



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 02 152 T2** 2006.07.13

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 507 530 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 02 152.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/04939**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 752 731.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/097048**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.05.2003**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **27.11.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **23.02.2005**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **02.11.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.07.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/426** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

**C07D 277/42** (2006.01)

**C07D 417/06** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**381513 P 17.05.2002 US**

(73) Patentinhaber:

**F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH**

(74) Vertreter:

**Weickmann & Weickmann, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**CHU, Xin-Jie, Livingston, US; DING, Qingjie, Bridgewater, US; JIANG, Nan, Fairfield, US; KIM, Kyungjin, Livingston, US; LOVEY, John, Allen, North Caldwell, US; McCOMAS, William, Warren, Denville, US; MULLIN, Guilfoyle, John, Hawthorne, US; TILLEY, Wright, Jefferson, North Caldwell, US**

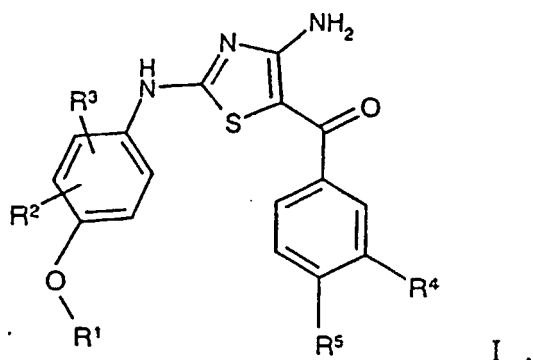
(54) Bezeichnung: **DIAMINOTHIAZOLE UND IHRE ANWENDUNG ALS CDK4 INHIBITOREN**

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

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

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung richtet sich auf neue Diaminthiazole der Formel



**[0002]** Diese Verbindungen inhibieren Cyclin-abhängige Kinase 4 (Cdk4) und sind selektiv gegen Cdk2 und Cdk1. Diese Verbindungen und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Ester haben antiproliferative Aktivität und sind geeignet zur Behandlung oder Bekämpfung von Krebs, im Besonderen festen Tumoren. Diese Erfindung richtet sich ebenfalls auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die solche Verbindungen enthalten und auf Verfahren zum Behandeln oder Bekämpfen von Krebs, ganz besonders die Behandlung oder Bekämpfung von Brust-, Lungen- und Kolon- und Prostatumoren.

**[0003]** Unkontrollierte Zellproliferation ist das Kennzeichen von Krebs. Krebsförmige Tumorzellen weisen typischerweise eine gewisse Form der Schädigung der Gene auf, die direkt oder indirekt den Zellteilungszyklus steuern.

**[0004]** Die Progression von Zellen durch die verschiedenen Phasen des Zellzyklus wird reguliert durch eine Reihe von Multienzymkomplexen, die aus einem regulatorischen Protein, einem Cyclin und einer Kinase bestehen. Diese Kinasen werden als Cyclin-abhängige Kinasen (Cdks) bezeichnet. Die Cdks werden exprimiert durch den Zellzyklus, während die Gehalte der Cycline in Abhängigkeit von der Stufe des Zellzyklus variieren.

**[0005]** Der Übergang von der G<sub>1</sub>-Phase in die S-Phase wird reguliert durch den Komplex von Cdk4 mit Cyclin D. Dieser Komplex phosphoryliert das Tumorsuppressorprotein Retinoblastom (pRb), wobei der Transkriptionsfaktor E2F freigesetzt wird und die Expression von Genen erlaubt, die erforderlich sind in der S-Phase (Ne-vins, J. R. Science 1992, 258, 424–429). Das Blockieren der Aktivität des Cdk4/Cyclin D-Komplexes hält den Zellzyklus in der G<sub>1</sub>-Phase an. Zum Beispiel bewirken die Proteine der INK4-Familie, einschließlich p16<sup>INK4a</sup>, welche die Kinaseaktivität des Cdk4/CyclinD-Komplexes blockieren, ein Anhalten in G<sub>1</sub> (Sherr, C. J. Science 1996, 274, 1672–1677).

**[0006]** Jüngere Versuche zeigen, dass der Komplex von Cdk4 mit Cyclin D3 ebenfalls eine Rolle in der Zellzyklusprogression durch die G<sub>2</sub>-Phase spielt. Inhibierung dieses Komplexes, entweder durch p16 oder unter Verwendung eines dominanten negativen Cdk4, führt zu einem Stopp bzw. Anhalten in der G<sub>2</sub>-Phase in Zellen, die nicht pRb exprimieren (Gabrielli B. G. et al., J. Biol. Chem. 1999, 274, 13961–13969).

**[0007]** Es ist gezeigt worden, dass zahlreiche Defekte des pRb-Weges involviert sind bei verschiedenen Krebsformen. Zum Beispiel ist Überexpression von Cdk4 beobachtet worden in Fällen von vererbtem Melanom (Webster, K. R. Exp. Opin. Invest. Drugs 1998, 7, 865–887); Cyclin D wird überexprimiert in vielen humanen Krebsformen (Sherr, C. J. Science 1996, 274, 1672–1677); p16 wird in vielen Tumoren mutiert oder deletiert (Webster, K. R. Exp. Opin. Invest. Drugs 1998, 7, 865–887); und die pRb-Funktion geht verloren durch Mutation oder Deletion bei vielen humanen Krebsformen (Weinberg, R. A. Cell 1995, 81, 323–330). Es ist ebenfalls gezeigt worden, dass Defekte in diesem Weg einen Einfluss auf die Prognose haben. Zum Beispiel ist der Verlust von p16 korreliert mit einer schlechten Prognose im nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NS-CLC) und malignen Melanom (Tsihlias, J. et al. Annu. Rev. Med. 1999, 50, 401–423).

**[0008]** Aufgrund der Beteiligung des Cdk4/Cyclin D/pRb-Weges bei humanem Krebs, durch seine Rolle beim Steuern der Progression des Zell-Zyklus von der G<sub>1</sub>- zur S-Phase und des potenziellen therapeutischen Vorteils aus dem Modulieren dieses Weges hat ein beachtliches Interesse an Mitteln bestanden, die Elemente dieses Weges inhibieren oder fördern. Zum Beispiel sind Wirkungen auf Krebszellen gezeigt worden unter Verwendung von Antikörpern, Antisense-Oligonukleotiden und Überexpression oder Zugabe von Proteinen, die

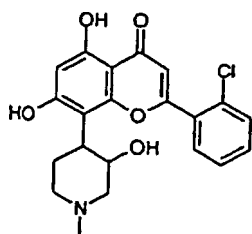
vom Stoffwechselweg umfasst sind. Siehe z.B. Lukas, J. et al. *Nature* 1995, 79, 573–582; Nevins, J. R. *Science* 1992, 258, 424–429; Lim, I. K. et al. *Molecular Carcinogenesis* 1998, 23, 25–35; Tam, S. W. et al. *Oncogene* 1994, 9, 2663–2674; Driscoll, B. et al. *Am. J. Physiol.* 1997, 273 (Lung Cell. Mol. Physiol), L941–L949; und Sang, J. et al. *Chin. Sci. Bull.* 1999, 44, 541–544). Es gibt daher umfangreiche Literatur, die die Verwendung von Verbindungen validiert, die Ziele bzw. Targets im Cdk4-Weg als antiproliferative therapeutische Mittel inhibieren.

**[0009]** Mehrere kleine Moleküle sind als Cdk-Inhibitoren identifiziert worden und waren der Gegenstand jüngerer Übersichtsartikel (Webster, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 1988, Band 7, Seiten 865–887, Stover, et al., *Curr. Opin. In Drug Discov. and Devel.* 1999, Band 2, Seiten 274–285 und Toogood, *Med. Res. Rev.* 2001, Band 6, Seiten 487–498.

**[0010]** Es ist daher wünschenswert, chemische Inhibitoren der Cdk4-Kinaseaktivität zu identifizieren. Es ist besonders wünschenswert, kleine Molekülverbindungen zu identifizieren, die leicht synthetisiert werden können und wirkungsvoll sind bei der Inhibierung von Cdk4 oder Cdk4/Cyclin-Komplexen zur Behandlung eines oder mehrerer Typen von Tumoren.

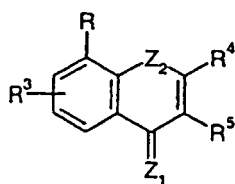
**[0011]** Es gibt einige Beispiele kleiner Molekülinhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen, einschließlich Cdk4 (Rosania, G. R. et al. *Exp. Opin. Ther. Patents* 2000, 10, 215–230). Mehrere dieser Verbindungen inhibieren mehrere Ziele bzw. Targets.

**[0012]** Zum Beispiel ist Flavopiridol (Aventis)



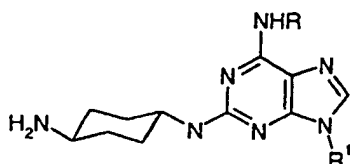
in Phase II der klinischen Tests für Lymphome und multiple Myelome und ebenfalls zur Behandlung fester Tumore. Es inhibiert Cdk1, Cdk2 und Cdk4 und es blockiert Zellen sowohl in G1- als auch G2-Phasen. Es ist ebenfalls ein schwächerer Inhibitor von PKC und EGFR (Senderowicz, A. M. et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 2000, 92, 376–387).

**[0013]** WO 97/16447 (Mitotix) offenbart die folgenden Verbindungen, die mit Flavopiridol verwandt sind



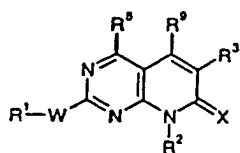
**[0014]** Es wird angegeben, dass einige dieser Verbindungen Cdk4 inhibieren.

**[0015]** WO 99/43675 und WO 99/43676 (Hoechst) offenbaren die folgenden Purinderivate



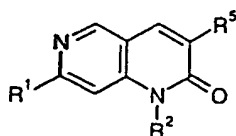
von welchen angegeben wird, dass sie Cdk2 und Cdk4 inhibieren.

**[0016]** WO 98/33798 (Warner-Lambert) offenbart die folgenden Pyridopyrimidine



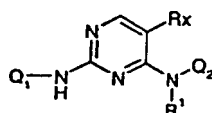
**[0017]** Es wird angegeben, dass diese Verbindungen die Cyclin-abhängigen Kinasen Cdk1, Cdk2 und Cdk4 inhibieren. Einige dieser Verbindungen inhibieren auch die Rezeptortyrosinkinasen PDGFR und EGFR und die zelluläre Src-Proteinkinase c-Src.

**[0018]** WO 99/09030 (Warner-Lambert) offenbart Naphthyridinone



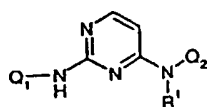
die PDGFR, FGFR, c-Src inhibieren und die Cyclin-abhängigen Kinasen Cdk1, Cdk2 und Cdk4.

**[0019]** WO 00/39101 (AstraZeneca) offenbart Diaminopyrimidine



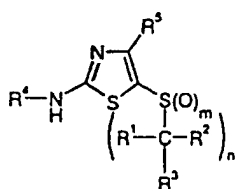
die Cdk4 und FAK3 inhibieren.

**[0020]** WO 00/12485 (Zeneca) offenbart Diaminopyrimidine



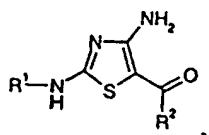
die Cdk4 und FAK3 inhibieren.

**[0021]** WO 99/24416 (Bristol-Myers Squibb) offenbart Aminothiazolinhibitoren der Formel



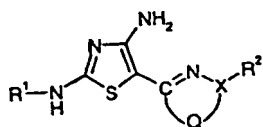
**[0022]** Die Verbindungen inhibieren Cdk1, Cdk2 und Cdk4.

**[0023]** WO 99/21845 (Agouron) offenbart Diaminothiazolinhibitoren von Cdk1, Cdk2 und Cdk4 mit der folgenden Struktur

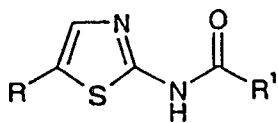


worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Ringsysteme sind. Diese Patentanmeldung gibt an, dass in Fällen, in denen das R<sup>2</sup>-Ringsystem keinen ortho-Substituenten aufweist, die Verbindungen keine Potenz und Selektivität als Inhibitoren von Cdk4 aufweisen.

**[0024]** WO 00/75120 (Agouron) offenbart Diaminthiazolinhibitoren von Proteinkinasen, einschließlich VEGF-R, FGF-R, CDK-Komplexe, TEK, CHK1, LCK und FAK, mit der folgenden Struktur

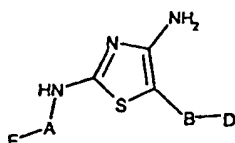


[0025] WO 00/26202 (Pharmacia & Upjohn S.p.A., Italien) offenbart 2-Aminothiazolderivate der Formel



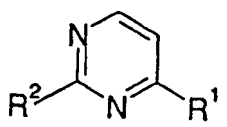
[0026] Es wird angenommen, dass diese Verbindungen Antitumormittel sind, die über einen Kinase-abhängigen Mechanismus wirken.

[0027] WO 01/056567 (Novo Nordisk) offenbart Diaminothiazole der Formel



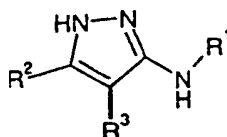
als GSK-3-Inhibitoren. Es wird angegeben, dass diese Verbindungen geeignet sind bei der Behandlung von Diabetes 2.

[0028] WO 01/60815 (Amgen) offenbart Pyrimidine der Formel



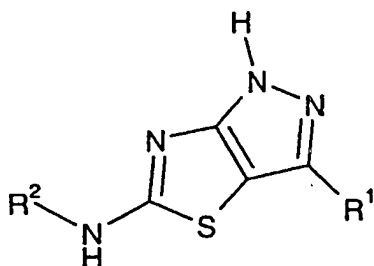
[0029] Es wird angenommen, dass diese Verbindungen Kinaseaktivität modulieren.

[0030] WO 01/79198 (Agouron) offenbart Aminopyrazole der Formel



[0031] Es wird behauptet, dass diese Verbindungen Cdks, VEGF und CHK1 vermitteln/inhibieren und geeignet sind zur Behandlung Krebs.

[0032] WO 02/12250 A2 (Agouron) offenbart Pyrazolthiazol-Verbindungen der Formel



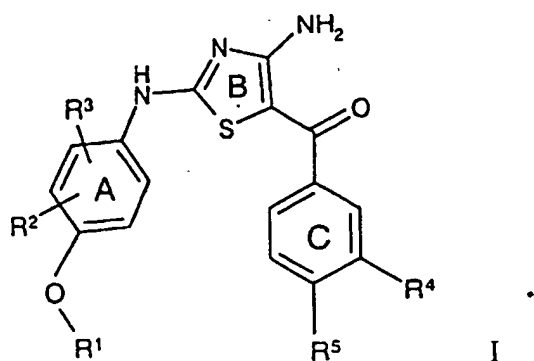
[0033] Es wird behauptet, dass diese Verbindungen Cdk4/Cdk2-Inhibitoren sind.

[0034] Es ist wünschenswert, kleine Molekülinhibitoren von Cdk4 bereitzustellen, die selektiv für andere Cdks sind. Das heißt, dass kleine Molekül ist selektiv mehr inhibierend (mindestens etwa fünfmal) für Cdk4 als für Cdk1 und Cdk2. Dieser Parameter ist wünschenswert, aufgrund der potenziellen begleitenden Toxizität und

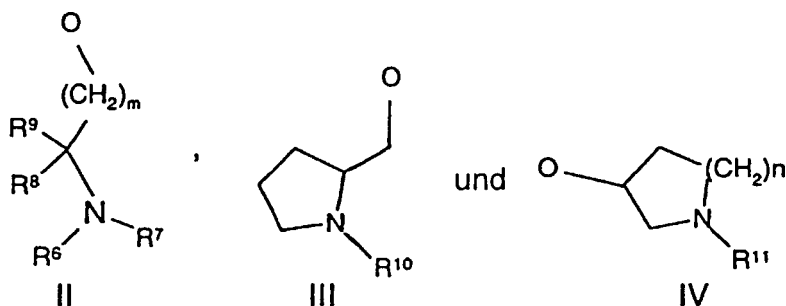
anderer nicht wünschenswerter Komplikationen, die aus dem Inhibieren multipler Targets folgen kann. Daher wird für die Zwecke dieser Erfindung die Inhibierung von Cdk2 und Cdk1 beobachtet, um die Selektivität der Inhibierung von Cdk4 zu bestimmen. Es wird erwartet, dass eine Verbindung, die Selektivität gegenüber Cdk2 und Cdk1 zeigt, ein besseres Sicherheitsprofil aufweist als eine Verbindung, die nicht selektiv ist gegenüber Cdk4, Cdk2 und Cdk1.

**[0035]** Es besteht weiterhin ein Bedarf für leicht synthetisierbare, kleine Molekülverbindungen, die spezifische Inhibitoren von Cdk4 sind, zur Behandlung oder Bekämpfung einer oder mehrerer Typen fester Tumore. Ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Bereitstellung solcher Verbindungen, Zusammensetzungen, die solche Verbindungen enthalten, und Verfahren zum Verwenden solcher Verbindungen bei der Behandlung oder Bekämpfung von Brust-, Kolon-, Lungen- und Prostata Tumoren.

**[0036]** Die vorliegende Erfindung richtet sich auf neue Diaminotiazole, die in der Lage sind, selektiv die Aktivität von Cdk4 zu inhibieren. Diese Verbindungen sind geeignet bei der Behandlung oder Bekämpfung von Krebs, im Besonderen der Behandlung oder Bekämpfung fester Tumore. Im Besonderen ist diese Erfindung gerichtet auf eine Verbindung der Formel



worin,  
O-R<sup>1</sup> eine Gruppe darstellt, ausgewählt aus



R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus H, niederes Alkyl und Halogen;

R<sup>4</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

niederes Alkyl,

niederes Alkyl-Cycloalkyl,

Cycloalkyl,

O-niederes Alkyl,

Halogen,

-NO<sub>2</sub>,

S-niederes Alkyl,

-CF<sub>3</sub>; und

-CN;

R<sup>5</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,

-O-niederes Alkyl,

niederes Alkyl,

Halogen und

-OH,

oder alternativ

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen und der Bindung zwischen ihnen in dem Benzolring

(C), an welchen  $R^4$  und  $R^5$  gebunden sind, einen Ring mit 5–7 Atomen bilden können, wobei der Ring mit 5–7 Atomen optional ein oder zwei Heteroatome aufweisen kann und optional substituiert ist durch  $C_1$ – $C_4$ -Alkyl;  $R^6$  und  $R^7$  jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

H,

niederes Alkyl,

niederes Alkyl, das durch -OH substituiert ist, und

$COOR^{12}$ ;

oder, alternativ

die Gruppe  $-NR^6R^7$  ein Ring mit 5–7 Atomen sein kann, wobei der Ring optional ein oder zwei zusätzliche Heteroatome enthält und optional substituiert ist durch niederes Alkyl;

$R^8$  und  $R^9$  jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und niederes Alkyl;

$R^{10}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,

niederes Alkyl,

niederes Alkyl, das substituiert ist durch -OH, und

$COOR^{12}$ ;

$R^{11}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,

niederes Alkyl, und

niederes Alkyl, das durch -OH substituiert ist, und

$COOR^{12}$ ;

$R^{12}$  niederes Alkyl ist;

m 1 oder 2 ist; und

n 0, 1 oder 2 ist;

mit der Maßgabe, dass wenn m 2 ist und  $R^4$  F ist,  $R^5$  nicht H ist und unter der weiteren Maßgabe, dass wenn m 2 und  $R^4$  niederes Alkyl ist,  $R^5$  nicht OH ist;

oder ein pharmazeutisch verträgliche Salze oder pharmazeutisch verträgliche Ester davon.

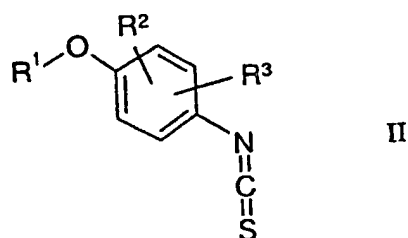
**[0037]** Die vorliegende Erfindung richtet sich auch auf pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I und einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder ein pharmazeutisch verträgliches Hilfsmittel.

**[0038]** Die vorliegende Erfindung richtet sich weiterhin auf ein Verfahren zum Behandeln fester Tumore, im Besonderen Brust- oder Kolontumore, durch Verabreichung an einen menschlichen Patienten, der einer solchen Therapie bedarf, einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I, ihres Salze und/oder Esters.

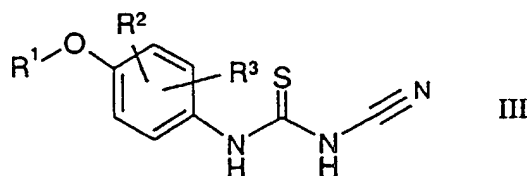
**[0039]** Die vorliegende Erfindung richtet sich auch auf die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung und Bekämpfung von Krebs, im Besonderen auf die Behandlung und Bekämpfung von festen Brust-, Lungen-, Kolon- und Prostata Tumoren.

**[0040]** Die vorliegende Erfindung richtet sich weiterhin auf ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, wobei das Verfahren umfasst Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, wobei das Verfahren umfasst:

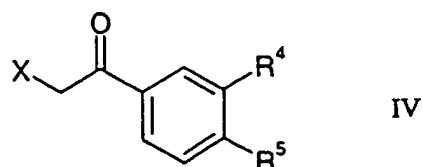
a) Umsetzen einer Verbindung der Formel



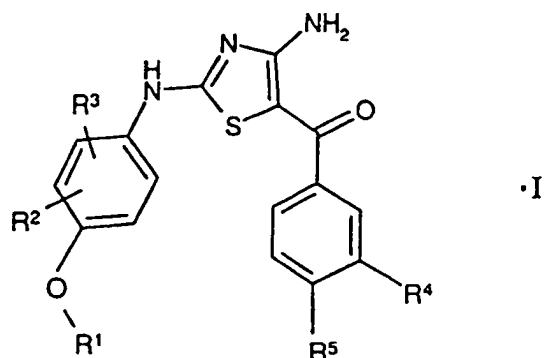
worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  wie hier vorstehend definiert sind, mit Cyanamid, um einen N-Cyanothioharnstoff der Formel



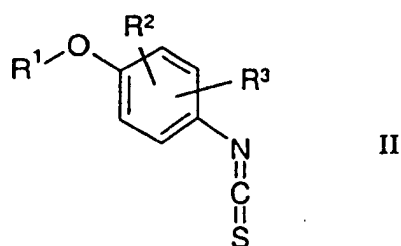
zu erhalten, und Umsetzen dieser Verbindung mit einem Halogenmethylarylketon der Formel



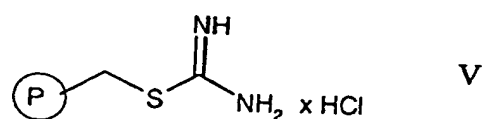
worin X Halogen und  $R^4$  und  $R^5$  wie hier vorstehend definiert sind, um eine Verbindung der Formel



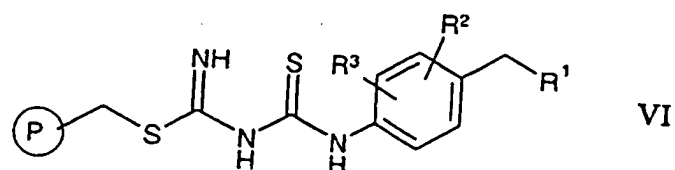
zu erhalten, worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  wie hier vorstehend definiert sind, oder alternativ  
b) Umsetzen einer Verbindung der Formel



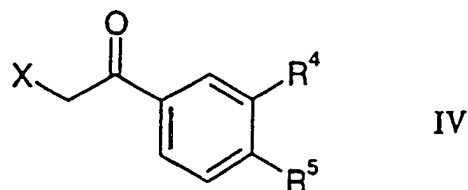
worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  wie hier vorstehend definiert sind, mit einem Harz-gebundenen Thioniumsalz der Formel



um eine Harz-gebundene Verbindung der Formel

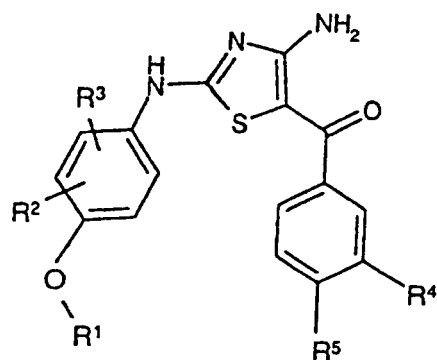


zu erhalten, und Umsetzen dieser Verbindung mit einem Halogenmethylarylketon der Formel



worin X Halogen ist und  $R^4$  und  $R^5$  wie hier vorstehend definiert sind, um eine Verbindung der Formel





I

zu erhalten, worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  wie hier vorstehend definiert sind.

