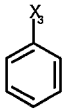
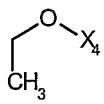
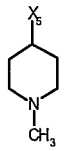
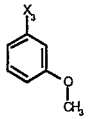
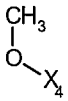
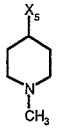
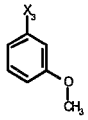
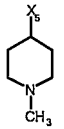
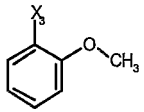
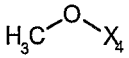
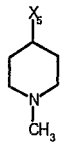
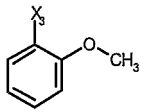
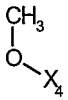
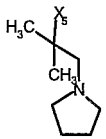
203	H		R			
204	H		R			
205	H		R			
206	H		R			

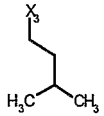
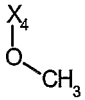
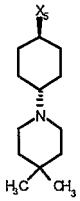
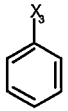
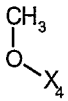
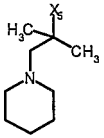
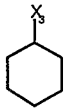
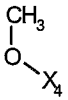
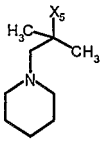
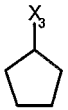
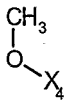
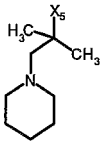
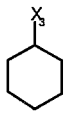
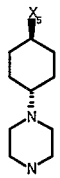
207	H		R			
208	H		R			
209	H		R			
210	H		R			

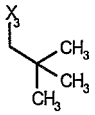
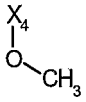
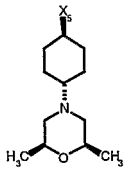
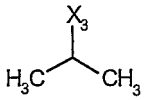
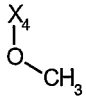
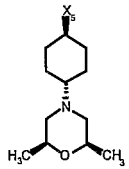
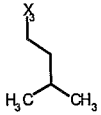
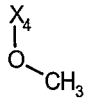
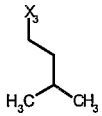
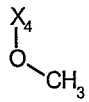
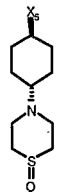
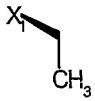
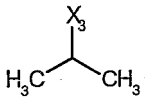
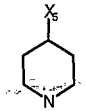
211	X_1—CH_3	X_2 CH_3		X_3 H_3C CH_3	X_4 O CH_3	X_5 N O
212	X_1—CH_3	X_2 CH_3		X_3 H_3C CH_3	X_4 O CH_3	X_5 N N
213	H	X_2 CH_3	R	X_3	X_4 O CH_3	X_5 N N O CH_3
214	H	X_2 CH_3	R	X_3 H_3C CH_3	X_4 O CH_3	X_5 N N CH_3

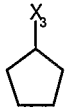
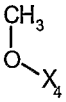
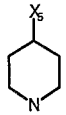
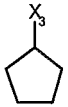
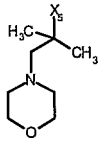
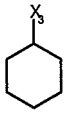
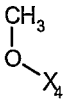
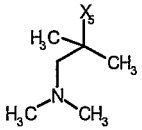
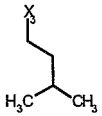
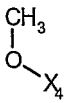
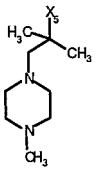
215	X_1—CH_3	X_2 CH_3		X_3 H_3C CH_3	X_4 O CH_3	X_5 N N CH_3
216	H	X_2 CH_3	R	X_3	X_4 O CH_3	X_5 N N CH_3
217	H	X_2 CH_3	R	X_3	X_4 O CH_3	X_5 N N CH_3
218	H	X_2 CH_3	R	X_3 H_3C CH_3	X_4 O CH_3	X_5 N S

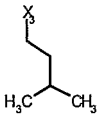
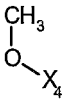
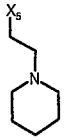
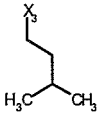
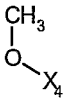
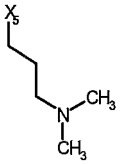
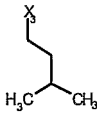
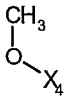
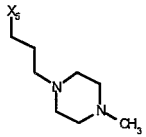
219	H		R			
220	H		R			
221	H		R			
222	H		R			