**[0041]** Wie hier verwendet, haben die folgenden Ausdrücke die folgenden Definitionen.

**[0042]** "Cycloalkyl" bedeutet eine nicht-aromatische, teilweise oder vollständig gesättigte cyclische aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die 3 bis 8 Atome enthält. Beispiele von Cycloalkylgruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

**[0043]** "Wirksame Menge" bedeutet eine Menge, die wirksam ist, um Symptome oder Erkrankungen zu verhindern, zu lindern oder zu heilen oder die Überlebenszeit des zu behandelnden Patienten zu verängern.

**[0044]** "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

**[0045]** "Heteroatom" bedeutet ein Atom, ausgewählt aus N, O und S. Bevorzugte. Heteroatome sind N und O.

**[0046]** " $IC_{50}$ " betrifft die Konzentration einer speziellen Verbindung gemäß der Erfindung, die erforderlich ist, um 50% einer spezifischen gemessenen Aktivität zu inhibieren.  $IC_{50}$  kann inter alia gemessen werden, wie in Beispiel 149, infra, beschrieben.

**[0047]** "Niederes Alkyl" bezeichnet einen geradekettigen oder verzweigten gesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoff mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Typische niedere Alkylgruppen umfassen Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, t-Butyl, 2-Butyl, Pentyl, Hexyl und dgl.

**[0048]** "Pharmazeutisch verträglicher Ester" betrifft eine herkömmliche veresterte Verbindung der Formel I mit einer Carboxylgruppe, wobei die Ester die biologische Wirksamkeit und Eigenschaften der Verbindungen der Formel I beibehalten und in vivo (im Organismus) in die entsprechenden aktiven Carbonsäuren gespalten werden. Beispiele von Estergruppen, die in vivo gespalten werden (in diesem Falle hydrolysiert) in die entsprechenden Carbonsäuren ( $R^{24}C(=O)OH$ ) sind niedere Alkylester, die substituiert sein können mit  $NR^{25}R^{26}$ , worin  $R^{25}$  und  $R^{26}$  niederes Alkyl sind oder worin  $NR^{25}R^{26}$  zusammen einen monocyclischen aliphatischen Heterozyklus bilden, wie etwa Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, N-Methylpiperazin, usw.; Acyloxyalkylester der Formel  $R^{24}C(=O)OCHR^{27}OC(=O)R^{28}$ , worin  $R^{27}$  Wasserstoff oder Methyl ist und  $R^{28}$  niederes Alkyl oder Cycloalkyl ist; Carbonatester der Formel  $R^{24}C(=O)OCHR^{27}OC(=O)OR^{29}$ , worin  $R^{27}$  Wasserstoff oder Methyl ist und  $R^{29}$  niederes Alkyl oder Cycloalkyl ist; oder Aminocarbonylmethylester der Formel  $R^{24}C(=O)OCH_2C(=O)NR^{25}R^{26}$ , worin  $R^{25}$  und  $R^{26}$  Wasserstoff oder niederes Alkyl sind, oder worin  $NR^{25}R^{26}$  zusammen einen monocyclischen aliphatischen Heterozyklus, wie etwa Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, N-Methylpiperazin, usw. bilden.

**[0049]** Beispiele niederer Alkylester sind die Methyl-, Ethyl- und n-Propylester und dgl. Beispiele niederer Alkylester, die substituiert sind mit  $NR^{25}R^{26}$ , sind die Diethylaminoethyl-, 2-(4-Morphiliny)ethyl-, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethylester und dgl. Beispiele von Acyloxyalkylestern sind die Pivaloxymethyl-, 1-Acetoxyethyl- und Acetoxymethylester. Beispiele von Carbonatestern sind die 1-(Ethoxycarbonyloxy)ethyl- und 1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)ethylester. Beispiele von Aminocarbonylmethylestern sind die N,N-Dimethylcarbamoylmethyl- und Carbamoylmethylester.

**[0050]** Weitere Information bezüglich der Beispiele und der Verwendung von Estern zur Zuführung pharmazeutischer Verbindungen sind verfügbar in Design of Prodrugs. Bundgaard H., Hrsg. (Elsevier, 1985). Siehe ebenfalls H. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6. Ausgabe 1995) auf Seite 108–109; Krogsgaard-Larsen, et al., Textbook of Drug Design and Development (2. Ausgabe 1996) auf Seiten 152–191.

**[0051]** "Pharmazeutisch verträgliches Salz" betrifft herkömmliche Säurezugabesalze oder Basezugabesalze, die die biologische Wirksamkeit und Eigenschaften der Verbindungen der Formel I beibehalten und werden aus geeigneten nicht-toxischen organischen oder anorganischen Säuren oder organischen oder anorganischen Basen gebildet. Beispielhafte Säurezugabesalze umfassen diejenigen, die abgeleitet sind aus anorganischen Säuren, wie etwa Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Sulfaminsäure, Phosphorsäure und Salpetersäure, und diejenigen, die aus organischen Säuren abgeleitet sind, wie etwa p-Toluolsulfonsäure, Salicylsäure, Methansulfonsäure, Oxalsäure, Succinsäure, Zitronensäure, Hydroxybernsteinsäure, Milchsäure, Fumarsäure und dgl. Beispielhafte Basezugabesalze umfassen diejenigen, die abgeleitet sind, aus Ammonium-, Kalium-, Natrium- und quartären Ammoniumhydroxiden, wie etwa z.B. Tetramethylammoniumhydroxid. Die chemische Modifizierung einer pharmazeutischen Verbindung (d.h. Wirkstoff bzw. Arzneimittel) in ein Salz ist eine dem pharmazeutischen Chemiker allgemein bekannte Technik, zum Erhalten verbesserter physikalischer und chemischer Stabilität, Hygroskopizität, Fließfähigkeit und Löslichkeit der Verbindungen. Siehe z.B. H. Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6. Ausgabe, 1995) auf Seiten 196 und 1456–1457.

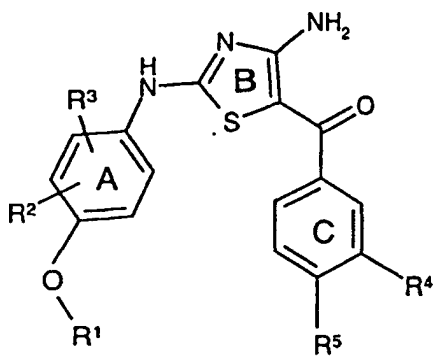
**[0052]** "Pharmazeutisch verträglich", wie etwa pharmazeutisch verträglicher Träger, pharmazeutisch verträgliches Hilfsmittel, usw. bedeutet pharmakologisch verträgliche und im Wesentlichen nicht-toxisch für das Individuum, dem die spezielle Verbindung verabreicht wird.

**[0053]** "Ring" kann bei Beschreibung eines chemischen Rings, es sei denn, es ist anders angegeben, gesättigt oder ungesättigt bedeuten.

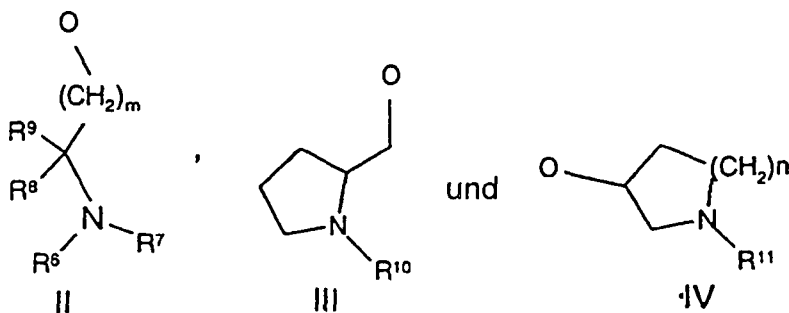
**[0054]** "Substituiert", wie in "niederes Alkyl, substituiert durch" bedeutet, dass die Substitution auftreten kann an einer oder mehreren Positionen, und es sei denn, es ist anders angegeben, dass die Substituenten an jeder Substitutionsstelle unabhängig ausgewählt sind aus den angegebenen Optionen.

**[0055]** "Therapeutisch wirksame Menge" bedeutet eine Menge mindestens einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Esters davon, die wesentlich Proliferation inhibiert und/oder Differenzierung einer humanen Tumorzelle verhindert, einschließlich humaner Tumorzelllinien.

**[0056]** In einer Ausführungsform ist die vorliegende Erfindung gerichtet auf eine Verbindung der Formel



worin,  
O-R<sup>1</sup> eine Gruppe darstellt, ausgewählt aus



R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus H, niederes Alkyl und Halogen;  
R<sup>4</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus  
niederes Alkyl,  
niederes Alkyl-Cycloalkyl,

Cycloalkyl,  
 -O-niederes Alkyl,  
 Halogen,  
 -NO<sub>2</sub>,  
 -S-niederes Alkyl,  
 -CF<sub>3</sub>; und  
 -CN;

R<sup>5</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,  
 -O-niederes Alkyl,  
 niederes Alkyl,  
 Halogen und  
 -OH,

oder alternativ

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen und der Bindung zwischen ihnen in dem Benzolring (C), an welchen R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gebunden sind, einen Ring mit 5–7 Atomen bilden können, wobei der Ring mit 5–7 Atomen optional ein oder zwei Heteroatome aufweisen kann und optional substituiert ist durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;  
 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

H,  
 niederes Alkyl,  
 niederes Alkyl, das durch -OH substituiert ist, und  
 COOR<sup>12</sup>;

oder, alternativ

die Gruppe -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> ein Ring mit 5–7 Atomen sein kann, wobei der Ring optional ein oder zwei zusätzliche Heteroatome enthält und optional substituiert ist durch niederes Alkyl;

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und niederes Alkyl;

R<sup>10</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,  
 niederes Alkyl,  
 niederes Alkyl, das substituiert ist durch -OH, und  
 COOR<sup>12</sup>;

R<sup>11</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,  
 niederes Alkyl, und  
 niederes Alkyl, das durch -OH substituiert ist, und  
 COOR<sup>12</sup>;

R<sup>12</sup> niederes Alkyl ist;

m 1 oder 2 ist;

n 0, 1 oder 2 ist;

mit der Maßgabe, dass wenn m 2 ist und R<sup>4</sup> F ist, R<sup>5</sup> nicht H ist und unter der weiteren Maßgabe, dass wenn m 2 und R<sup>4</sup> niederes Alkyl ist, R<sup>5</sup> nicht OH ist;

oder ein pharmazeutisch verträgliche Salze oder ein pharmazeutisch verträgliche Ester davon.

**[0057]** In einer bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel I ist R<sup>2</sup> niederes Alkyl, vorzugsweise Methyl.

**[0058]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel I ist R<sup>2</sup> Halogen, vorzugsweise F.

**[0059]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel I ist R<sup>3</sup> H.

**[0060]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel I ist R<sup>4</sup> Halogen, vorzugsweise F. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist R<sup>4</sup> niederes Alkyl, vorzugsweise Methyl.

**[0061]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel I ist R<sup>5</sup> Halogen, vorzugsweise F. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist R<sup>5</sup> H. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist R<sup>5</sup> O-niederes Alkyl, am bevorzugtesten O-Methyl.

**[0062]** In einer bevorzugtesten Ausführungsform ist R<sup>4</sup> F und R<sup>5</sup> ist O-Methyl.

[0063] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Erfindung ist die Gruppe  $-NR^6R^7$  ein gesättigter 5- oder 6-gliedriger Ring.

[0064] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel I ist die Gruppe  $-NR^6R^7$  ein gesättigter 5- oder 6-gliedriger Ring.

[0065] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel I sind  $R^8$  und  $R^9$  unabhängig niederes Alkyl, vorzugsweise Methyl oder H.

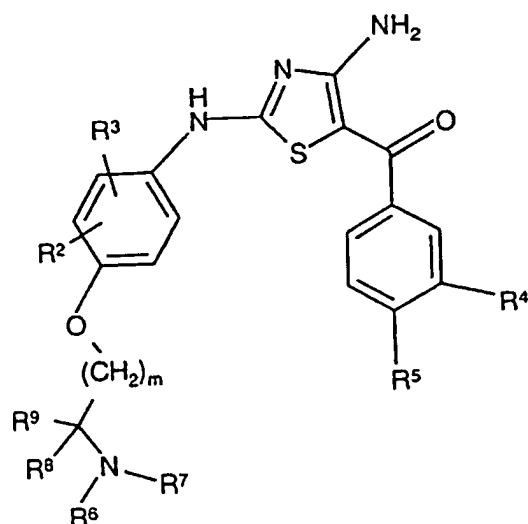
[0066] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel I ist  $R^{10}$  niederes Alkyl, vorzugsweise Methyl oder H.

[0067] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel I ist  $R^{11}$  niederes Alkyl, vorzugsweise Ethyl oder H, und n ist 1 oder 2, vorzugsweise 1.

[0068] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist  $R^{12}$  Methyl.

[0069] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist m 1.

[0070] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist die Erfindung gerichtet auf eine Verbindung der Formel



Ia

worin

$R^2$  und  $R^3$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus H, niederes Alkyl und Halogen;

$R^4$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

niederes Alkyl,

niederes Alkyl-Cycloalkyl,

Cycloalkyl,

-O-niederes Alkyl,

Halogen,

$-NO_2$ ,

-S-niederes Alkyl,

$-CF_3$ ; und

$-CN$ ;

$R^5$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,

-O-niederes Alkyl,

niederes Alkyl,

Halogen und

$-OH$ ,

oder alternativ

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen und der Bindung zwischen ihnen in dem Benzolring (C), an welchen R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gebunden sind, einen Ring mit 5–7 Atomen bilden können, wobei der Ring mit 5–7 Atomen optional ein oder zwei Heteroatome aufweisen kann und optional substituiert ist durch C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl; R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

H,

niederes Alkyl,

niederes Alkyl, das durch -OH substituiert ist, und

COOR<sup>12</sup>,

oder, alternativ

die Gruppe -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> ein Ring mit 5–7 Atomen sein kann, wobei der Ring optional ein oder zwei zusätzliche Heteroatome enthält und optional substituiert ist durch niederes Alkyl; und

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und niederes Alkyl; und

m 1 oder 2 ist;

mit der Maßgabe, dass wenn m 2 ist und R<sup>4</sup> F ist, R<sup>5</sup> nicht H ist und unter der weiteren Maßgabe, dass wenn m 2 und R<sup>4</sup> niederes Alkyl ist, R<sup>5</sup> nicht OH ist;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder ein pharmazeutisch verträglicher Ester davon.

**[0071]** In einer bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel Ia ist R<sup>2</sup> niederes Alkyl oder Halogen, vorzugsweise Methyl oder F.

**[0072]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel Ia ist R<sup>3</sup> H.

**[0073]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel Ia ist R<sup>4</sup> Halogen oder niederes Alkyl, vorzugsweise Methyl oder F.

**[0074]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel Ia ist R<sup>5</sup> Halogen oder H, vorzugsweise F.

**[0075]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel Ia sind R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils unabhängig ausgewählt aus H und niederes Alkyl. Vorzugsweise sind R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils unabhängig ausgewählt aus H und Methyl.

**[0076]** Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia, worin m 1 ist.

**[0077]** Beispiele solcher Verbindungen umfassen:

[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-ethyl-3-fluor-phenyl)-methanon; Verbindung mit Trifluoressigsäure (Beispiel 6);

[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon (Beispiel 36);

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon (Beispiel 37);

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon (Beispiel 38);

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon (Beispiel 39);

(R)-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon (Beispiel 40);

(R)-[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon (Beispiel 41);

[4-Amino-2-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon (Beispiel 47);

[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-methoxy-3-nitrophenyl)-methanon (Beispiel 48);

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-methoxy-3-nitro-phenyl)-methanon (Beispiel 49);

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon (Beispiel 50);

[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon (Beispiel 51);

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon (Beispiel 52);

[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-3-ethyl-phenyl-methanon (Beispiel 53);

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-nitro-phenyl)-methanon (Beispiel 54);

[4-Amino-2-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-methanon (Beispiel 55);

[4-Amino-2-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-methanon (Beispiel 56);

[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-methanon (Beispiel 57);

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-methanon (Beispiel 58);

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-methanon (Beispiel 59);

3-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-carbonyl]benzonitril (Beispiel 60);

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon (Beispiel 61);

[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethoxyphenyl)-methanon (Beispiel 62);

(R)-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon (Beispiel 63);

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-bromphenyl)-methanon (Beispiel 65);

(R)-[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon (Beispiel 67);

(R)-[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon (Beispiel 68);

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon (Beispiel 69);

(R)-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon (Beispiel 70);

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon (Beispiel 71);

[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon (Beispiel 72);

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-flour-4-methyl-phenyl)-methanon (Beispiel 73);

(R)-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-flour-4-methyl-phenyl)-methanon (Beispiel 74);

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-flour-4-methyl-phenyl)-methanon (Beispiel 75);

[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-4-fluorphenyl)-methanon (Beispiel 76);

(R)-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-4-fluor-phenyl)-methanon (Beispiel 77);

[4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 100);

[4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 101);

[4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 102);

[4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 103);

[4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-4-fluorphenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 104);

[4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 105);

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 106);

(R)-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 107);

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 108);

[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 109);

(R)-[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 110);

[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 118);

[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon; Ver-

bindung mit Essigsäure (Beispiel 120);

(R)-[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxy-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 121);

[4-Amino-2-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon (Beispiel 123);

[4-Amino-2-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon (Beispiel 125);

[4-Amino-2-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methylsulfanyl-phenyl)-methanon (Beispiel 126);

[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-trifluormethyl-phenyl)-methanon (Beispiel 128);

[4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxy-phenyl)-methanon (Beispiel 130);

[4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon (Beispiel 131);

[4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-benzo[1,3]dioxol-5-yl-methanon (Beispiel 133);

[4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-methanon (Beispiel 134);

[4-Amino-2-[4-(2-isopropylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-methanon (Beispiel 136);

1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-bromethanon (Beispiel 137);

[4-Amino-2-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-methanon (Beispiel 139);

[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-methanon (Beispiel 140);

[4-Amino-2-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-methanon (Beispiel 142);

[4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-methanon (Beispiel 143);

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxy-phenyl)-methanon (Beispiel 144);

[4-Amino-2-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxy-phenyl)-methanon (Beispiel 145); und

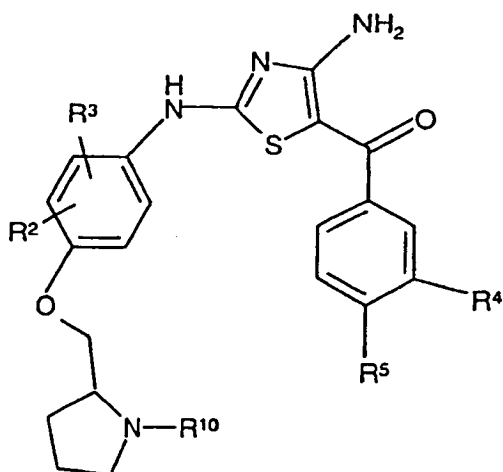
[4-Amino-2-[4-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxy-phenyl)-methanon (Beispiel 146).

**[0078]** Beispiele von Verbindungen der Formel Ia, worin m 2 ist, sind:

[4-Amino-2-[4-(3-aminopropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon (Beispiel 147); und

[4-Amino-2-[4-(3-ethylamino-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)methanon (Beispiel 148).

**[0079]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist die Erfindung gerichtet auf eine Verbindung der Formel



Ib

worin

$R^2$  und  $R^3$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus H, niederes Alkyl und Halogen;

$R^4$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

niederes Alkyl,

niederes Alkyl-Cycloalkyl,

Cycloalkyl,

-O-niederes Alkyl,

Halogen,

-NO<sub>2</sub>,

-S-niederes Alkyl,

-CF<sub>3</sub>; und

-CN;

$R^5$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,

-O-niederes Alkyl,

niederes Alkyl,

Halogen und

-OH,

oder alternativ

$R^4$  und  $R^5$  zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen und der Bindung zwischen ihnen in dem Benzolring (C), an welchen  $R^4$  und  $R^5$  gebunden sind, einen Ring mit 5–7 Atomen bilden können, wobei der Ring mit 5–7 Atomen optional ein oder zwei Heteroatome aufweisen kann und optional substituiert ist durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

$R^{10}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,

niederes Alkyl,

niederes Alkyl, das durch -OH substituiert ist, und

-COOR<sup>12</sup>; und

$R^{12}$  niederes Alkyl ist;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder ein pharmazeutisch verträglicher Ester davon.

**[0080]** In einer bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel Ib ist  $R^2$  niederes Alkyl oder Halogen, vorzugsweise Methyl oder F.

**[0081]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel Ib ist  $R^3$  H.

**[0082]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel Ib ist  $R^4$  Halogen oder niederes Alkyl, vorzugsweise Methyl oder F.

**[0083]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel Ib ist  $R^5$  Halogen oder H, vorzugsweise F.

**[0084]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel Ib ist  $R^{10}$  niederes Alkyl oder H. Vorzugsweise ist  $R^{10}$  Methyl.

**[0085]** Beispiele solcher Verbindungen umfassen:

[4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon (Beispiel 3);

(S)-[4-Amino-2-[4-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon (Beispiel 44);

(S)-[4-Amino-2-[4-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon (Beispiel 111);

(S)-[4-Amino-2-[4-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon (Beispiel 112);

(S)-[4-Amino-2-[4-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon (Beispiel 113);

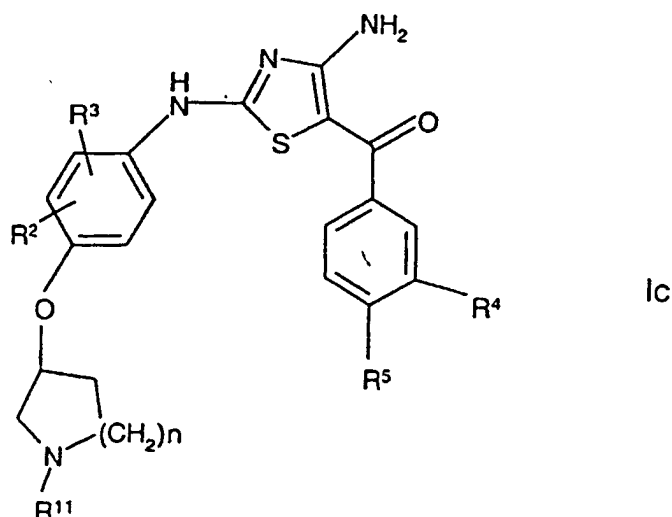
(S)-[4-Amino-2-[4-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methyl-phenyl)-methanon (Beispiel 114); und

(S)-[4-Amino-2-[4-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanonacetat (Beispiel 115).

**[0086]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist die Erfindung gerichtet auf eine Verbindung der



Formel



worin  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus H, niederes Alkyl und Halogen;  
 $R^4$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

niederes Alkyl,  
 niederes Alkyl-Cycloalkyl,  
 Cycloalkyl,  
 -O-niederes Alkyl,  
 Halogen,  
 -NO<sub>2</sub>,  
 -S-niederes Alkyl,  
 -CF<sub>3</sub>; und  
 -CN;

$R^5$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,  
 -O-niederes Alkyl,  
 niederes Alkyl,  
 Halogen und  
 -OH,  
 oder alternativ

$R^4$  und  $R^5$  zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen und der Bindung zwischen ihnen in dem Benzolring (C), an welchen  $R^4$  und  $R^5$  gebunden sind, einen Ring mit 5–7 Atomen bilden können, wobei der Ring mit 5–7 Atomen optional ein oder zwei Heteroatome aufweisen kann und optional substituiert ist durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

$R^{10}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,  
 niederes Alkyl, und  
 niederes Alkyl, das durch -OH substituiert ist, und  
 -COOR<sup>12</sup>; und

$R^{12}$  niederes Alkyl ist; und

$n$  0, 1 oder 2 ist,

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder ein pharmazeutisch verträglicher Ester davon.

**[0087]** In einer bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel Ic ist  $R^2$  niederes Alkyl oder Halogen, vorzugsweise Methyl oder F.

**[0088]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel Ic ist  $R^3$  H.

**[0089]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel Ic ist  $R^4$  Halogen oder niederes Alkyl, vorzugsweise Methyl oder F.

**[0090]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel Ic ist  $R^5$  Halogen oder H, vorzugsweise F.

**[0091]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel Ic ist  $R^{11}$  niederes Alkyl

oder H. Vorzugsweise ist R<sup>11</sup> Ethyl.

**[0092]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel Ic ist R<sup>12</sup> Methyl.

**[0093]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel Ic ist n 1 oder 2. Bevorzugter ist n 1.

**[0094]** Beispiele solcher Verbindungen umfassen:

[4-Amino-2-[4-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon (Beispiel 42);  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon (Beispiel 43);  
 [4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon (Beispiel 45);  
 [4-Amino-2-[4-(piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon (Beispiel 46);  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon (Beispiel 78);  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon (Beispiel 79);  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon (Beispiel 80);  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-4-fluor-phenyl)-methanon (Beispiel 81);  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon (Beispiel 82);  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon (Beispiel 83);  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon (Beispiel 84);  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon (Beispiel 85);  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methyl-phenyl)-methanon (Beispiel 86);  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methyl-phenyl)-methanon (Beispiel 87);  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 88);  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 89);  
 [4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 90);  
 [4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 91);  
 [4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 92);  
 [4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 93);  
 [4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure (Beispiel 94);  
 [4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon (Beispiel 96);  
 [4-Amino-2-[4-(piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon (Beispiel 97);  
 [4-Amino-2-[4-(piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon (Beispiel 98);  
 [4-Amino-2-[4-(piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon (Beispiel 99);  
 3-{4-[4-Amino-5-(3-fluor-benzoyl)-thiazol-2-ylamino]-phenoxy}-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester (Beispiel 116); und  
 [4-Amino-2-[4-(azetidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon (Beispiel 117).

**[0095]** Die Verbindungen, die hier offenbart werden und von Formel I oben umfasst sind, können Tautomerie oder strukturelle Isomerie zeigen. Es ist vorgesehen, dass die Erfindung jede tautomere oder strukturelle isomere Form dieser Verbindungen oder Gemische solcher Formen umfasst und nicht auf eine tautomere oder strukturelle isomere Form, die in der obigen Formel angegeben ist, begrenzt ist.

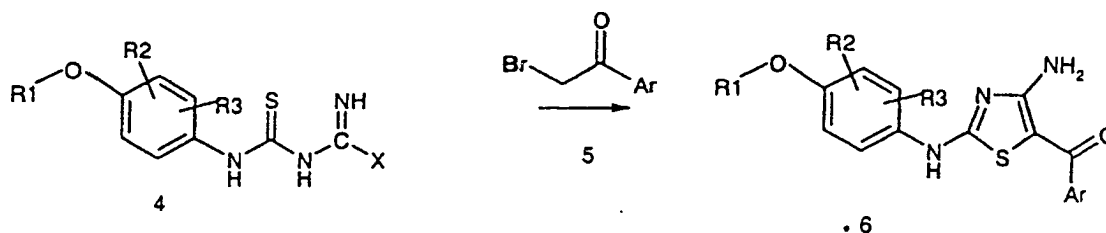
**[0096]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können durch jedes beliebige herkömmliche Mittel hergestellt werden. Geeignete Verfahren zum Synthetisieren dieser Verbindungen werden in den Beispielen be-

reitgestellt. Im Allgemeinen können Verbindungen der Formel I hergestellt werden entsprechend eines der unten beschriebenen Synthesewege.

#### A. Ringbildung

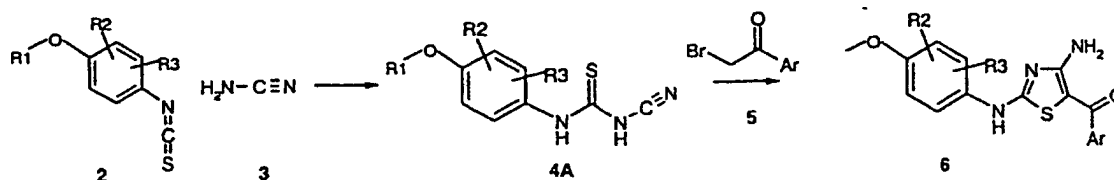
**[0097]** Verbindungen der Erfindung können hergestellt werden durch die Alkylierung und Cyclisierung einer Vielzahl von Thioharnstoffderivaten, wie in Schema I gezeigt, unter Verwendung von bekannten Reaktionen. Unter den Harnstoffderivaten, die verwendet werden können, sind Nitroamidinothioharnstoffe (Binu, R. et al. Org. Prep. Proced. Int. 1998, 30, 93–96); 1-[(Arylthiocarbamoyl)amino]-3,5-dimethylpyrazole (Jenardanan, G. C. et al. Synth. Commun. 1997, 27, 3457–3462); und N-(Aminoiminomethyl)-N'-phenylthioharnstoffe (Rajasekhara, K. N. et al. Synthesis 1986, 353–355).

Schema I



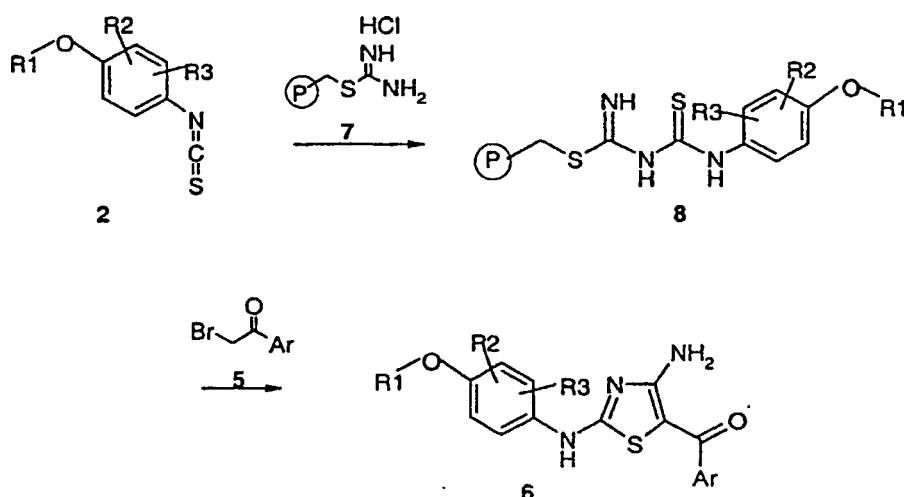
**[0098]** Ein anderes Thioharnstoffderivat, das zur Herstellung von Verbindungen der Erfindung durch Alkylierung und Cyclisierung verwendet werden kann, ist N-Cyanothioharnstoff (Gewald, K. et al. J. Prakt. Chem. 1967, 97–104). Zum Beispiel kann unter Befolgung von folgendem Schema IA ein N-Cyanothioharnstoff der Formel 4A umgesetzt werden mit einem Halogenmethylketon, wie etwa einem Brommethylketon der Formel 5, bei einer Temperatur zwischen etwa Raumtemperatur und etwa 65°C, um eine Verbindung der Formel 6 zu ergeben.

Schema IA



**[0099]** Alternativ werden die Verbindungen der Erfindung üblicherweise auch hergestellt durch Reaktion eines Harz-gebundenen substituierten (Aminothioxomethyl)carbamimidothiosäuremethylesters der Formel 8 mit einem Brommethylarylketon der Formel 5, wie in Schema II unten gezeigt.

Schema II



**[0100]** Das Harz-gebundene Thioharnstoffderivat der Formel 8 kann hergestellt werden durch ein beliebiges herkömmliches Verfahren, das dem Fachmann in der Technik der organischen Synthese bekannt ist. Zum Beispiel kann es auf übliche Art hergestellt werden durch die Reaktion eines Harz-gebundenen Thiouroniumsalzes der Formel 7 mit einem Isothiocyanat der Formel 2 in der Gegenwart einer Base, wie etwa tertiärem Amin (z.B. Triethylamin oder Diisopropylethylamin), in einem inerten Lösungsmittel, wie etwa einem polaren aprotischen Lösungsmittel (z.B. N,N-Dimethylformamid). Die Reaktion wird üblicherweise bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur durchgeführt. Das Harz-gebundene Thioharnstoffderivat der Formel 8 wird dann in das Produkt der Formel 6 übergeführt durch Behandlung mit einem Halogenmethylketon (z.B. einem Brommethylketon der Formel 5), in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie etwa einem polaren aprotischen Lösungsmittel (z.B. N,N-Dimethylformamid), bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur.

B. Trennen eines Gemisches von Stereoisomeren in die optisch reinen Stereoisomeren (wenn die Verbindung der Formel I chiral ist).

**[0101]** Die optionale Trennung von isomeren Strukturen der Formel I kann entsprechend bekannter Verfahren durchgeführt werden, wie etwa z.B. durch Aufspaltung oder chirale Hochdruckflüssigchromatographie (ebenefalls bekannt als chirale HPLC). Aufspaltungsverfahren sind gut bekannt und sind zusammengefasst in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions" (Jacques, J. et al. John Wiley and Sons, NY, 1981). Verfahren für chirale HPLC sind ebenfalls allgemein bekannt und sind zusammengefasst in "Separation of Enantiomers by Liquid Chromatographic Methods" (Pirkle, W. H. und Finn, J. in "Asymmetric Synthesis", Band 1, Morrison, J. D., Hrsg., Academic Press, Inc., NY 1983, Seiten 87–124).

C. Überführen einer Verbindung der Formel I, die einen basischen Stickstoff aufweist, in ein pharmazeutisch verträgliches Säurezugabesalz

**[0102]** Die optionale Umsetzung einer Verbindung der Formel I, die einen basischen Stickstoff aufweist, in ein pharmazeutisch verträgliches Säurezugabesalz kann durch herkömmliche Mittel bewirkt werden. Zum Beispiel kann die Verbindung behandelt werden mit einer anorganischen Säure, wie etwa z.B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure oder mit einer geeigneten organischen Säure, wie etwa Essigsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure oder dgl.

D. Überführen einer Verbindung der Formel I, die eine Carbonsäuregruppe aufweist in ein pharmazeutisch verträgliches Alkalimetallsalz

**[0103]** Die optionale Umsetzung einer Verbindung der Formel I, die eine Carbonsäuregruppe aufweist, in ein pharmazeutisch verträgliches Alkalimetallsalz kann durch herkömmliche Mittel bewirkt werden. Zum Beispiel kann die Verbindung behandelt werden mit einer anorganischen Base, wie etwa Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder dgl.

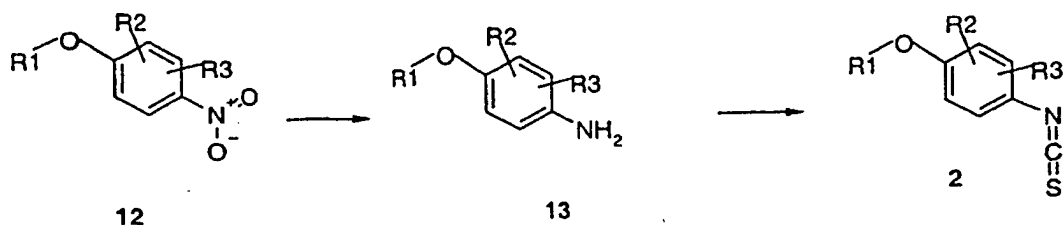
E. Überführen einer Verbindung der Formel I, die eine Carbonsäuregruppe aufweist in einen pharmazeutisch verträglichen Ester

**[0104]** Die optionale Umsetzung einer Verbindung der Formel I, die eine Carbonsäuregruppe aufweist, in einen pharmazeutisch verträglichen Ester kann durch herkömmliche Mittel bewirkt werden. Die Bedingungen zur Bildung des Esters werden von der Stabilität der anderen funktionellen Gruppen in dem Molekül unter den Reaktionsbedingungen abhängen. Wenn andere Reste bzw. Gruppen in dem Molekül stabil sind gegenüber sauren Bedingungen, kann der Ester herkömmlicherweise hergestellt werden durch Erhitzen in einer Lösung aus einer Mineralsäure (z.B. Schwefelsäure) in einem Alkohol. Andere Verfahren zum Herstellen von Estern, die geeignet sein können, falls das Molekül nicht stabil gegenüber sauren Bedingungen ist, umfassen das Behandeln der Verbindung mit einem Alkohol in der Gegenwart eines Kupplungsmittels und bei optionalem Vorliegen zusätzlicher Mittel, die die Reaktion beschleunigen können. Viele solche Kupplungsmittel sind dem Fachmann in der Technik der organischen Chemie bekannt. Zwei Beispiele sind Dicyclohexylcarbodiimid und Triphenylphosphin/Diethylazodicarboxylat. Im Falle, worin Dicyclohexylcarbodiimid als das Kupplungsmittel verwendet wird, wird die Reaktion herkömmlicherweise durch Behandeln der Säure mit dem Alkohol, Dicyclohexylcarbodiimid und beim optionalen Vorliegen einer katalytischen Menge (0 bis 10 Mol-%) N,N-Dimethylaminopyridin, in einem inerten Lösungsmittel, wie etwa halogeniertem Kohlenwasserstoff (z.B. Dichlormethan) bei einer Temperatur zwischen etwa 0°C und etwa Raumtemperatur, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur, durchgeführt. In dem Falle, worin Triphenylphosphin/Diethylazodicarboxylat als das Kupplungsmittel verwendet wird, wird die Reaktion üblicherweise durchgeführt durch Behandeln der Säure mit dem Alkohol, Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat, in einem inerten Lösungsmittel, wie etwa Ether (z.B. Tetrahydrofuran) oder einem

aromatischen Kohlenwasserstoff (z.B. Benzol), bei einer Temperatur zwischen etwa 0°C und etwa Raumtemperatur, vorzugsweise bei etwa 0°C.

**[0105]** Die Zwischenstufen, Isothiocyanatzwischenstufen der Formel 2, die verwendet werden, um Verbindungen der Erfindung herzustellen, können durch jedes beliebige herkömmliche Mittel hergestellt werden. Zum Beispiel können sie hergestellt werden über die Route, die in Schema III, unten, gezeigt ist.

Schema III

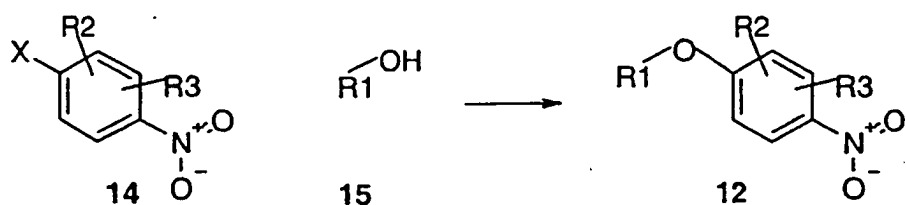


**[0106]** Die Nitrogruppe in einer Verbindung der Formel 12 kann reduziert werden, um ein Anilin der Formel 13 zu ergeben, unter Verwendung mehrerer Verfahren, die dem Fachmann in der Technik bekannt sind. Diese Verfahren umfassen (1) die Behandlung der Nitroverbindung der Formel 12 mit Eisen/Essigsäure, mit Zinn-(II)-Chlorid/Chlorwasserstoffsäure oder mit Zink- und Ammoniumchlorid; und (2) Hydrierung in der Gegenwart eines Edelmetallkatalysators, wie etwa Palladium auf Kohlenstoff.

**[0107]** Die Isothiocyanate der Formel 2 können hergestellt werden aus Anilinen der Formel 13, unter Verwendung eines beliebigen aus einer Vielzahl von Reagenzien, von welchen dem Fachmann in der Technik der organischen Synthese bekannt ist, dass sie geeignet sind für die Überführung eines Anilins der Formel 13 in ein Isothiocyanat der Formel 2. Unter diesen Reagenzien sind Kohlenstoffdisulfid, Thiosphosgen, 1,1'-Thiocarbonylbis(2-pyridon) und Thiocarbonyldiimidazol. Die Reaktion kann durchgeführt werden durch Behandeln eines Anilins der Formel 13 mit einem Thiocarbonyldiimidazol in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie etwa einem polaren aprotischen Lösungsmittel (z.B. N,N-Dimethylformamid), bei einer Temperatur zwischen etwa -20°C und etwa 0°C, vorzugsweise bei etwa -15°C.

**[0108]** Nitroverbindungen der Formel 12 können hergestellt werden durch eine Vielzahl von Verfahren, die im Bereich der organischen Synthese bekannt sind. Zum Beispiel können sie hergestellt werden durch nukleophile Substitution eines Nitrobenzolderivats, das eine Austrittsgruppe an der Position para zur Nitrogruppe aufweist, gemäß Schema IV, unten:

Schema IV



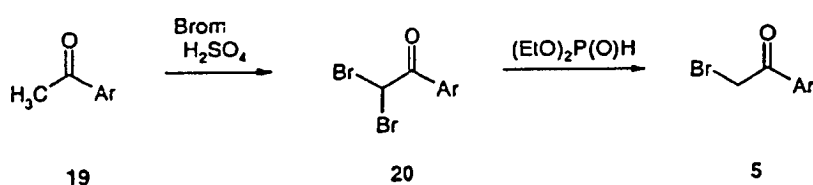
**[0109]** Die nukleophile Substitutionsreaktion zwischen einem Alkohol der Formel 15 und einem Nitrobenzol der Formel 14 (worin X eine Austrittsgruppe ist), um das substituierte Produkt der Formel 12 zu ergeben, kann herkömmlicherweise durchgeführt werden durch Erhitzen dieser Materialien zusammen mit einer geeigneten Base, bei einer Temperatur zwischen 50°C und etwa 100°C, vorzugsweise bei etwa 80°C, wobei optional ein inertes Lösungsmittel, wie etwa Acetonitril (Schema IV) vorliegt. Geeignete Austrittsgruppen der Formel X umfassen Chlorid und Fluorid. Beispielsweise und ohne darauf begrenzt zu sein, sind die folgenden Verbindungen der Formel 14 kommerziell von den angegebenen Zulieferern erhältlich:

	Zulieferer
	Aldrich
	Aldrich
	Aldrich
	Lancaster Synthesis
	Aldrich

Brommethylketonzwischenstufen 5, die verwendet werden, um Verbindungen der Erfindung herzustellen, sind kommerziell erhältlich oder können hergestellt werden unter Verwendung eines aus einer Vielzahl von Verfahren, die dem Fachmann in der Technik der organischen Synthese bekannt sind, z.B.: Friedel-Crafts-Reaktion eines Arens mit Bromacetylchlorid oder Bromacetylchlorid; Oxidation eines 2-Brom-1-phenethylalkohols; Reaktion eines Diazomethylketons mit HBr; Reduktion eines Dibrommethylketons (siehe Schema V unten); oder Reaktion eines Methylketons mit einem Bromierungsmittel (siehe Schema VI), wie etwa Brom, Kupfer-(II)-Bromid, Tetrabutylammoniumtribromid oder 5,5-Dibrombarbitursäure.

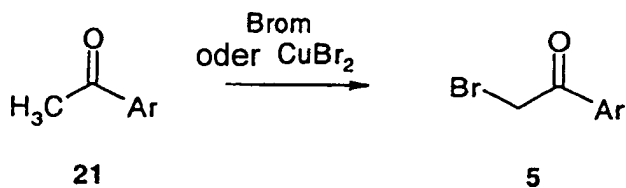
**[0110]** Gemäß dem Verfahren von Diwu et al. (Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4987–4990) können Methylketone der Formel 19 in die entsprechenden Dibrommethylketone der Formel 20 übergeführt werden durch Behandlung mit Brom in reiner Schwefelsäure. Die Dibrommethylketone der Formel 20 können dann in die gewünschten Brommethylketone der Formel 5 übergeführt werden durch Reduktion mit Diethylphosphit.

Schema V



**[0111]** Brommethylketone der Formel 5 können ebenfalls direkt hergestellt werden aus Methylketonen der Formel 19, unter Verwendung einer Vielzahl von Reagenzien, die dem Fachmann in der Technik der organischen Synthese bekannt sind, wie etwa diejenigen, die oben genannt sind. Zum Beispiel kann die Reaktion herkömmlicherweise durchgeführt werden durch Behandeln des Methylketons der Formel 19 mit Brom in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie etwa halogeniertem Kohlenwasserstoff (z.B. Kohlenstofftetrachlorid), beim optionalen Vorliegen anderer Agenzien, die die Reaktion erleichtern, wie etwa eines Brönsted- oder Lewis-Säurekatalysators (z.B. Aluminiumchlorid oder Essigsäure). Die optimale Reaktionstemperatur hängt davon ab, ob ein Katalysator verwendet wird oder nicht. In dem Falle, worin Aluminiumchlorid verwendet wird, wird die Reaktion herkömmlicherweise bei etwa 0°C durchgeführt. In den Fällen, worin Essigsäure zugegeben wird, oder worin kein Katalysator verwendet wird, wird die Reaktion üblicherweise bei einer Temperatur zwischen etwa Raumtemperatur und etwa 80°C, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur, durchgeführt. Alternativ kann ein Methylketon der Formel 19 in ein Brommethylketon der Formel 5 übergeführt werden, durch Behandeln mit Kupfer-(II)-Bromid in einem geeigneten nicht-reaktivem Lösungsmittel, wie etwa Ethylacetat, vorzugsweise unter Rückflusstemperatur.

## Schema VI



**[0112]** In einer alternativen Ausführungsform ist die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen gerichtet, die mindestens eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder einen pharmazeutisch verträglichen Ester davon umfassen.

**[0113]** Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen können oral, z.B. in der Form von Tabletten, beschichteten Tabletten, Dragees, harten oder weichen Gelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen verabreicht werden. Sie können ebenfalls rektal verabreicht werden, z.B. in der Form von Suppositorien, oder parenteral, z.B. in der Form von Injektionslösungen.