223	H		R			
224	H		R			
225	H		R		H	
226	H		R			
227	H		R			

228	H		R			
229	H		R			
230	H		R			
231	H		R			
232	H		R			

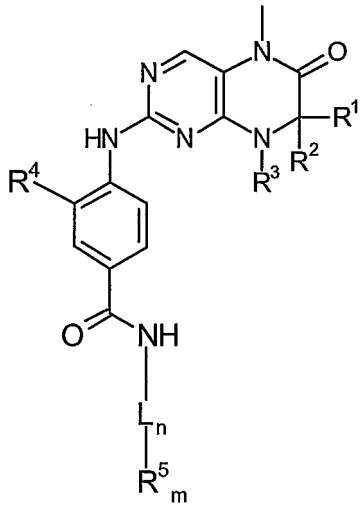
233	H		R			
234	H		R			
235	H		R			
236	H		R			
237	H		R			

238	H		R			
239	H		R			
240	H		R			
241	H		R			

242	H		R			
243	H		R			
244	H		R			

Patentansprüche

1. Lagerstabile wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen enthaltend einen Wirkstoff der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin

R^1, R^2 gleich oder verschieden, Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C_1-C_6-Alkyl,

oder

R^1 und R^2 gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann,

R^3 Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1-C_{12}-Alkyl, C_2-C_{12}-Alkenyl, C_2-C_{12}-Alkinyl und C_6-C_{14}-Aryl, oder
ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem und/oder verbrücktem C_3-C_{12}-Cycloalkyl, C_3-C_{12}-Cycloalkenyl, C_7-C_{12}-Polycycloalkyl,

C_7-C_{12}-Polycycloalkenyl, C_5-C_{12}-Spirocycloalkyl, C_3-C_{12}-Heterocycloalkyl, das 1 bis 2 Heteroatome enthält, und C_3-C_{12}-Heterocycloalkenyl, das 1 bis 2 Heteroatome enthält,

oder

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

R^4 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, -CN, Hydroxy, $-NR_6R_7$ und Halogen,

oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, C_2-C_6-Alkinyl, C_1-C_5-Alkyloxy, C_2-C_5-Alkenyloxy, C_2-C_5-Alkinyloxy, C_1-C_6-Alkylthio, C_1-C_6-Alkylsulfoxo und C_1-C_6-Alkylsulfonyl,

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

n 0 oder 1,

m 1 oder 2,

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

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

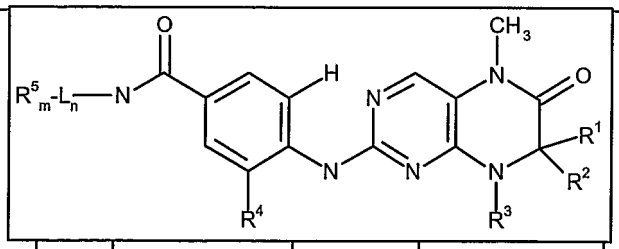
und

R^8, R^9 unsubstituierte Stickstoffsubstituenten an R^5, gleich oder verschieden, entweder Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1-C_6-Alkyl, -C_1-C_4-Alkyl-C_3-C_{10}-Cycloalkyl, C_3-C_{10}-Cycloalkyl, C_6-C_{14}-Aryl, -C_1-C_4-Alkyl-C_6-C_{14}-aryl, Pyranyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, C_1-C_4-Alkyloxycarbonyl, C_6-C_{14}-Arylcarbonyl-, C_1-C_4-Alkylcarbonyl-, C_6-C_{14}-Arylmethyloxycarbonyl-, C_6-C_{14}-Arylsulfonyl-, C_1-C_4-Alkylsulfonyl- und C_6-C_{14}-Aryl-C_1-C_4-Alkylsulfonyl-,

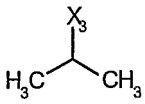
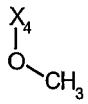
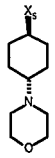
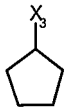
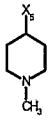
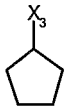
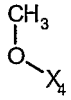
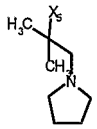
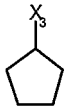
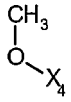
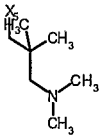
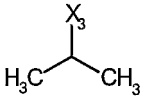
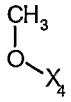
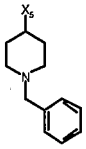
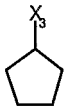
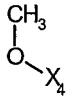
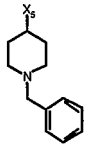
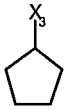
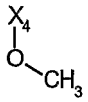
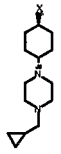
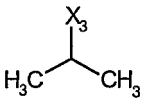
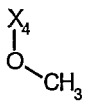
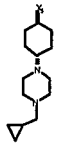
bedeuten,