**[0114]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die Verbindungen der Formel I umfassen, und/oder die Salze oder die Ester davon, können auf eine in der Technik bekannte Art hergestellt werden, z.B. durch herkömmliche Misch-, Einkapselungs-, Lösungs-, Granulier-, Emulgier-, Einfang-, Drageeherstellungs- oder Lyophilisierungsverfahren. Diese pharmazeutischen Präparationen können mit therapeutisch inerten, anorganischen oder organischen Trägern formuliert werden. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder ihre Salze, können als solche Träger für Tabletten, beschichtete Tabletten, Dragees und harte Gelatinekapseln verwendet werden. Geeignete Träger für weiche Gelatinekapseln umfassen Pflanzenöle, Wachse und Fette. In Abhängigkeit von der Natur der wirksamen bzw. aktiven Substanz sind im Allgemeinen im Fall von Gelatinekapseln keine Träger erforderlich. Geeignete Träger für die Herstellung von Lösungen und Sirup sind Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker und Glucose. Geeignete Träger zur Injektion sind Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin, Pflanzenöle, Phospholipide und oberflächenaktive Mittel. Geeignete Träger für Suppositorien sind natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette und halbflüssige Polyole.

**[0115]** Die pharmazeutischen Präparationen können auch Konservierungsmittel, Solubilisierungsmittel, Stabilisierungsmittel, Benetzungsmittel, Emulgiermittel, Süßungsmittel, Färbemittel, Aromamittel, Salze zum Verändern des osmotischen Drucks, Puffer, Beschichtungsmittel oder Antioxidationsmittel enthalten. Sie können auch andere therapeutisch wertvolle Substanzen, einschließlich zusätzliche wirksame Bestandteile, die von denjenigen der Formel I verschieden sind, enthalten.

**[0116]** Wie oben angegeben, sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung geeignet bei der Behandlung oder Bekämpfung von Störungen der Zellproliferation, im Besonderen bei onkologischen Störungen. Diese Verbindungen und Formulierungen, die die Verbindungen enthalten, sind besonders geeignet zur Behandlung oder Bekämpfung fester Tumore, wie etwa z.B. Brust-, Kolon-, Lungen- und Prostata Tumore.

**[0117]** Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß dieser Erfindung bedeutet eine Menge der Verbindung, die wirkungsvoll ist zum Verhindern, Lindern oder Verbessern von Symptomen einer Erkrankung oder zur Verlängerung der Lebenszeit eines Individuums, das behandelt wird. Die Bestimmung einer therapeutisch wirksamen Menge ist im Bereich des Fachwissens in der Technik.

**[0118]** Die therapeutisch wirksame Menge oder Dosis einer Verbindung gemäß dieser Erfindung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und kann auf eine Art bestimmt werden, die in der Technik bekannt ist. Eine solche Dosis wird eingestellt auf die individuellen Anforderungen in jedem speziellen Fall, einschließlich unter Beachtung der spezifischen Verbindung(en), die verabreicht wird (werden), des Verabreichungswegs, des zu behandelnden Zustands, als auch des zu behandelnden Patienten. Im Allgemeinen sollte im Falle oraler oder parenteraler Verabreichung an erwachsene Menschen mit einem Körpergewicht von ungefähr 70 kg eine tägliche Dosis von etwa 10 mg bis etwa 10.000 mg, vorzugsweise von etwa 200 mg bis etwa 1000 mg geeignet sein, wenngleich die obere Grenze bei Indikation überschritten werden kann. Die tägliche Dosis kann als eine Einzeldosis oder in Teildosen verabreicht werden, oder kann bei parenteraler Verabreichung als kontinuierliche Infusion gegeben werden.

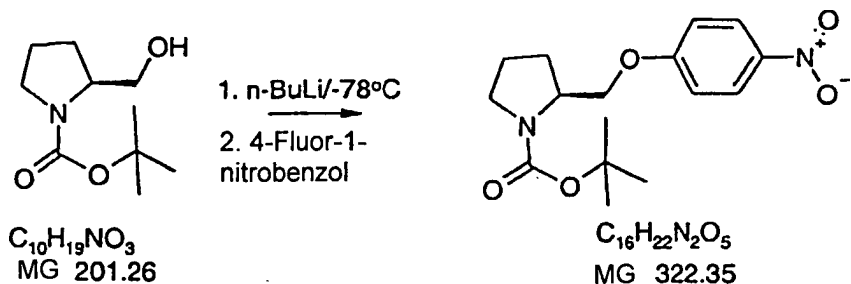
## Beispiele

**[0119]** Die folgenden Beispiele zeigen bevorzugte Verfahren zum Synthetisieren der Verbindungen und Formulierungen der vorliegenden Erfindung

## Beispiel 1

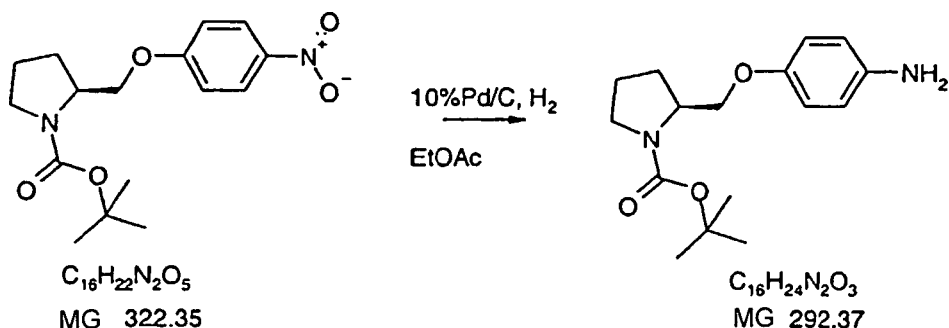
## (S)-2-(4-Isothiocyanatphenoxy-methyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester

## A. (S)-2-(4-Nitro-phenoxy-methyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester



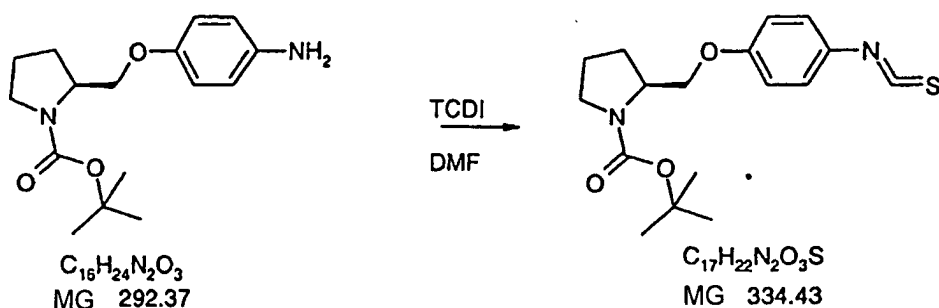
**[0120]** Zu einer gerührten Lösung von (S)-2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (Aldrich, 2,01 g, 10 mmol) in Tetrahydrofuran (15 ml) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  n-BuLi (2,5 M in Hexanen, 11 mmol, 4,4 ml) tropfenweise zugegeben. Nach der Zugabe wurde 4-Fluornitrobenzol (1,41 g, 10 mmol) zugegeben und die Lösung wurde schrittweise auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 Stunden gerührt. Die Lösung wurde in Wasser gegossen und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und konzentriert, um das Rohmaterial zu ergeben, welches chromatographiert (20% Ethylacetat/Hexane) wurde, um ein blass-gelbes Öl zu ergeben. 1,34 g.

## B. (S)-2-(4-Amino-phenoxy-methyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester



**[0121]** (S)-2-(4-Nitro-phenoxy-methyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester, der oben erhalten wurde (1,34 g, 4,16 mmol) wurde in Ethylacetat (50 ml) gelöst. Palladium auf Kohlenstoff (10%, 250 mg) wurde zugegeben und das Gemisch wurde unter 50 psi für 2 Stunden hydriert. Das Gemisch wurde filtriert und das Lösungsmittel wurde entfernt, um das Amin als ein Feststoff zu ergeben. 1,20 g, 98%. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 293$ .

## C. (S)-2-(4-Isothiocyanatphenoxy-methyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester

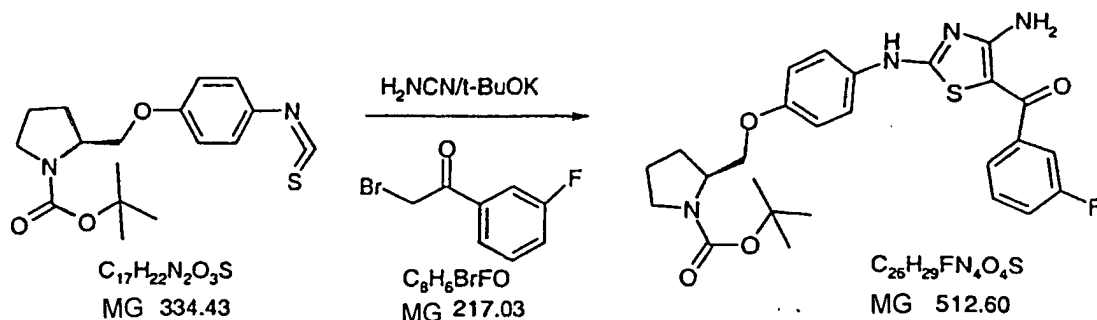




**[0122]** Das Amin (1,28 g, 4,38 mmol) wurde in N,N-Dimethylformamid (7 ml) gelöst und 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (TCDI, Aldrich, 904 mg, 90%, 4,57 mmol) wurde zugegeben und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Dann wurde das Gemisch in Wasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und konzentriert, um das Produkt zu ergeben. 1,20 g, 82%. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 335$ .

## Beispiel 2

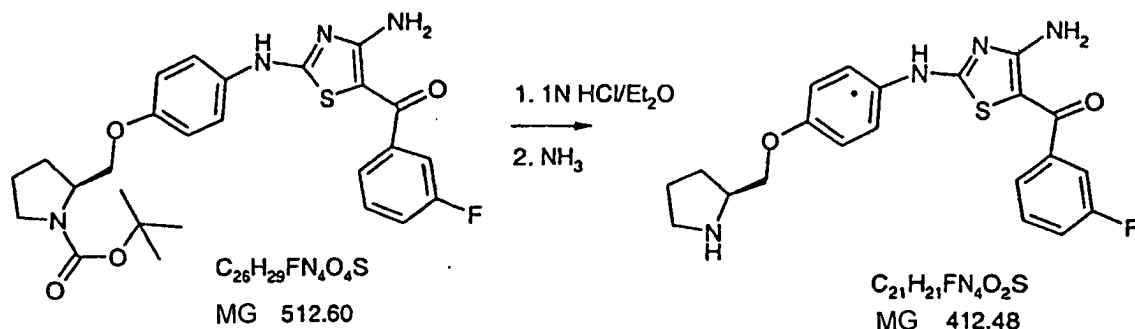
(S)-2-[4-[4-Amino-5-(3-fluorbenzoyl)-thiazol-2-ylamino]-phenoxy-methyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester



**[0123]** Cyanamid (46,2 mg, 1,1 mmol) wurde in Acetonitril (5 ml) suspendiert. Zu der gerührten Suspension wurde Kalium-tert-butoxid (123 mg, 1,1 mmol) in 2 ml tert-Butanol zugegeben, gefolgt von Isothiocyanat (Beispiel 1, 334 mg, 1 mmol). Das Gemisch wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, gefolgt von der Zugabe von 2-Brom-1-(3-fluorphenyl)-ethanon (TCl, 261 mg, 1 mmol). Nach dem Rühren für 2 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Gemisch in Wasser gegossen und das neue Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und konzentriert, um das gewünschte Produkt als einen gelben Feststoff, 510 mg, 99% zu ergeben. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 513$ .

## Beispiel 3

[4-Amino-2-[4-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-phenylamino]-thiazol-5-yl)-(3-fluorphenyl)-methanon

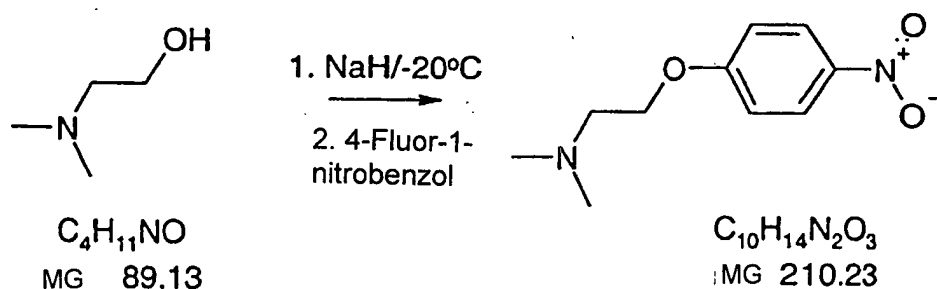


**[0124]** (S)-2-[4-[4-Amino-5-(3-fluorbenzoyl)-thiazol-2-ylamino]-phenoxy-methyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (Beispiel 2, 200 mg, 0,39 mmol) wurde in 1 N HCL in Diethylether suspendiert und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der Feststoff wurde filtriert und durch eine C18-Säule geführt, unter Eluieren mit wässrigem Ammoniak in Acetonitril. Das Gemisch wurde konzentriert und der Feststoff wurde filtriert und getrocknet, um einen gelben Feststoff zu ergeben. 120 mg, 75%. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 413$ .

## Beispiel 4

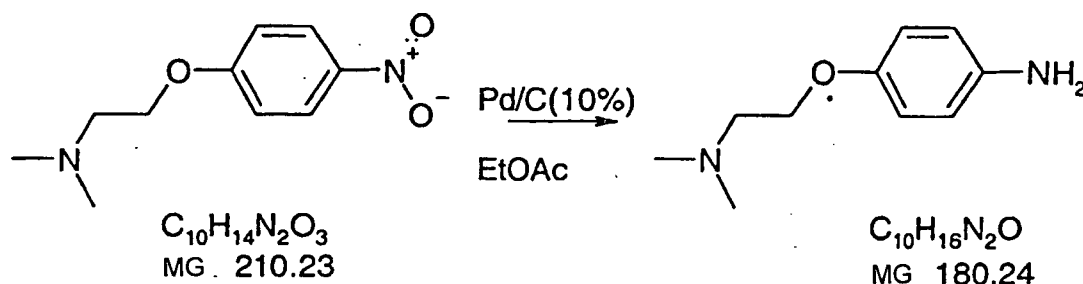
## [2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-dimethylamin

## A. Dimethyl-[2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-amin



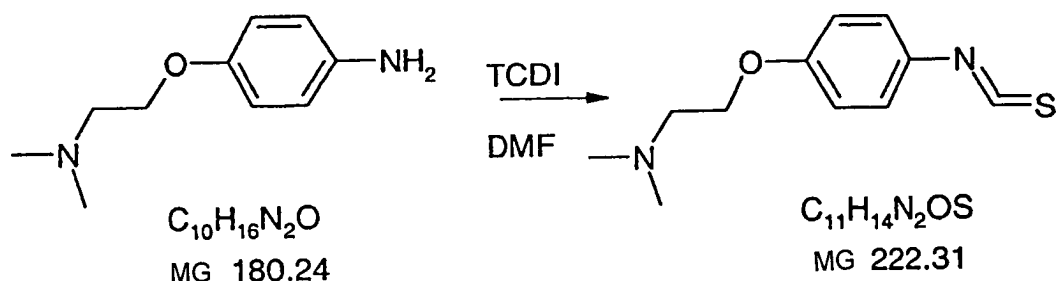
[0125] Natriumhydrid (60% in Öl, 1,04 g, 26 mmol) wurde in einem Rundkolben angeordnet und mit Hexanen gewaschen und dann wurde in Tetrahydrofuran suspendiert und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von 2-Dimethylaminoethanol (Aldrich, 1,78 g, 20 mmol) in Tetrahydrofuran wurde zugegeben und die Suspension wurde bei 0°C für 30 Minuten und bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Dann wurde die Suspension auf -20°C gekühlt und eine Lösung von 4-Fluornitrobenzol (Aldrich, 3,95 g, 28 mmol) in Tetrahydrofuran wurde zugegeben. Das Gemisch wurde für 2 Stunden bei schrittweiser Erhöhung der Temperatur um etwa 5°C gerührt. Die Reaktion wurde gequencht durch die Zugabe von 1 N HCl und das Gemisch wurde mit Ether gewaschen und mit 1 N NaOH basisch eingestellt und mit Diethylether extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und konzentriert, um ein hellgelbes Öl zu ergeben. 2,8 g, 66%. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 211$ .

## B. 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenylamin



[0126] Die Nitroverbindung (2,80 g) wurde in Ethanol (40 ml) gelöst und Palladium auf Kohlenstoff (10%, 100 mg) wurde zugegeben und das Gemisch wurde unter 20 psi für 1 Stunde hydriert. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde konzentriert, um ein braunes Öl zu ergeben. 2,36 g, 98%.

## C. [2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-dimethylamin

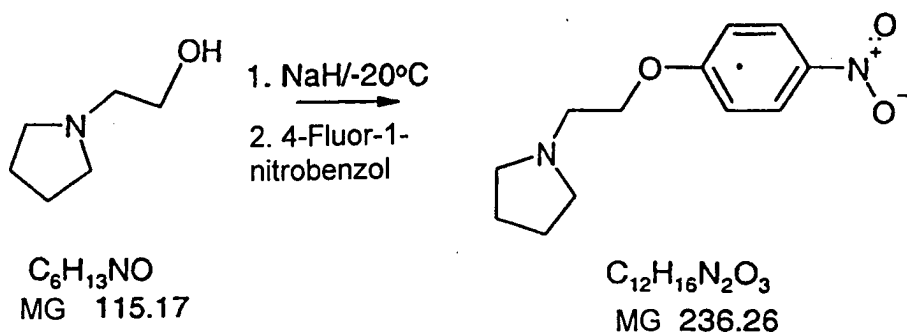


[0127] Das braune Öl in N,N-Dimethylformamid (5 ml) wurde zu einer gerührten Lösung von TCDI (2,72 g, 90%, 13,74 mmol) in N,N-Dimethylformamid (5 ml) bei -15°C gegeben und das Gemisch wurde für 30 Minuten bei dieser Temperatur und dann bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser gequencht und das feste Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt und in Ethylacetat gelöst. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Lösungen wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Entfernung des Lösungsmittels auf einem Rotationsverdampfer ergab ein blass-braunes Öl. 2,8 g, 96%. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 223$ .

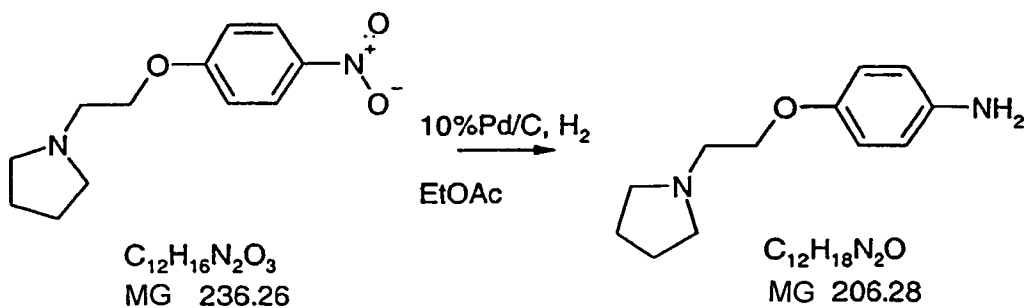
## Beispiel 5

## 1-[2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

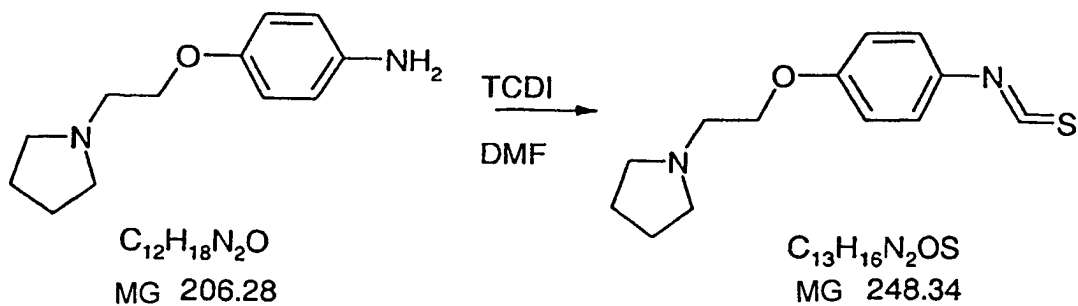
## A. 1-[2-(4-Nitrophenoxy)-ethyl]-pyrrolidin



## B. 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamin



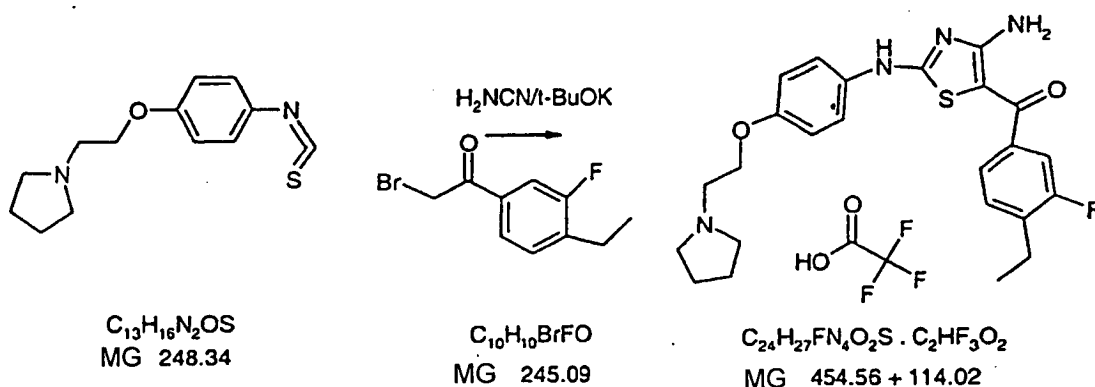
## C. 1-[2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-pyrrolidin



[0128] Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2-Pyrrolidin-1-yl-ethanol (Aldrich) durch das Verfahren, das in Beispiel 4 beschrieben ist. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 249$ .

## Beispiel 6

[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-ethyl-3-fluorphenyl)-methanon; Verbindung mit Trifluoressigsäure

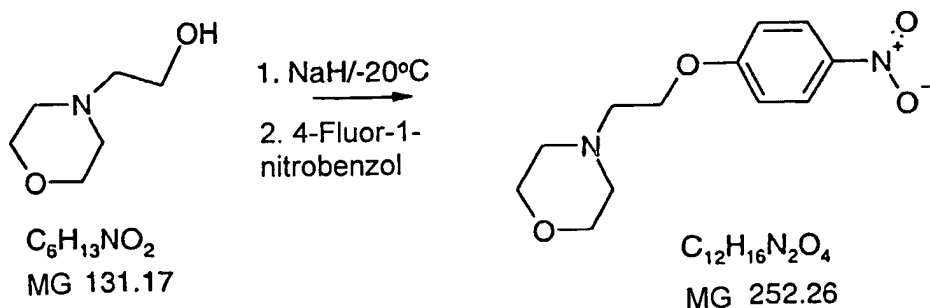


[0129] Die angegebene Verbindung wurde aus der Verbindung von Beispiel 5 und 2-Brom-1-(4-ethyl-3-fluorphenyl)-ethanon (Beispiel 17) durch das in Beispiel 2 beschriebene Verfahren hergestellt. Reinigung durch reverse Phase-HPLC ergab das Trifluoressigsäuresalz. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 455$ .