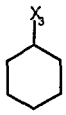
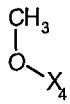
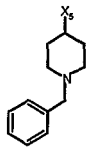
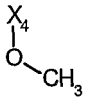
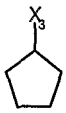
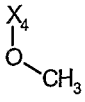
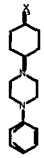
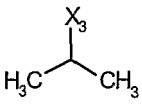
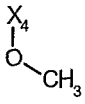
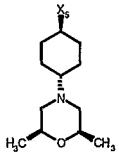
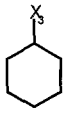
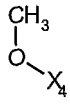
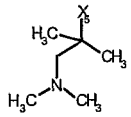
oder dessen Tautomere, Racemate, Enantiomere, Diastereomere oder gegebenenfalls deren physiologigisch wirksamen Derivate oder Metaboliten und eine zur Lösung des Wirkstoffs und zur Stabilisierung ausreichenden Menge einer physiologisch verträglichen Säure oder eines Säuregemisches, sowie gegebenenfalls weitere für die parenterale Anwendung geeignete Formulierungshilfsmittel.

2. Lagerstabile wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Dihydropteridinone ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus folgende Dihydropteridinone der allgemeinen Formel (I)



Bsp.	R^1	R^2	Konfig. R^1 od. R^2	R^3	R^4	L_n-R^5_m

27	H		R			
44	H		R		H	
55	H		R			
58	H		R			
102	H		R			
103	H		R			
105	H		R			
110	H		R			

115	H		R			
133	H		R			
134	H		R			
234	H		R			
240	H		R			

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

3. Wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an gelöstem Wirkstoff 0,1 mg bis 10,0 mg in 1 ml Infusions- bzw. Injektionslösung beträgt.

4. Wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass eine oder mehrere zur Erzielung der Lager- und Verdünnungsstabilität eingesetzten Säuren ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend

aus Salzsäure, Essigsäure, Hydroxyessigsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure, Propionsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Glutaminsäure, Glukonsäure, Glukuronsäure, Galakturonsäure und Milchsäure.

5. Wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das molare Verhältnis der physiologisch verträglichen Säure oder des Säuregemisches zum Wirkstoff maximal 3:1 beträgt

6. Wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein oder mehrere weitere Formulierungshilfsmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Komplexierungsmitteln, Lichtschutzmitteln, Kristallisationsverzögerern, Verdickungsmitteln, Isotonisierungsmitteln, Antioxidantien und Euhydrierungsmittel enthalten.

7. Wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Osmolalität der Infusions- bzw. Injektionslösungen 200 – 600 mOsmol/kg beträgt.

8. Wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen pH-Wert von 2,4 bis 5,3 aufweisen.

9. Wässrige Infusions- bzw. Injektionslösungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie 1,25 bis 3,0 Mol Salzsäure pro Mol Wirkstoff, bezogen auf 100 ml Infusions- bzw. Injektionslösung, 0,75 bis 1,2 g NaCL, enthälten und eine Osmolalität von 260 bis 350 mOsmol/kg sowie einen pH-Wert von pH 3,5 bis 5,0 aufweisen.

10. Lyophilisate, Konzentrate und Suspensionen, dadurch gekennzeichnet, dass sie durch Zugabe von Wasser eine wässrige Infusions- bzw. Injektionslösung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 ergeben.

11. Infusions- bzw. Injektionslösungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung als Arzneimittel mit antiproliferativer Wirkung.