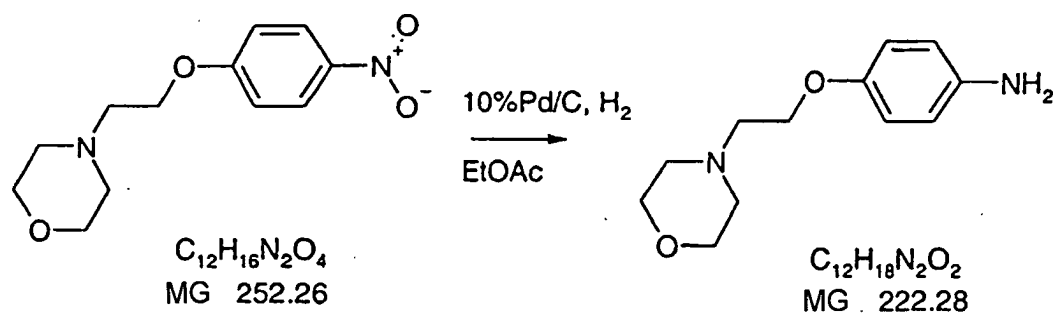
## Beispiel 7

4-[2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-morpholin

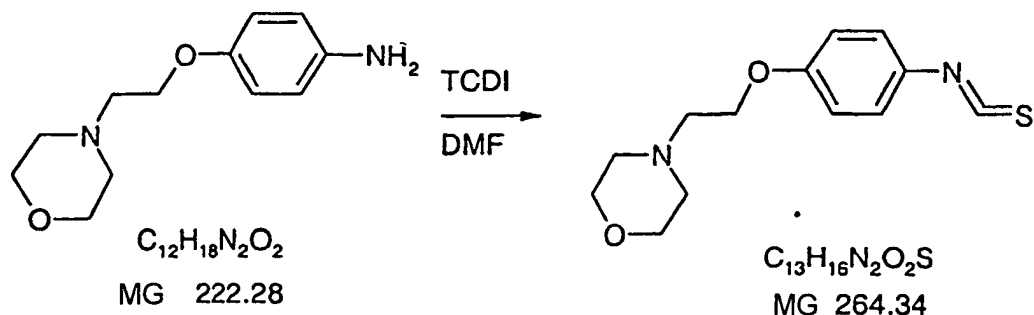
A. 4-[2-(4-Nitrophenoxy)-ethyl]-morpholin



B. 4-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamin



## C. 4-[2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-morpholin

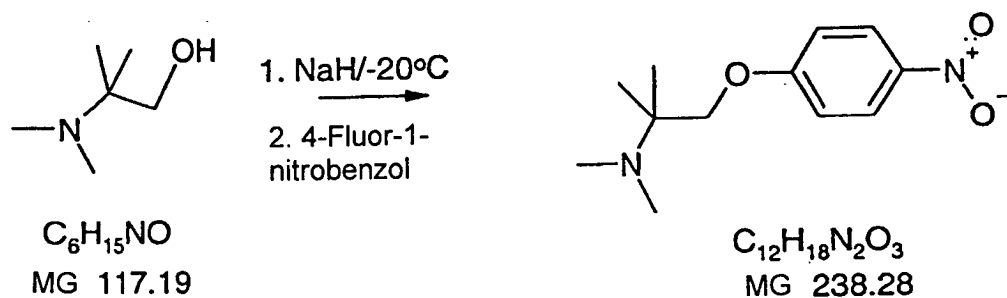


**[0130]** Diese Verbindung wurde aus 2-Morpholin-4-yl-ethanol (Aldrich) durch das in Beispiel 4 beschriebene Verfahren hergestellt. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 265$ .

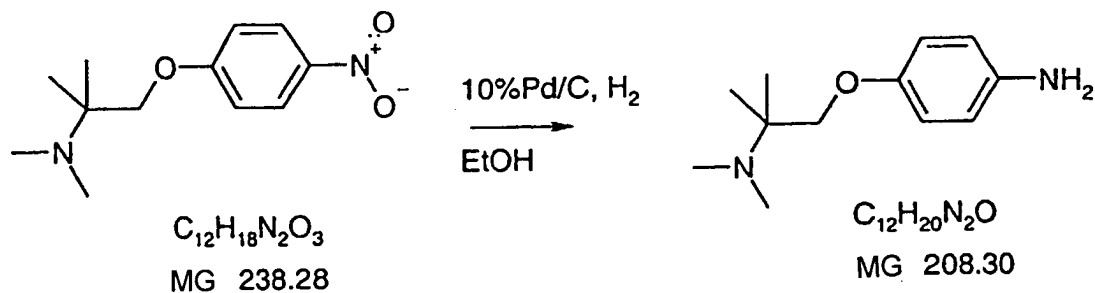
## Beispiel 8

## [2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-1,1-dimethylethyl]dimethylamin

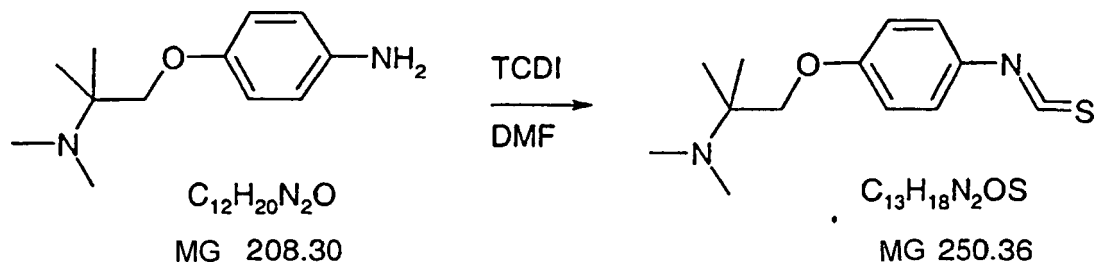
## A. [1,1,-Dimethyl-2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-dimethylamin



## B. 4-(2-Dimethylamino-2-methylpropoxy)-phenylamin



## C. [2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-1,1-dimethylethyl]dimethylamin

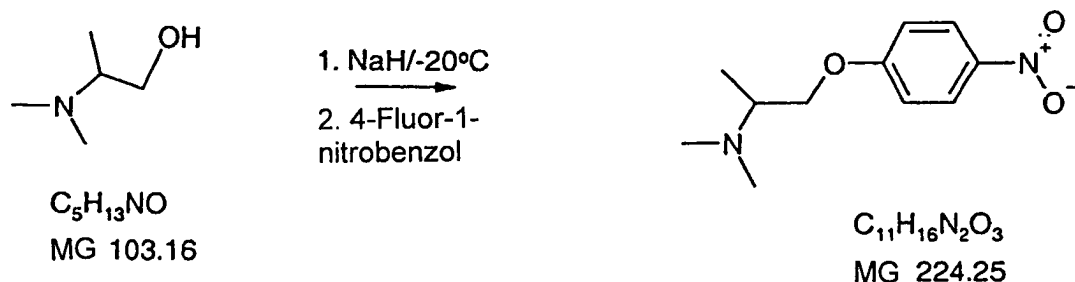


**[0131]** Diese Verbindung wurde aus 2-Dimethylamino-2-methylpropan-1-ol (TCl) durch das in Beispiel 4 beschriebene Verfahren hergestellt. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 251$ .

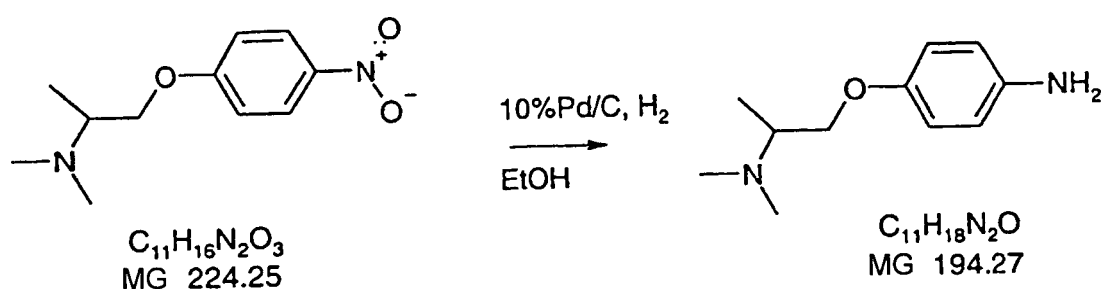
## Beispiel 9

[2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-1-methylethyl]-dimethylamin

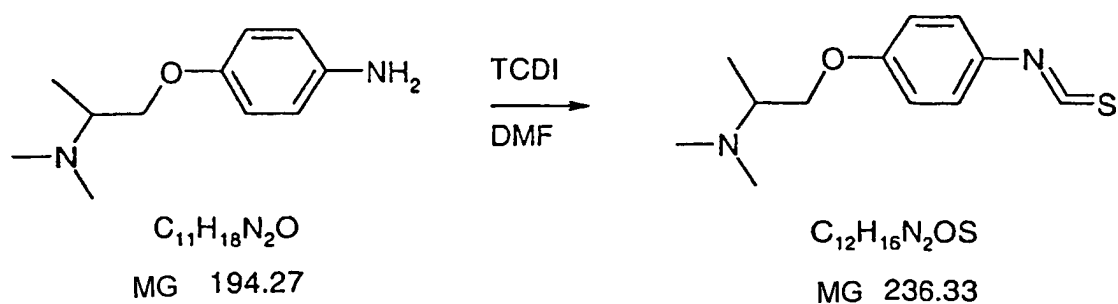
A. Dimethyl-[1-methyl-2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-amin



B. 4-(2-Dimethylaminopropoxy)-phenylamin



C. [2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-1-methylethyl]-dimethylamin

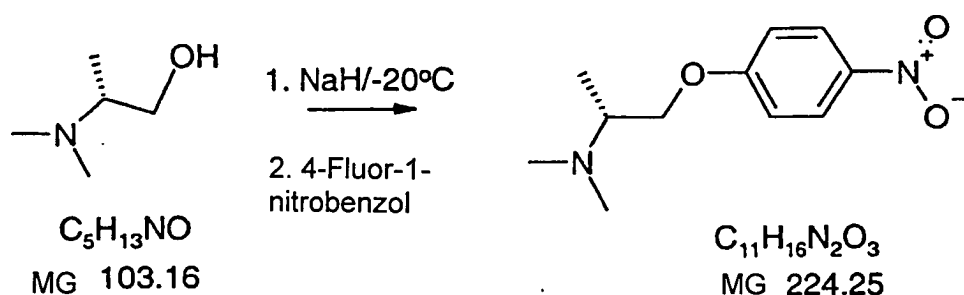


**[0132]** Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2-Dimethylaminopropan-1-ol (hergestellt durch das Verfahren von Bhattacharyya, Synthetic Commun. 25 (14), 2061, 1995) durch das in Beispiel 4 beschriebene Verfahren. MS (ES)  $MH^+ = 237$ .

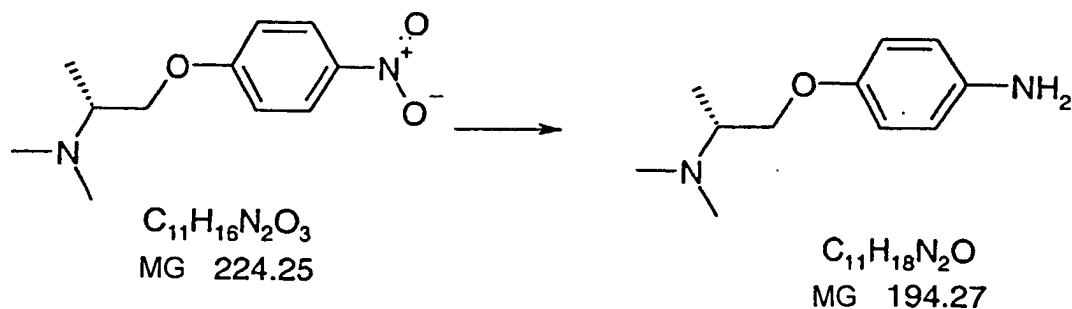
## Beispiel 10

(R)-[2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-1-methylethyl]-dimethylamin

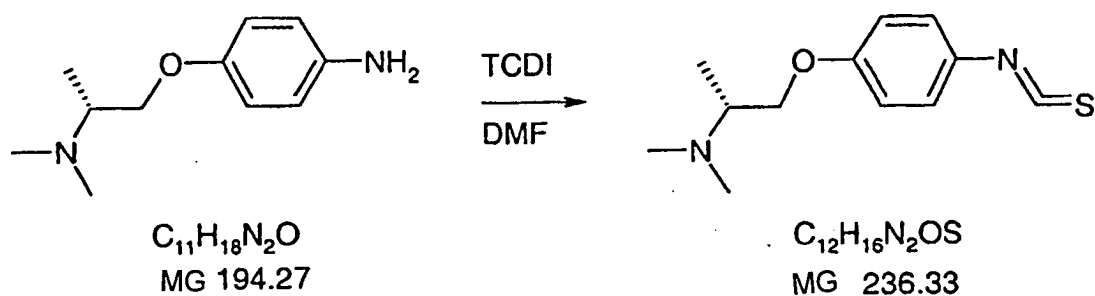
A. (R)-Dimethyl-[1-methyl-2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-amin



## B. (R)-4-(2-Dimethylaminopropoxy)-phenylamin



## C. (R)-[2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-1-methylethyl]-dimethylamin

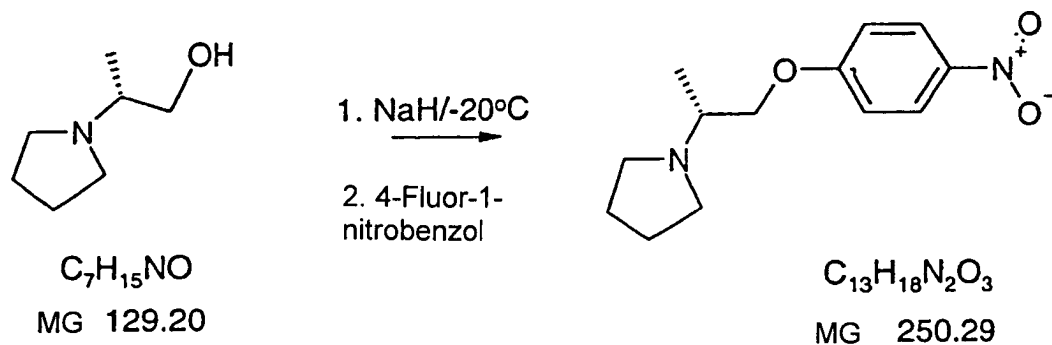


[0133] Die angegebene Verbindung wurde aus (R)-2-Dimethylaminopropan-1-ol (hergestellt durch das Verfahren von Bhattacharyya, Synthetic Commun. 25 (14), 2061, 1995) durch das in Beispiel 4 beschriebene Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 237$ .

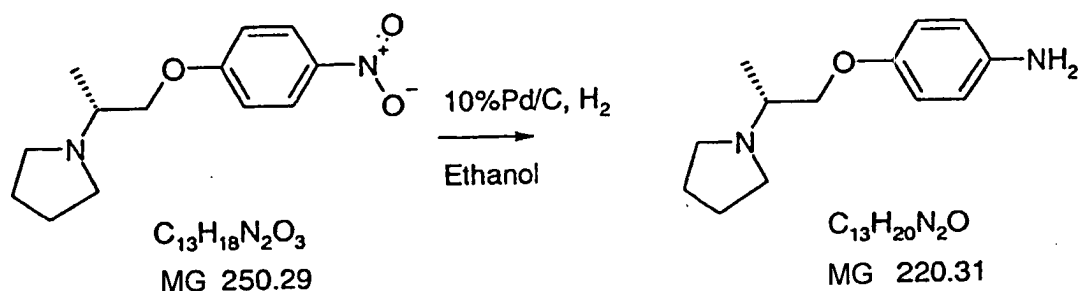
## Beispiel 11

## (R)-1-[2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-1-methylethyl]-pyrrolidin

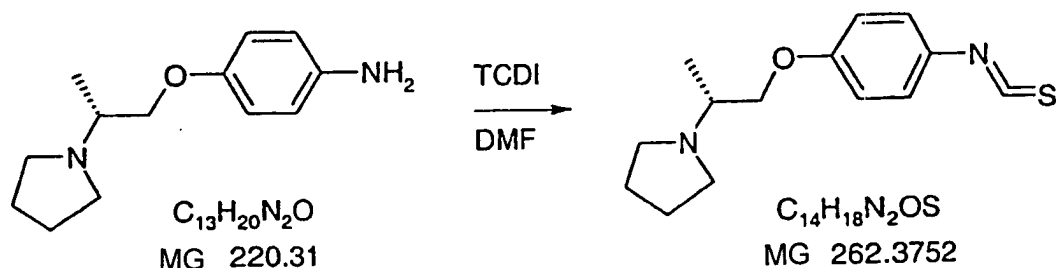
## A. (R)-1-[1-Methyl-2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-pyrrolidin



## B. (R)-4-(2-Pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylamin



## C. (R)-1-[2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-1-methylethyl]-pyrrolidin

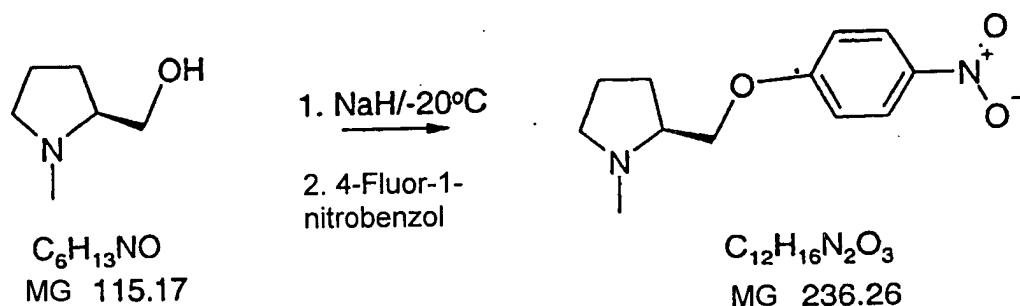


**[0134]** Die angegebene Verbindung wurde aus (R)-2-Pyrrolidin-1-yl-propan-1-ol (hergestellt durch das Verfahren von Bhattacharyya, Synthetic Commun. 25 (14), 2061, 1995) durch das in Beispiel 4 beschriebene Verfahren hergestellt. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 263$ .

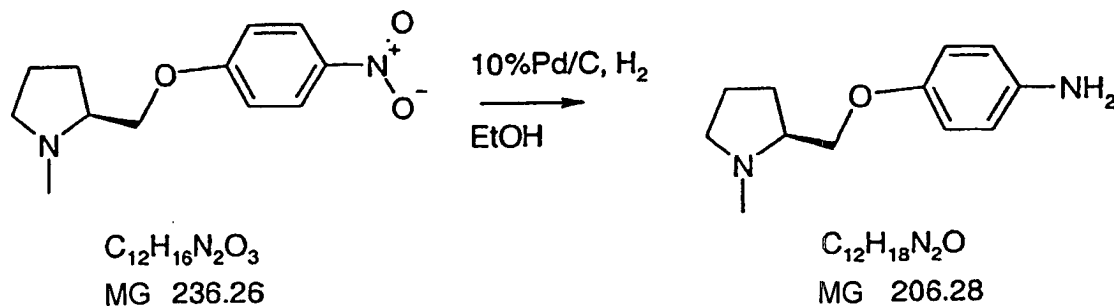
## Beispiel 12

## (S)-2-(4-Isothiocyanatphenoxy-methyl)-1-methyl-pyrrolidin

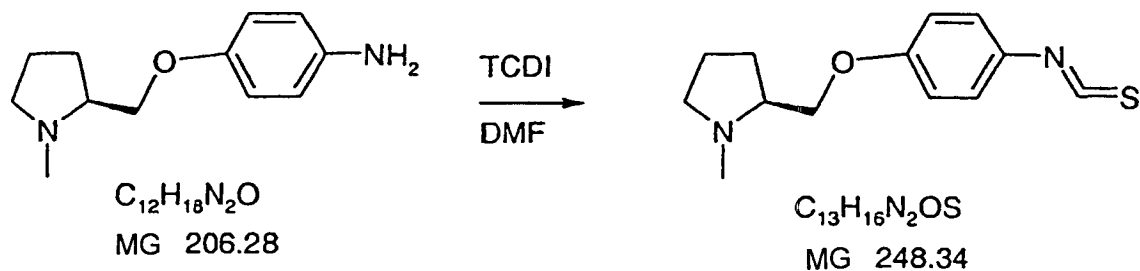
## A. (S)-1-Methyl-2-(4-nitrophenoxy-methyl)-pyrrolidin



## B. (S)-4-(1-Methylpyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenylamin



## C. (S)-2-(4-Isothiocyanatphenoxy-methyl)-1-methylpyrrolidin



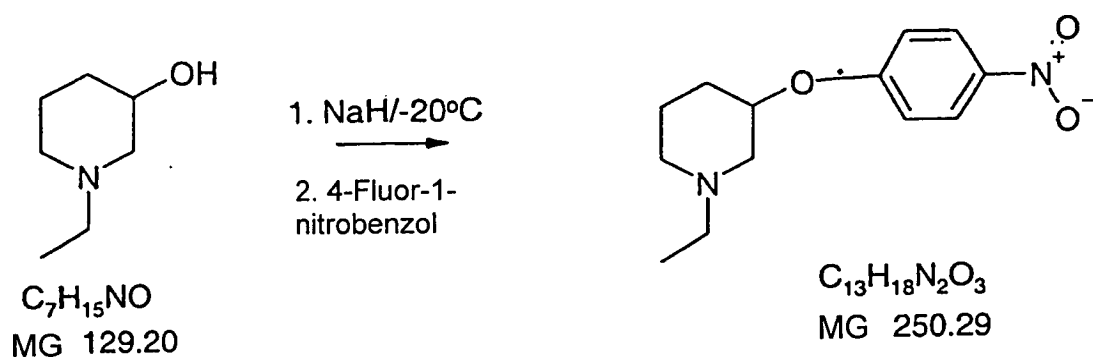
**[0135]** Die angegebene Verbindung wurde aus (S)-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)-methanol (Aldrich) durch das in Beispiel 4 beschriebene Verfahren hergestellt. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 249$ .



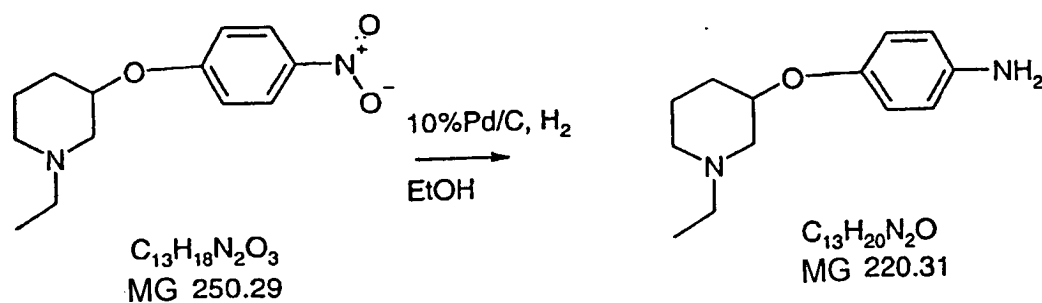
## Beispiel 13

## 1-Ethyl-3-(4-isothiocyanatphenoxy)-piperidin

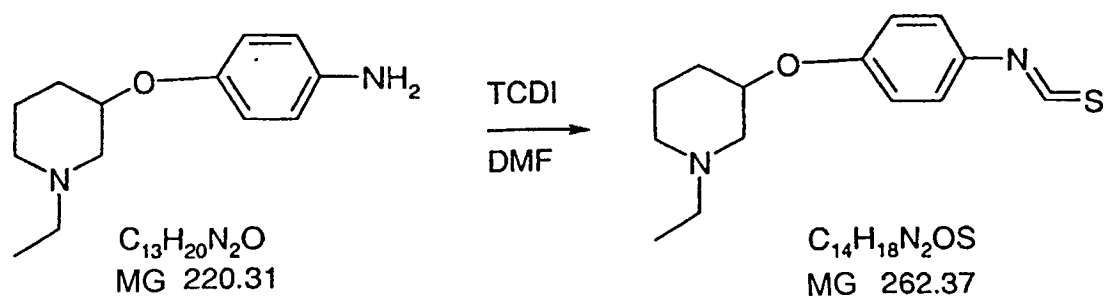
## A. 1-Ethyl-3-(4-nitrophenoxy)-piperidin



## B. 4-(1-Ethylpiperidin-3-yloxy)-phenylamin



## C. 1-Ethyl-3-(4-isothiocyanatphenoxy)-piperidin

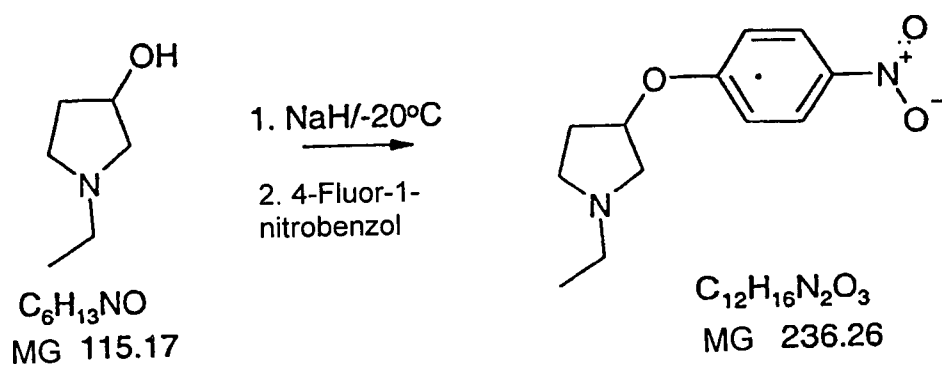


**[0136]** Die angegebene Verbindung wurde aus 1-Ethylpiperidin-3-ol (Aldrich) durch das in Beispiel 4 beschriebene Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 263$ .

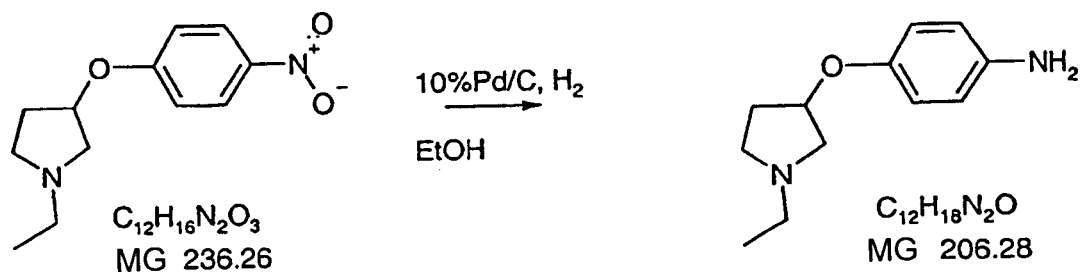
## Beispiel 14

## 1-Ethyl-3-(4-isothiocyanatphenoxy)-pyrrolidin

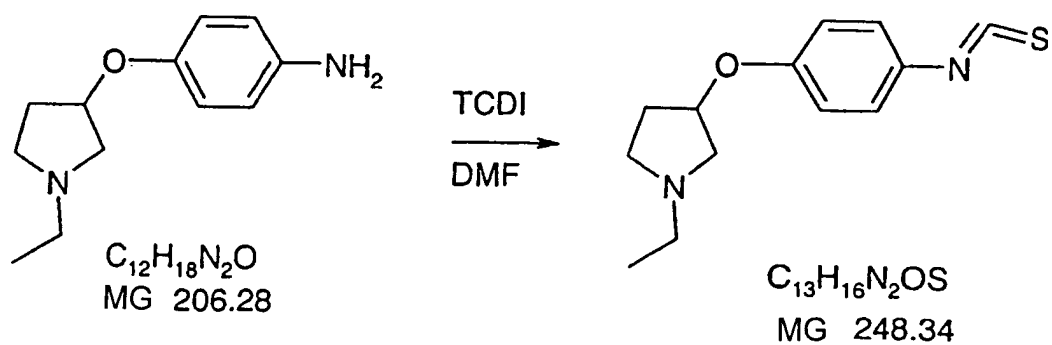
## A. 1-Ethyl-3-(4-nitrophenoxy)-pyrrolidin



## B. 4-(1-Ethylpyrrolidin-3-yl-oxy)-phenylamin



## C. 1-Ethyl-3-(4-isothiocyanatphenoxy)-pyrrolidin

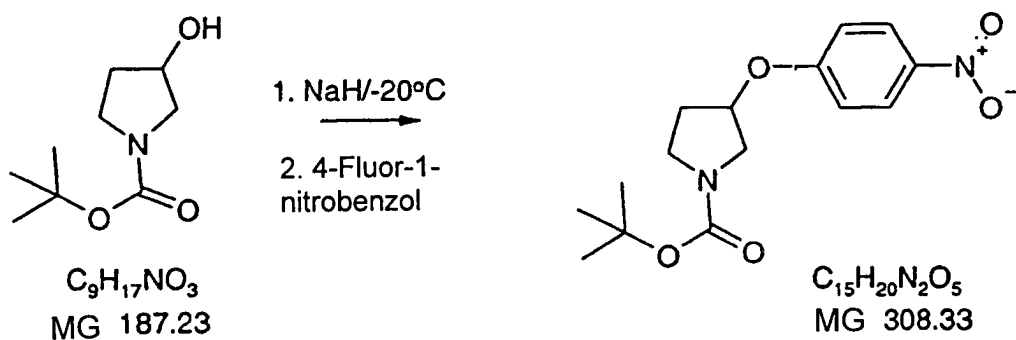


[0137] Die angegebene Verbindung wurde aus 1-Ethylpyrrolidin-3-ol (Aldrich) durch das in Beispiel 4 beschriebene Verfahren hergestellt. MS (ES) MH<sup>+</sup> = 249.

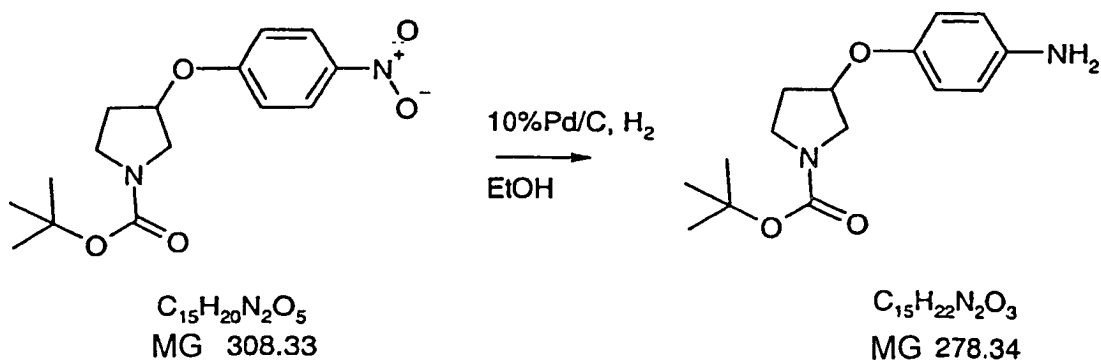
## Beispiel 15

## 3-(4-Isothiocyanatphenoxy)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester

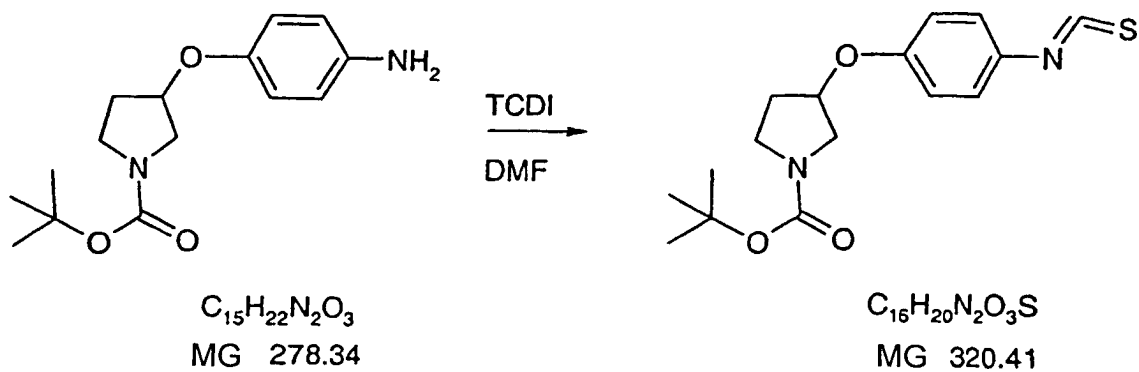
## A. 3-(4-Nitrophenoxy)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester



## B. 3-(4-Aminophenoxy)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester



## C. 3-(4-Isothiocyanatphenoxy)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester

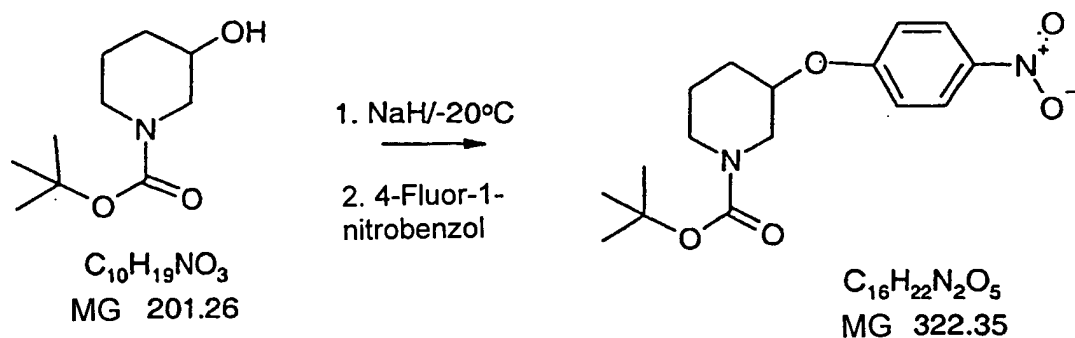


[0138] Die angegebene Verbindung wurde aus 3-Hydroxypyrrolidin-1-carbonsäure-tert-Butylester (Aldrich) durch das in Beispiel 4 beschriebene Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 321$ .

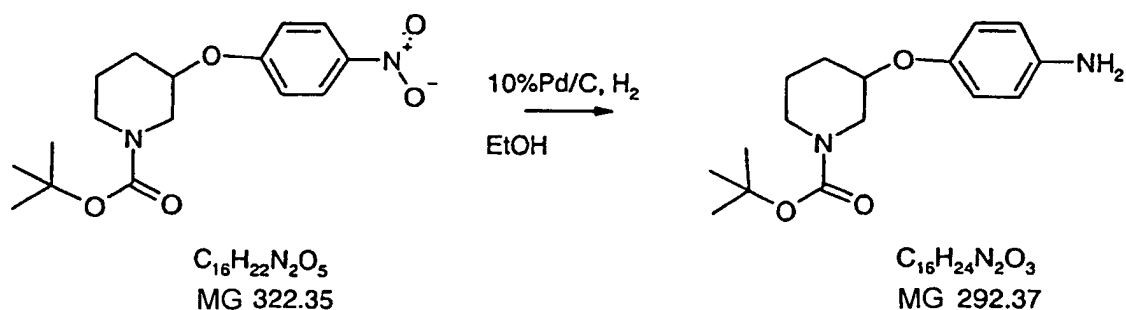
## Beispiel 16

## 3-(4-Isothiocyanatphenoxy)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester

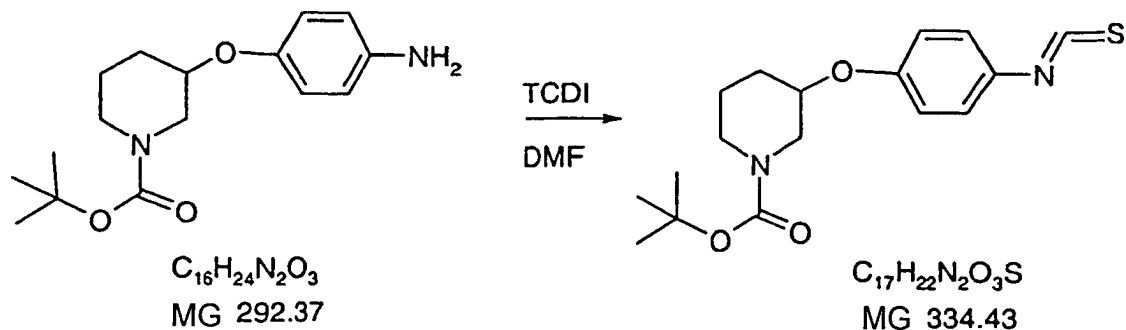
## A. 3-(4-Nitrophenoxy)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester



## B. 3-(4-Aminophenoxy)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester



## C. 3-(4-Isothiocyanatphenoxy)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester

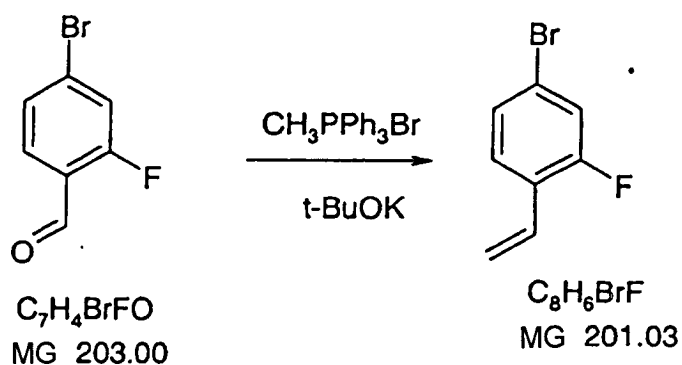


[0139] Die angegebene Verbindung wurde aus 3-Hydroxypiperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (Aldrich) durch das in Beispiel 4 beschriebene Verfahren hergestellt. MS (ES) MH<sup>+</sup> = 335.

## Beispiel 17

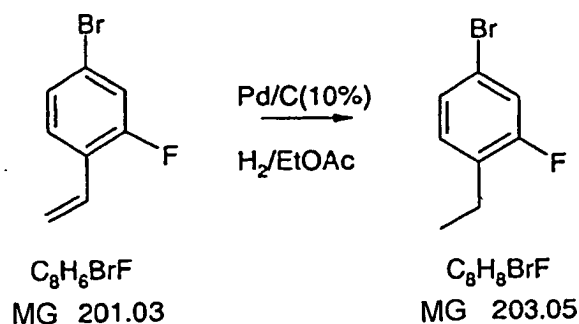
## 2-Brom-1-(4-ethyl-3-fluorphenyl)-ethanon

## A. 4-Brom-2-fluor-1-vinylbenzol



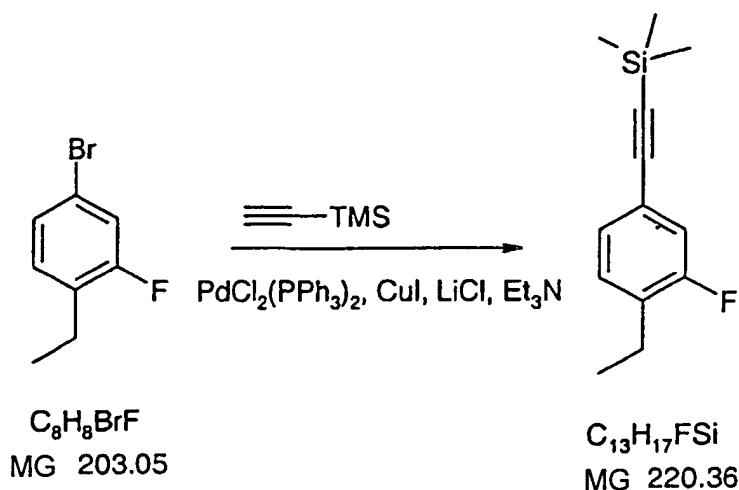
**[0140]** Zu einer gerührten Suspension von 4-Brom-2-fluorbenzaldehyd (Aldrich, 2,30 g, 11,3 mmol) und Methyltriphenylphosphoniumbromid (Aldrich, 4,93 g, 13,6 mmol) in Ether (50 ml) wurde Kalium-tert-butoxid (1,52 g, 13,6 mmol) gegeben und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat wurde konzentriert. Der Rückstand wurde mit 30% Ethylacetat/Hexan (3 ml) behandelt und der Feststoff wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde durch ein Silikagelpolster filtriert, wobei mit 30% Ethylacetat/Hexanen eluiert wurde, um ein gelbes Öl zu ergeben. 1,54 g, 68%.

## B. 4-Brom-1-ethyl-2-fluorbenzol



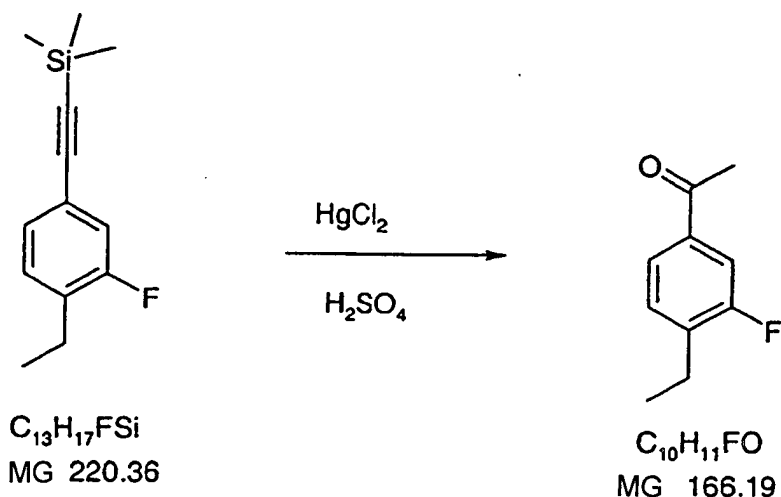
**[0141]** 4-Brom-2-fluor-1-vinylbenzol (1,80 g, 8,96 mmol) wurde in Ethylacetat (50 ml) gelöst und Palladium auf Kohlenstoff (10%, 70 mg) wurde zugegeben und das Gemisch wurde unter 1 Atmosphäre über Nacht hydriert. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde konzentriert, um das Rohprodukt, 1,80 g, zu ergeben, welches direkt für den nächsten Schritt verwendet wurde.

## C. (4-Ethyl-3-fluorphenylethynyl)-trimethylsilan



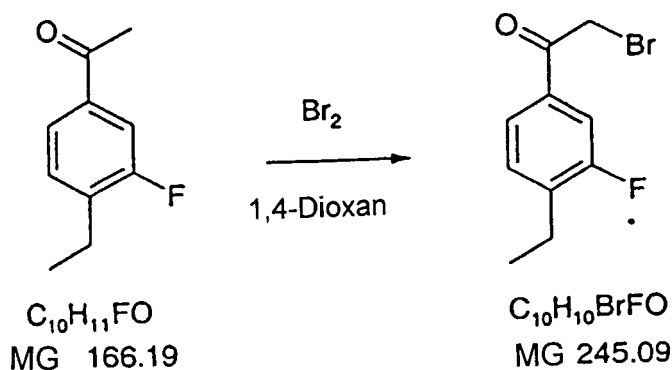
**[0142]** Zu einer gerührten Lösung von 4-Brom-1-ethyl-2-fluorbenzol (1,80 g, 8,86 mmol) in N,N-Dimethylformamid (20 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , CuI und LiCl gegeben. Das Gemisch wurde bei 60°C für 3 Stunden gerührt, dann in Wasser gegossen und mit Ether (3 × 20 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und konzentriert. Der Rückstand wurde durch ein Polster aus Silikagel unter Eluieren mit Hexanen filtriert. Entfernung des Lösungsmittels ergab das Rohprodukt, 1,67 g, welches im nächsten Schritt verwendet wurde.

## D. 1-(4-Ethyl-3-fluorphenyl)-ethanon



**[0143]** Zu einem gerührten Gemisch von (4-Ethyl-3-fluorphenylethynyl)-trimethylsilan (1,43 g, 6,5 mmol),  $\text{HgCl}_2$  (250 mg, 0,92 mmol) in wässrigem Tetrahydrofuran (Tetrahydrofuran, 10 ml;  $\text{H}_2\text{O}$ , 3 ml) wurde konzentrierte Schwefelsäure (98%, 0,70 ml) gegeben und das Gemisch wurde für 6 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde in Wasser (50 ml) gegossen und mit Ether (3 × 20 ml) extrahiert. Entfernung des Lösungsmittels ergab einen Feststoff, der chromatographiert (20% Ethylacetat/Hexane) wurde, um das gewünschte Produkt zu ergeben. 560 mg, 52%.

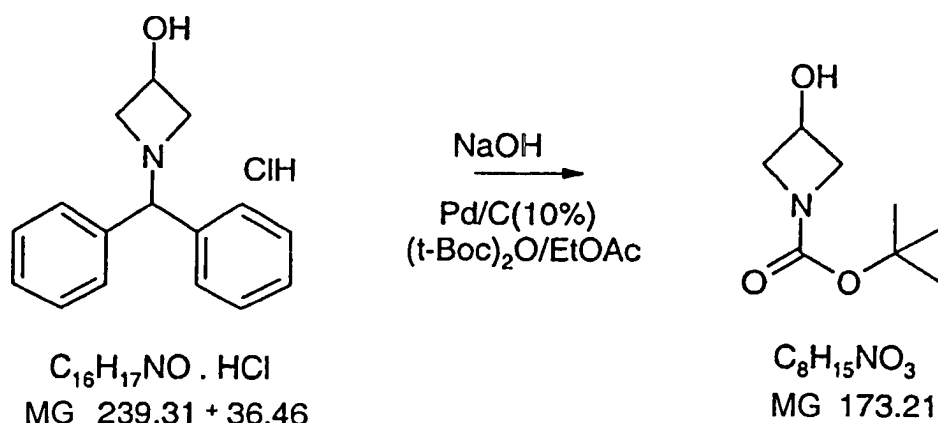
## E. 2-Brom-1-(4-ethyl-3-fluorphenyl)-ethanon



**[0144]** Zu einer gerührten Lösung von 1-(4-Ethyl-3-fluorphenyl)-ethanon (166 mg, 1 mmol) in 1,4-Dioxan (5 ml) wurde Brom tropfenweise bei Raumtemperatur zugegeben. Nach der Zugabe wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand wurde chromatographiert (Dichlormethan/Hexane), um einen Feststoff zu ergeben. 77 mg, 31%.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  = 1,22 (t, 3H), 2,73 (q, 2H, 4,40 (s, 2H), 7,735 (t, 1H), 7,56–7,75 (dd, 2H).

## Beispiel 18

## 3-Hydroxycyclobutancarbonsäure-tert-butylester

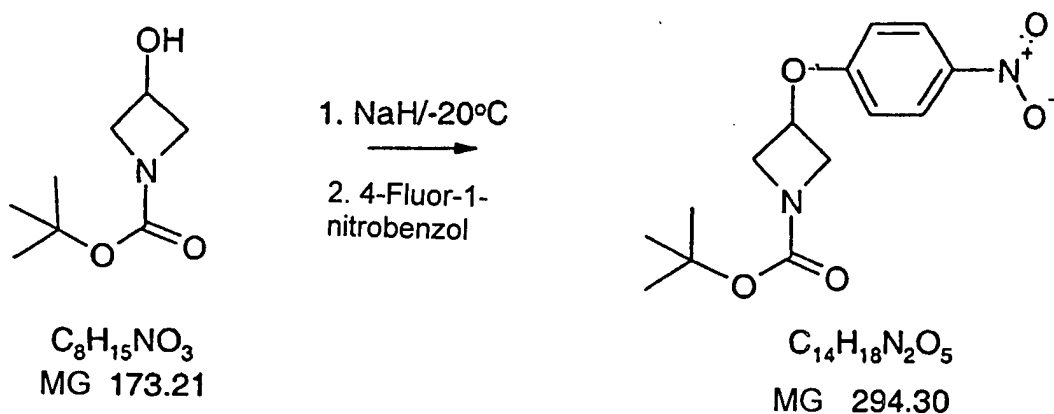


[0145] 1-Benzhydrylazetidin-3-ol (2,0 g, 7,53 mmol) (Maybridge Chemical) wurde in Ethylacetat (50 ml) suspendiert und mit 2 N Natriumhydroxidlösung (20 ml) behandelt und das Gemisch wurde gründlich geschüttelt und man ließ die Schichten sich trennen. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und in eine Hydrierflasche übergeführt und mit Palladium auf Kohlenstoff (10%, 320 mg) und  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (7,91 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde unter 50 psi für 9 Stunden hydriert und filtriert. Entfernung des Lösungsmittels ergab das Rohprodukt, das chromatographiert wurde (Hexane anfangs, dann 50% Ethylacetat/Hexane), um einen farblosen Feststoff zu ergeben. 1,13 g.  $^1\text{H-NMR}$  ( $d^6$ -DMSO, 400 MHz),  $\delta$  = 1,32 (s, 9H), 3,55 (q, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,34 (m, 1H), 5,61 (d, 1H, OH).