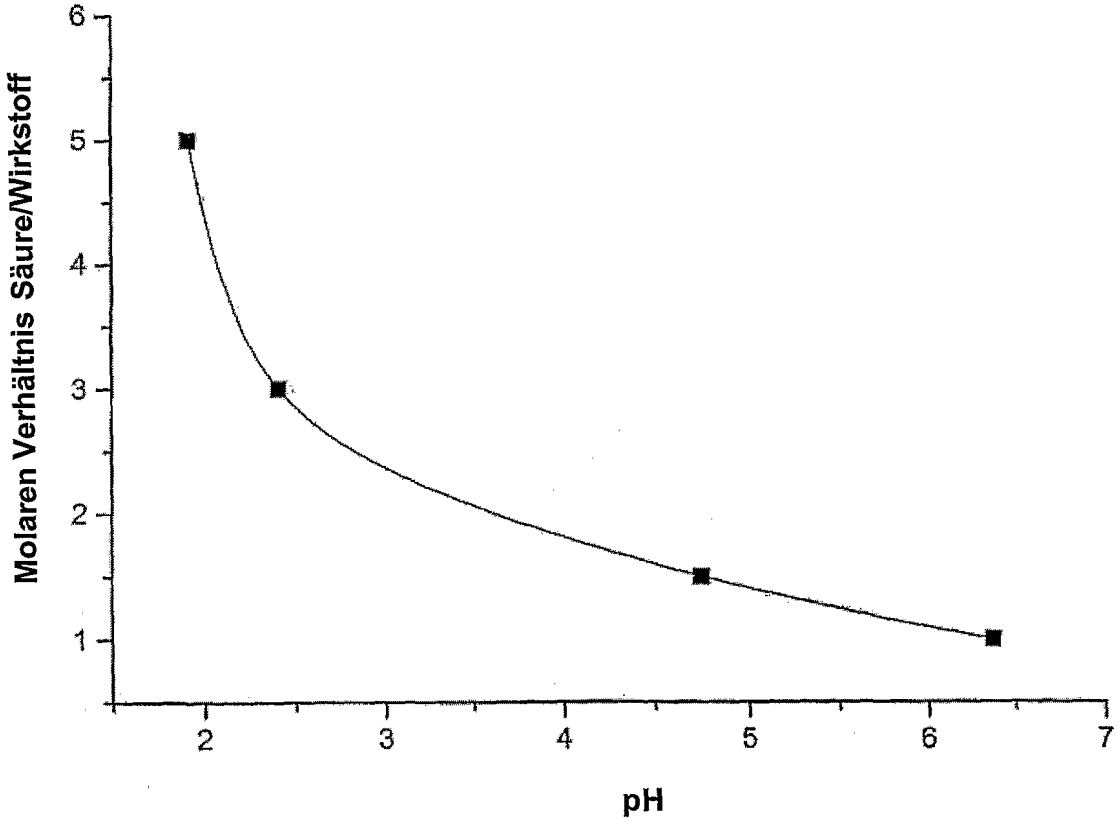
12. Verwendung einer Infusions- bzw. Injektionslösung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen.

13. Methode zur Behandlung und/oder Prävention von Tumorerkrankungen, Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß man einem Patienten eine effektive Menge einer Infusions- bzw. Injektionslösung gemäß Anspruch 1 bis 9 verabreicht.

14. Verwendung einer Infusions- bzw. Injektionslösung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, welche einem Dosierungsbereich von 0,1 mg bis 50 mg Wirkstoff/ kg Körpergewicht entspricht.

15. Für Parenteralia geeignete Glascontainer oder flexible Plastikcontainer enthaltend Infusions- bzw. Injektionslösungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9.

Fig. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern[illegible]al Application No
PCT/EP2005/008735

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/519 A61K31/4985 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/020722 A (STEEGMAIER MARTIN ; QUANT JENS JUERGEN (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHAR) 13 March 2003 (2003-03-13) page 91, lines 21-27; claims	1-15

[ ] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 November 2005	08/12/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Beyss-Kahana, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/008735

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 13 relates to a method for treatment of the human or animal body (PCT Article 52(4) EPC), the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/008735

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03020722 A	13-03-2003	CA 2458699 A1	13-03-2003
		CN 1551881 A	01-12-2004
		EP 1427730 A1	16-06-2004
		HR 20040213 A2	28-02-2005
		HU 0401293 A2	28-10-2004
		JP 2005501904 T	20-01-2005
		MX PA04002067 A	07-06-2004
		NZ 531928 A	28-10-2005
		ZA 200401365 A	27-05-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/008735

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

A61K31/519 A61K31/4985 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/020722 A (STEEGMAIER MARTIN ; QUANT JENS JUERGEN (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHAR) 13. März 2003 (2003-03-13) Seite 91, Zeilen 21-27; Ansprüche -----	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 naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
30. November 2005	08/12/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
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	Beyss-Kahana, E

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/008735

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. [X] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl der Anspruch 13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht (Artikel 52(4) EPÜ), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

2. [ ] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. [ ] Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. [ ] Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. [ ] Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. [ ] Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. [ ] Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

[ ] Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

[ ] Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/008735

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03020722 A	13-03-2003	CA 2458699 A1	13-03-2003
		CN 1551881 A	01-12-2004
		EP 1427730 A1	16-06-2004
		HR 20040213 A2	28-02-2005
		HU 0401293 A2	28-10-2004
		JP 2005501904 T	20-01-2005
		MX PA04002067 A	07-06-2004
		NZ 531928 A	28-10-2005
		ZA 200401365 A	27-05-2005