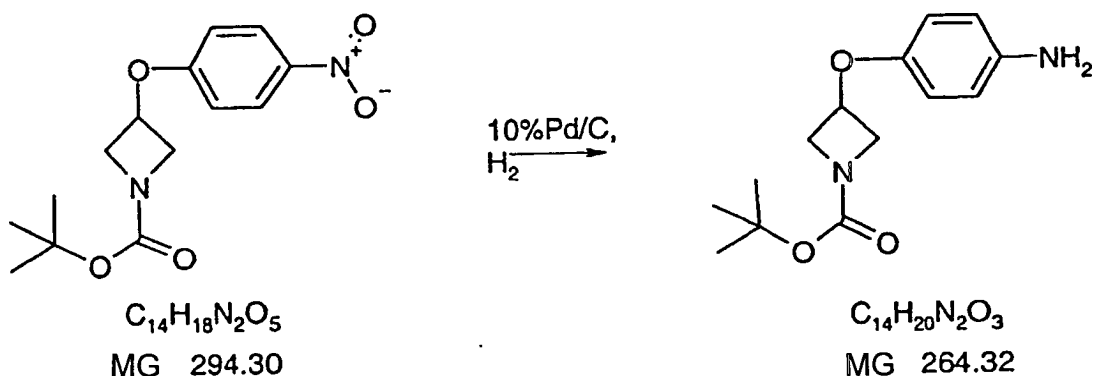
## Beispiel 19

## 3-(4-Isothiocyanatphenoxy)-cyclobutancarbonsäure-tert-butylester

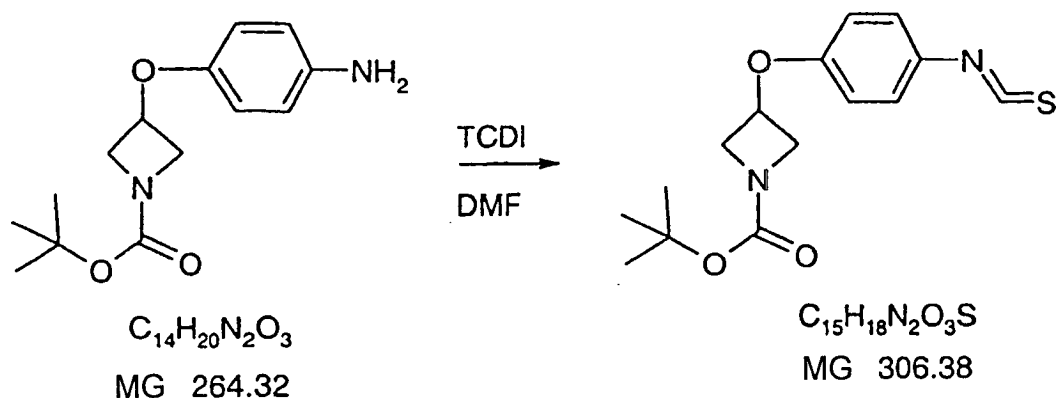
## A. 3-(4-Nitrophenoxy)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester



## B. 3-(4-Aminophenoxy)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester



## C. 3-(4-Isothiocyanatphenoxy)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester

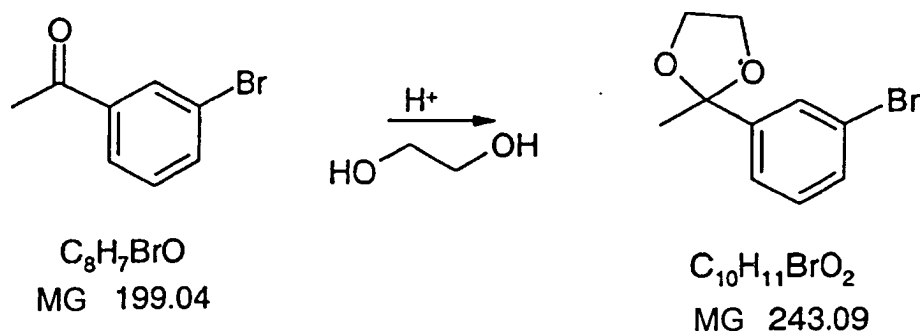


[0146] Diese Verbindung wurde aus 3-Hydroxycyclobutancarbonsäure-tert-butylester (aus Beispiel 18) durch das in Beispiel 4 beschriebene Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 307$ .

## Beispiel 20

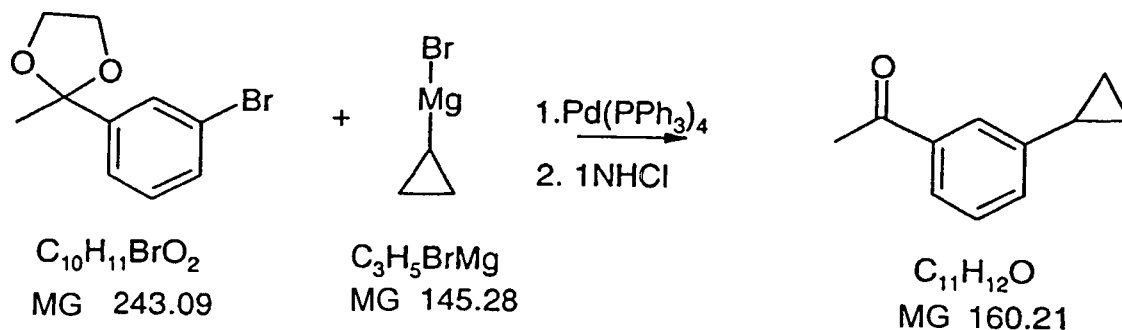
## 2-Brom-1-(3-cyclopropylphenyl)-ethanon

## A. 2-(3-Bromphenyl)-2-methyl-[1,3]-dioxolan



[0147] Ein Gemisch aus 3-Bromacetophenon (Aldrich, 8,0 g, 40 mmol), Ethylenglycol (3,72 g, 60 mmol) und 4-Toluolsulfonsäure (10 mg) wurde in Toluol (130 ml) unter azeotroper Entfernung von Wasser für 24 Stunden erhitzt. Das Gemisch wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und konzentriert, um das gewünschte Produkt als ein Öl zu ergeben, welches unter verringertem Druck konzentriert wurde, um eine blass-gelbe Flüssigkeit zu ergeben. 7,58 g, 93%.

## B. 3-Cyclopropylacetylphenon

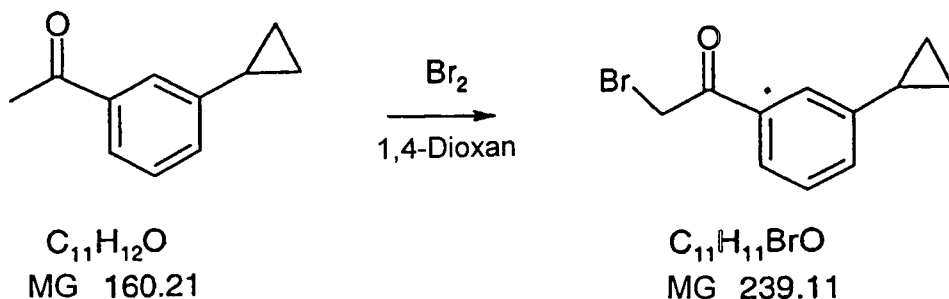


[0148] Zu einer gerührten Lösung von Bromcyclopropan (Aldrich, 4,2 g, 35 mmol) in Tetrahydrofuran (15 ml) wurden Magnesiumdrehspläne (Aldrich, 0,795 g, 33,1 mmol) in drei gleichen Portionen bei Raumtemperatur gegeben, während die Reaktion mit einem Wasserbad gesteuert wurde, sodass leichtes Sieden des Lösungsmittels beibehalten wurde. Als das Magnesium gelöst war, wurde  $Pd(PPh_3)_4$  (640 mg) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von 2-(3-Bromphenyl)-2-methyl-[1,3]-dioxolan (5,05 g, 20,87 mmol) in 80 ml Tetrahydrofuran. Das



Gemisch wurde für 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt und ein weiterer Teil des Cyclopropylmagnesiumbromids (hergestellt aus 2 g Bromcyclopropan und 0,4 g Magnesiumdrehspänen in 15 ml Tetrahydrofuran) wurde zugegeben und das Gemisch wurde wieder für 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde in 1 N HCl (150 ml) gegossen und bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden gerührt und das Gemisch wurde mit Diethylether extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und konzentriert. Der Rückstand wurde chromatographiert (30% Ethylacetat/Hexane), um 3-Cyclopropylacetylphenon als ein Öl, 4,05 g, 72% zu ergeben.

## C. 2-Brom-1-(3-cyclopropylphenyl)-ethanon

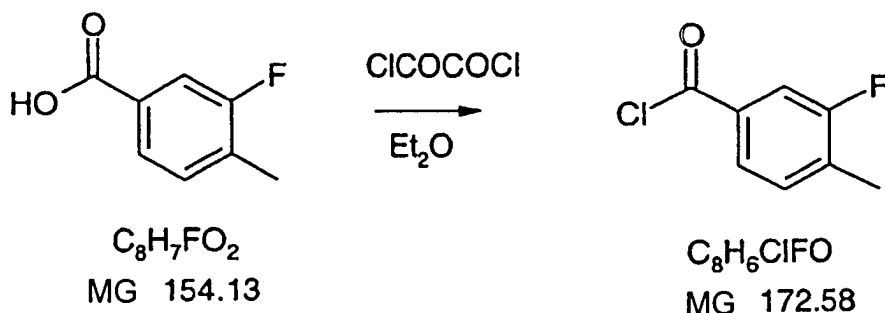


**[0149]** 3-Cyclopropylacetylphenon (2,04 g, 12,75 mmol) wurde in 1,4-Dioxan (15 ml) gelöst und Brom (2,08 g, 13 mmol) wurde tropfenweise zugegeben. Nach der Zugabe wurde die Lösung bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt und das Lösungsmittel wurde auf einem Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde chromatographiert (30% Ethylacetat/Hexane), um einen blass-gelben Feststoff zu ergeben. 2,0 g, 66%.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  = 0,65–0,70 (s, 2H), 0,95–1,10 (m, 2H), 1,87–2,05 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 7,24–7,43 (m, 2H), 7,65–7,80 (m, 2H).

## Beispiel 21

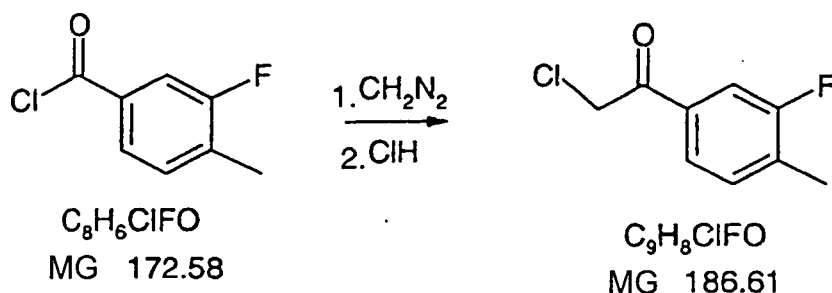
## 2-Chlor-1-(3-fluor-4-methylphenyl)-ethanon

## A. 3-Fluor-4-methylbenzoylchlorid



**[0150]** Zu einer gerührten Lösung von 3-Fluor-4-methylbenzoesäure (Aldrich, 3,08 g, 20 mmol) in Diethylether (30 ml), wurde Oxalylchlorid (2,85 ml, 30 mmol) langsam zugegeben, gefolgt von einem Tropfen N,N-Dimethylformamid. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt, um 3-Fluor-4-methylbenzoylchlorid zu ergeben, das direkt für den nächsten Schritt verwendet wurde.

## B. 2-Chlor-1-(3-fluor-4-methylphenyl)-ethanon

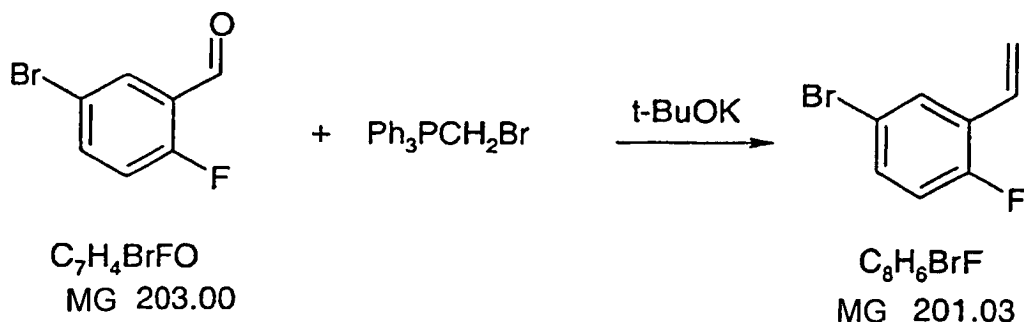


**[0151]** 3-Fluor-4-methylbenzoylchlorid (1,72 g, 10 mmol) wurde in Diethylether (10 ml) gelöst und die Lösung wurde auf 0°C gekühlt,  $\text{CH}_2\text{N}_2$  (10 Äq., Organic Synth., Coll. II, 165) in Diethylether wurde zugegeben und das Gemisch wurde für 20 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wurde mit 1 N HCl in 1,4-Dioxan (4 ml) behandelt. Nachdem die Blasen abnahmen wurde das Lösungsmittel auf einem Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde chromatographiert (30% Ethylacetat/Hexane), um einen Feststoff zu ergeben. 1,78 g, 96%.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  = 2,37 (d, 3H), 4,67 (s, 2H), 7,23–7,40 (t, 1H), 4,45 (s, 2H), 7,58–7,70 (m, 2H).

## Beispiel 22

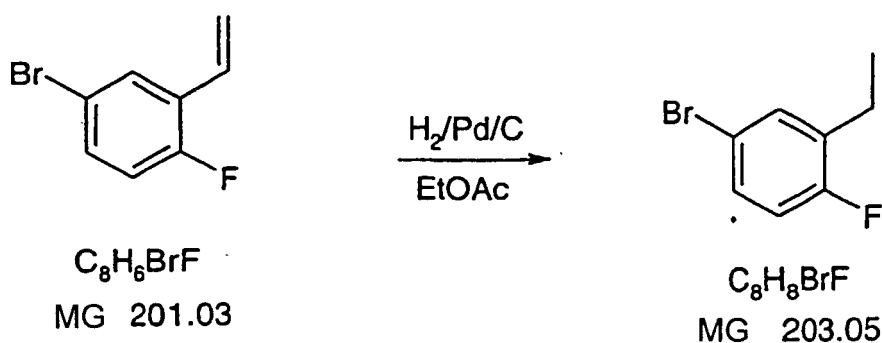
## 2-Brom-1-(3-ethyl-4-fluorphenyl)-ethanon

## A. 4-Brom-1-fluor-2-vinylbenzol



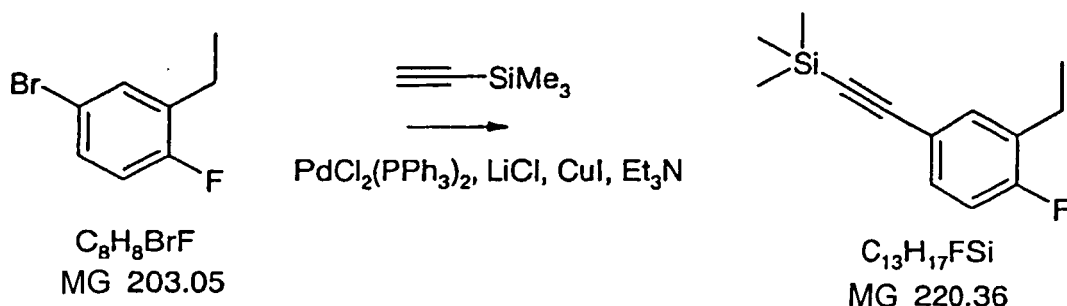
**[0152]** 3-Brom-2-fluorbenzaldehyd (Aldrich, 3,3 g, 16,26 mmol) wurde in Diethylether gelöst und die Lösung wurde auf 0°C gekühlt. Zu der gerührten Lösung wurden  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$  (6,97 g, 19,51 mmol) und Kalium-tert-butoxid (2,19 g, 19,51 mmol) gegeben. Dann wurde das Eisbad entfernt und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde filtriert und der Feststoff wurde mit Diethylether und Ethylacetat aufeinanderfolgend gewaschen. Das Filtrat wurde konzentriert und der Rückstand wurde chromatographiert (aufgebracht mit einem Gemisch aus Methylenchlorid und Hexanen, eluiert mit Hexanen), um ein gelbes Öl zu ergeben. 2,8 g. 86%.

## B. 4-Brom-2-ethyl-1-fluorbenzol



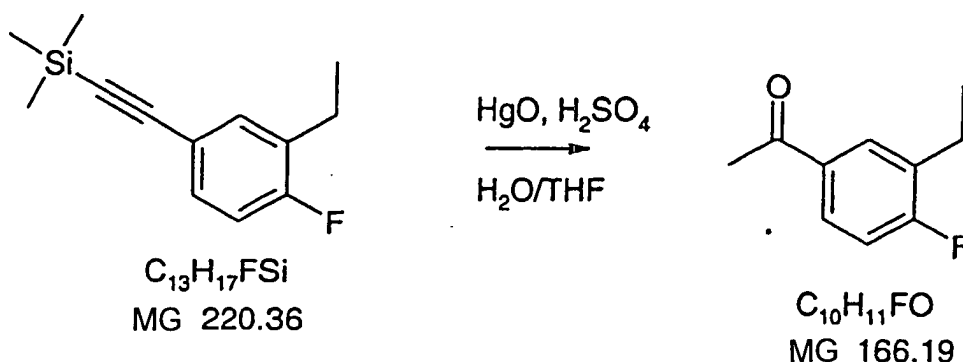
**[0153]** Das gelbe Öl aus Schritt A (2,8 g, 10 mmol) wurde in Ethylacetat (200 ml) gelöst. Palladium auf Kohlenstoff (10%, 250 mg) wurde zugegeben und das Gemisch wurde unter 1 Atmosphäre hydriert bis TLC vollständige Reaktion zeigte. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde konzentriert, um ein Öl zu ergeben. 2,4 g, 87%.

## C. (3-Ethyl-4-fluorophenylethynyl)-trimethylsilan



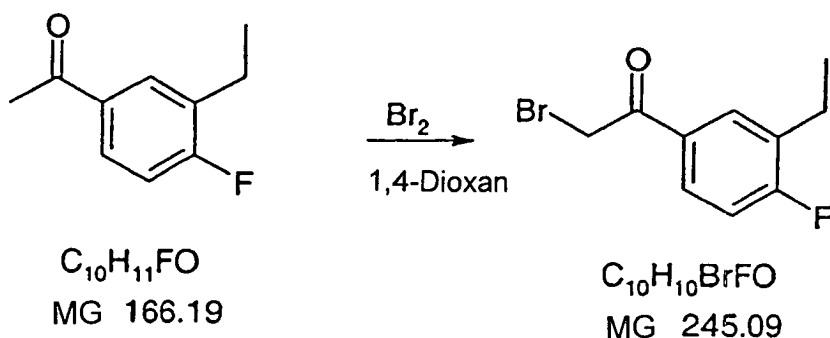
**[0154]** Zu einer gerührten Lösung von 4-Brom-2-ethyl-1-fluorbenzol (2,4 g, 11,82 mmol) in N,N-Dimethylformamid (100 ml) wurden Trimethylsilylacetylen (2,0 ml, 14,19 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (500 mg, 0,72 mmol), LiCl (1 g, 23,64 mmol) CuI (25 mg, 0,1 mmol) und Triethylamin (3 ml) gegeben und das Gemisch wurde bei 80°C für 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und konzentriert. Der Rückstand wurde auf Silikagel (Hexane) chromatographiert, um ein braunes Öl zu ergeben. 1,58 g, 61%.

## D. 1-(3-Ethyl-4-fluorophenyl)-ethanon



**[0155]** Zu einer gerührten Lösung von  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,25 ml) in  $\text{H}_2\text{O}$  (3 ml) wurde  $\text{HgO}$  (154 mg, 0,712 mmol) gegeben. Ein anderer Teil  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,5 ml) wurde zugegeben, sodass sich das gesamte Quecksilberoxid löste. Dann wurde das Gemisch auf 60°C erwärmt und (3-Ethyl-4-fluorophenylethynyl)-trimethylsilan (1,57 g, 7,12 mmol) mit Tetrahydrofuran (2 ml) während 20 Minuten zugegeben. Nach der Zugabe wurde das Gemisch für zusätzliche 30 Minuten gerührt und dann gekühlt und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wurde durch ein Celite-Polster geführt, gewaschen mit gesättigter Kochsalzlösung und getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Entfernung des Lösungsmittels mit einem Rotationsverdampfer ergab ein braunes Öl, das chromatographiert wurde (25%, Dichlormethan/Hexane), um ein gelbes Öl zu ergeben. 404 mg, 34%.

## E. 2-Brom-1-(3-ethyl-4-fluorophenyl)-ethanon

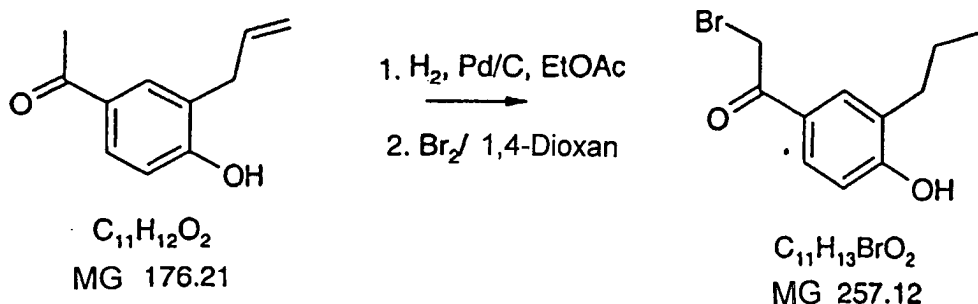


**[0156]** Zu einer gerührten Lösung von 1-(3-Ethyl-4-fluorophenyl)-ethanon (400 mg, 2,41 mmol) (aus Schritt D) in 1,4-Dioxan, wurde Brom (124 µl, 2,41 mmol) gegeben und das Gemisch wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand wurde chromatographiert (5% Dichlormethan/Hexane), um ein Öl zu ergeben. 317 mg, 54%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  1,2–1,35 (t, 3H),

2,67–2,80 (q, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,03–7,0 (t, 1H), 4,45 (s, 2H), 7,75–7,92 (m, 2H).

## Beispiel 23

## 2-Brom-1-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-ethanon



**[0157]** 1-(3-Allyl-4-hydroxyphenyl)-ethanon (Crescent Chemical Co., Inc. Islandia, NY 11749. 2,0 g, 11,35 mmol) wurde in Ethylacetat (50 ml) gelöst und bei 1 Atmosphäre Wasserstoff, unter Verwendung von Palladium auf Kohlenstoff (10%, 200 mg) als Katalysator für 1,5 Stunden hydriert. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde konzentriert, um einen weißen Feststoff, 2,0 g, 99%, zu ergeben.

**[0158]** Der Feststoff (2,0 g, 11,35 mmol) wurde in 1,4-Dioxan (100 ml) gelöst. Zu der gerührten Lösung wurde Brom (583  $\mu\text{l}$ , 11,35 mmol) gegeben und die Lösung wurde für 30 Minuten gerührt. TLC zeigte unvollständige Reaktion. Eine zusätzliche Portion Brom (100  $\mu\text{l}$ ) wurde zugegeben und das Gemisch wurde für weitere 30 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wurde auf einem Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde auf einer Foxy-Vorrichtung chromatographiert (Ethylacetat/Dichlormethan, 0% Ethylacetat für 6 Minuten; dann 2% für 6 bis 20 Minuten), um einen leicht rosafarbenen Feststoff nach Verdampfen zu erhalten. 1,574 g, 54%.  $\delta$  = 0,9–1, 1,50–1,80 (m, 2H), 2,55–2,70 (t, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,80–6,90 (d, 1H), 7,70–7,82 (m, 2H).

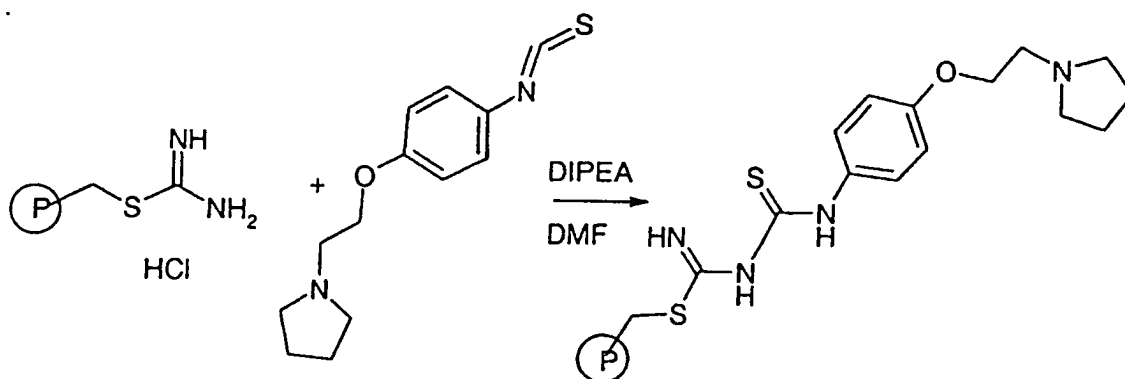
## Beispiel 24

## A. Harz-gebundenes Thioniumsalz



**[0159]** Unter Befolgung des Verfahrens von Obrecht et al. (Helv. Chim. Acta. 1997, 80, 65–72) wurde ein Gemisch von Merrifield-Harz (77 g, 331 mol: Cl-Beladung 4,3 mmol/g) (Fluka) und Thioharnstoff (126 g, 1650 mmol) in Dioxan/Ethanol (4/1) (750 ml) bei 85°C für 5 Tage erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Harz wurde aufeinanderfolgend gewaschen mit heißem Ethanol (2  $\times$  500 ml), Ethanol (500 ml), Dioxan (2  $\times$  500 ml), Hexan (2  $\times$  500 ml) und Diethylether (2  $\times$  500 ml). Das blass-gelbe Harz wurde im Vakuum getrocknet, um 115 g des getrockneten Titelverbindungsharzes zu erhalten. Die Beladung des Harzes wurde durch Stickstoff- und Schwefelanalyse bestimmt: N (7,78), S (9,77).

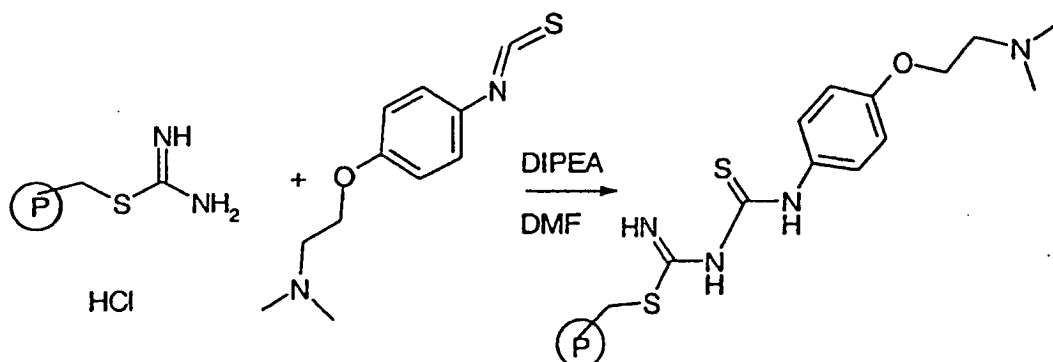
## B.



**[0160]** Ein Gemisch von Harz-gebundenem Thioharnstoffsalz (aus obigem Schritt A), 1,0 g, 3,26 mmol, Beladung: 1,60 mmol/g), Isothiocyanat (Beispiel 5, 950 mg, 3,60 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (3,40 ml, 20 mmol) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde über Nacht leicht geschüttelt. Das Harz wurde filtriert und aufeinanderfolgend gewaschen mit N,N-Dimethylformamid, Ethylether und unter Vakuum getrocknet. 1,65 g (Beladung 1,6 mmol/g), was für den nächsten Schritt verwendet wurde.

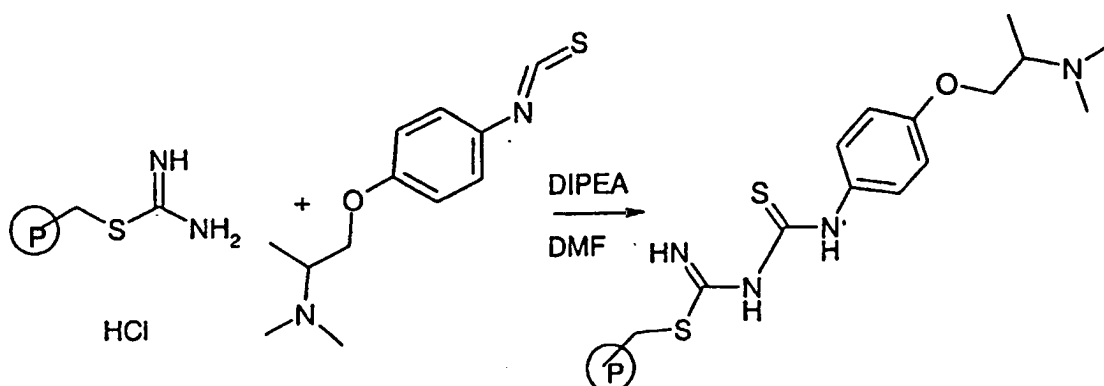
**[0161]** Die folgenden Beispiele wurden aus dem angegebenen Isothiocyanat hergestellt, unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens, das in Beispiel 24 beschrieben ist.

Beispiel 25



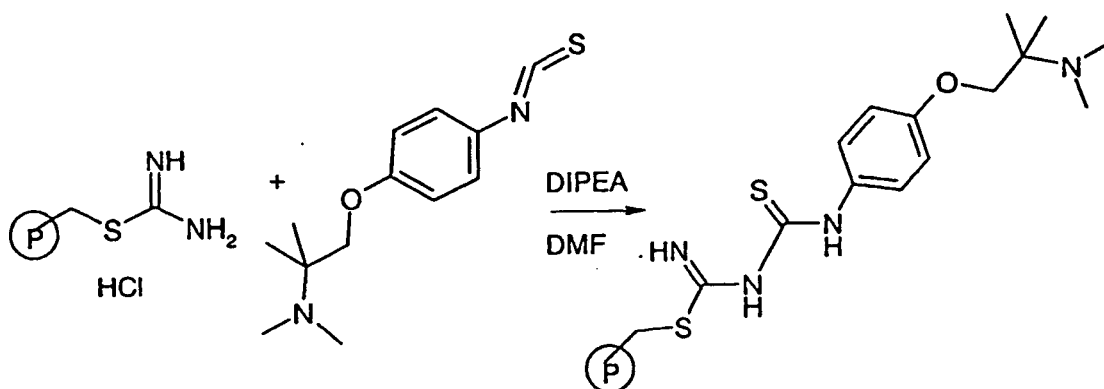
**[0162]** Hergestellt wie in Beispiel 24 aus dem in Beispiel 4 hergestellten Isothiocyanat.

Beispiel 26



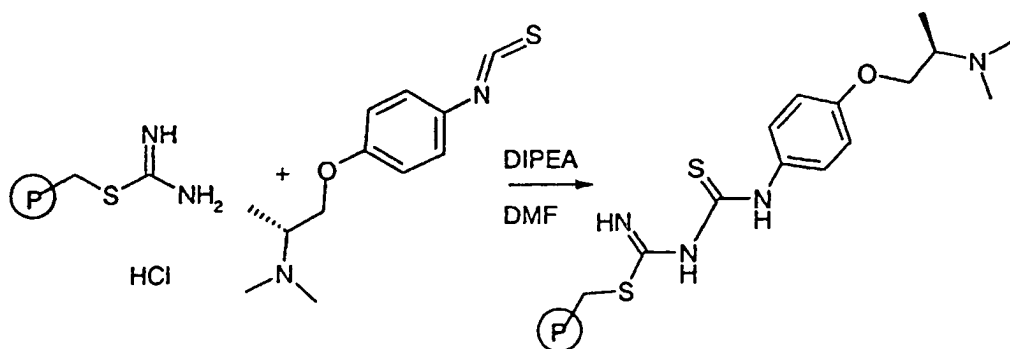
**[0163]** Hergestellt wie in Beispiel 24 aus dem in Beispiel 9 hergestellten Isothiocyanat.

Beispiel 27



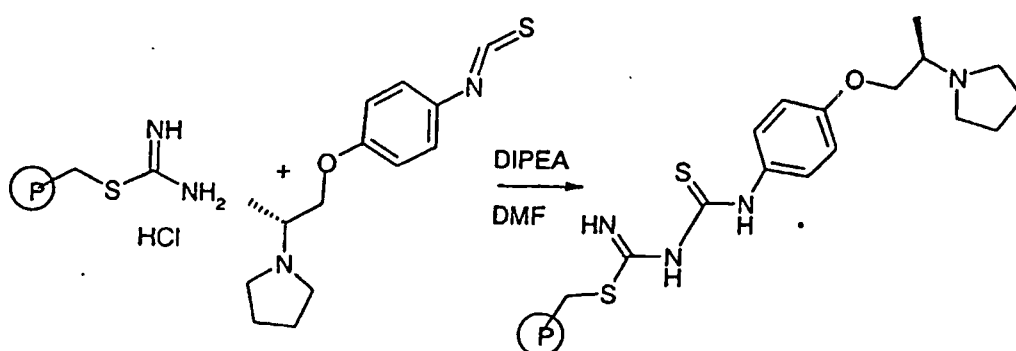
**[0164]** Hergestellt wie in Beispiel 24 aus dem in Beispiel 8 hergestellten Isothiocyanat.

## Beispiel 28



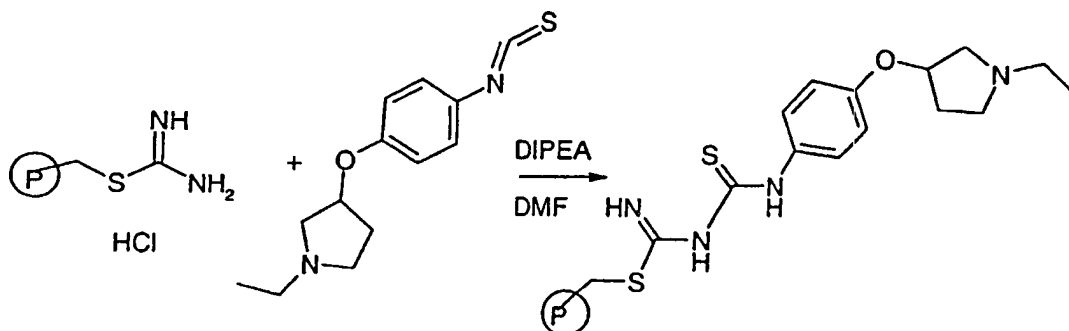
[0165] Hergestellt wie in Beispiel 24 aus dem in Beispiel 10 hergestellten Isothiocyanat.

## Beispiel 29



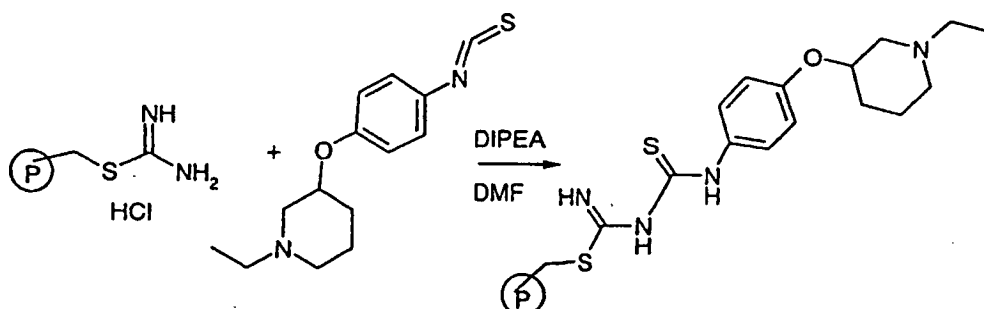
[0166] Hergestellt wie in Beispiel 24 aus dem in Beispiel 11 hergestellten Isothiocyanat.

## Beispiel 30



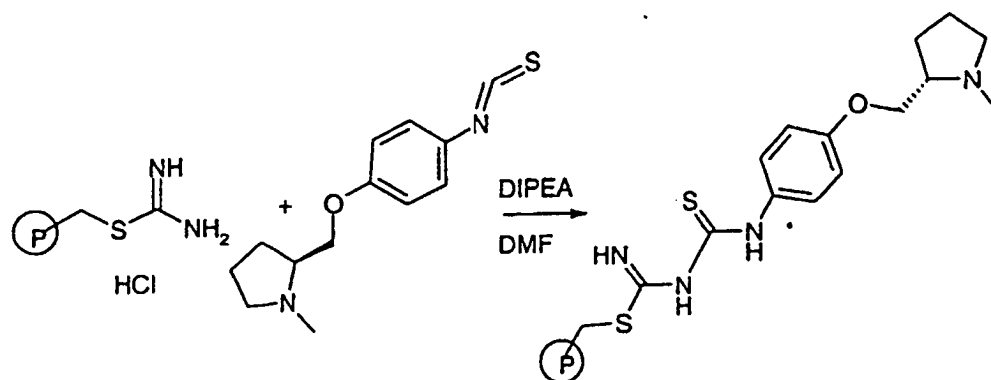
[0167] Hergestellt wie in Beispiel 24 aus dem in Beispiel 14 hergestellten Isothiocyanat.

## Beispiel 31



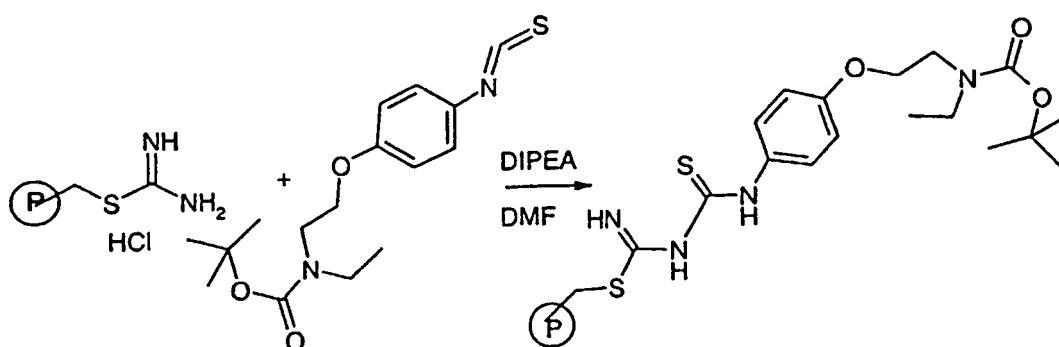
[0168] Hergestellt wie in Beispiel 24 aus dem in Beispiel 13 hergestellten Isothiocyanat.

## Beispiel 32



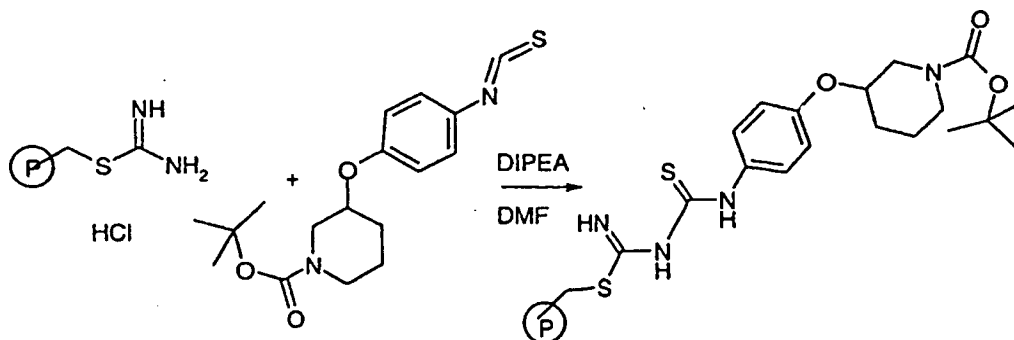
[0169] Hergestellt wie in Beispiel 24 aus dem in Beispiel 12 hergestellten Isothiocyanat.

## Beispiel 33



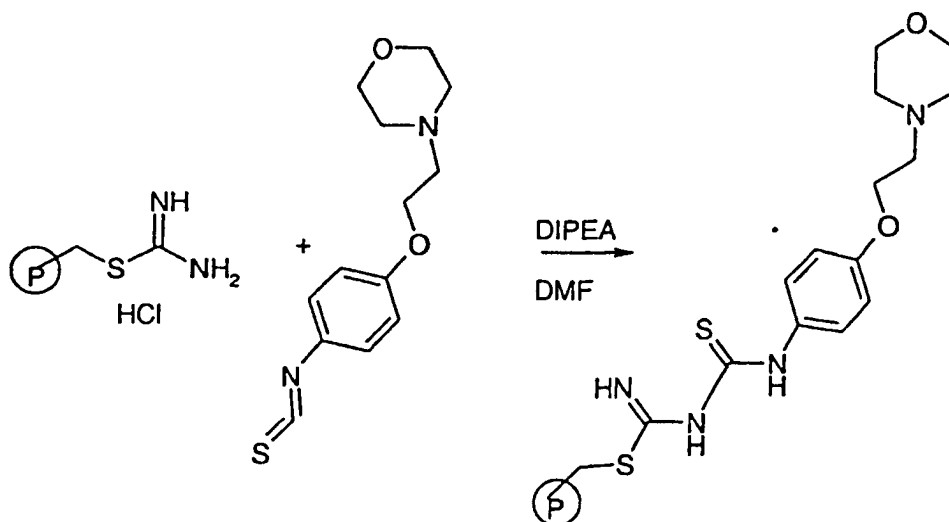
[0170] Hergestellt wie in Beispiel 24 aus dem in Beispiel 129D hergestellten Isothiocyanat.

## Beispiel 34



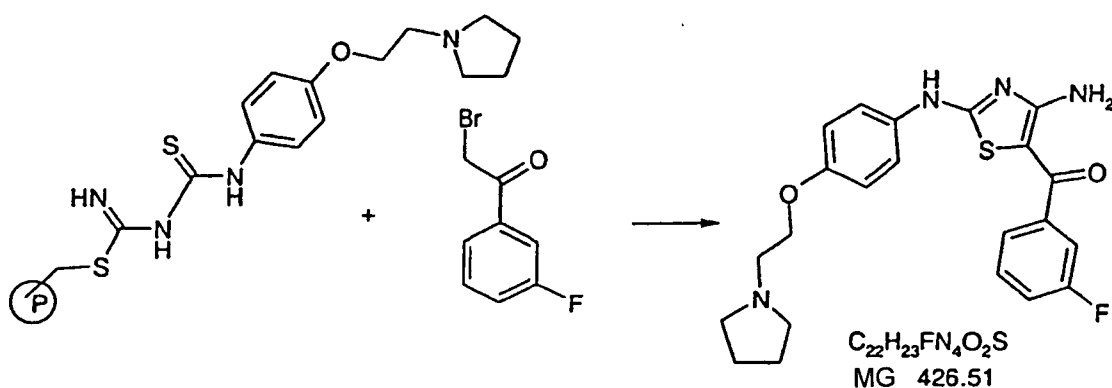
[0171] Hergestellt wie in Beispiel 24 aus dem in Beispiel 16 hergestellten Isothiocyanat.

## Beispiel 35



[0172] Hergestellt wie in Beispiel 24 aus dem in Beispiel 7 hergestellten Isothiocyanat.

Beispiel 36 [4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon

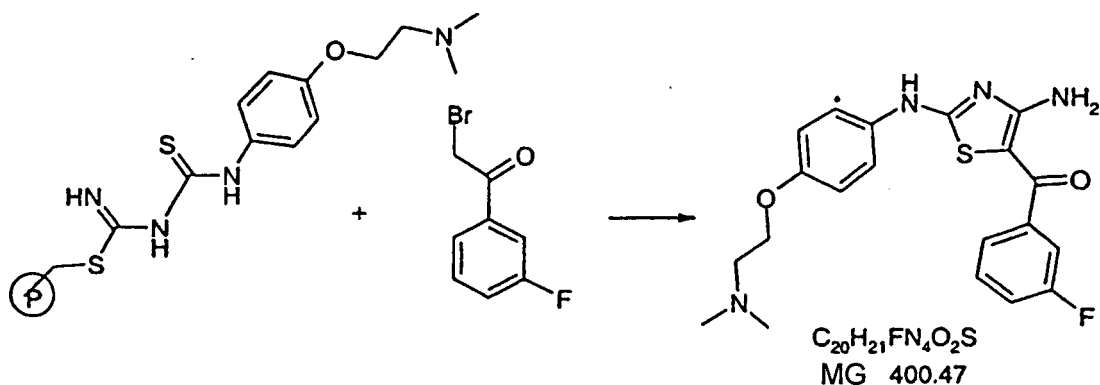


[0173] Das Harz (60 mg, 0,10 mmol, Beladung 1,6 mmol/g) (aus Beispiel 24) und 2-Brom-1-(3-fluorphenyl)-ethanon (Maybridge Chemical) (41 mg, 0,19 mmol) wurden in N,N-Dimethylformamid (2 ml) für 3 Tage leicht geschüttelt. Polymergeträgertes Trisamin (Argonaut Technologies, 3,45 mmol/g, 80 mg) wurde zugegeben und das Gemisch wurde für 2 Stunden gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit N,N-Dimethylformamid und Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert, um das Rohmaterial zu ergeben (48 mg), welches durch reverse Phase-HPLC gereinigt wurde, um das Trifluoressigsäuresalz zu ergeben. Das Salz wurde mit 4 N NaOH behandelt und das Gemisch wurde mit Ethylacetat/Tetrahydrofuran extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und zu einem gelben Feststoff konzentriert. 24 mg, 56%. MS (ES)  $MH^+ = 427$ .



## Beispiel 37

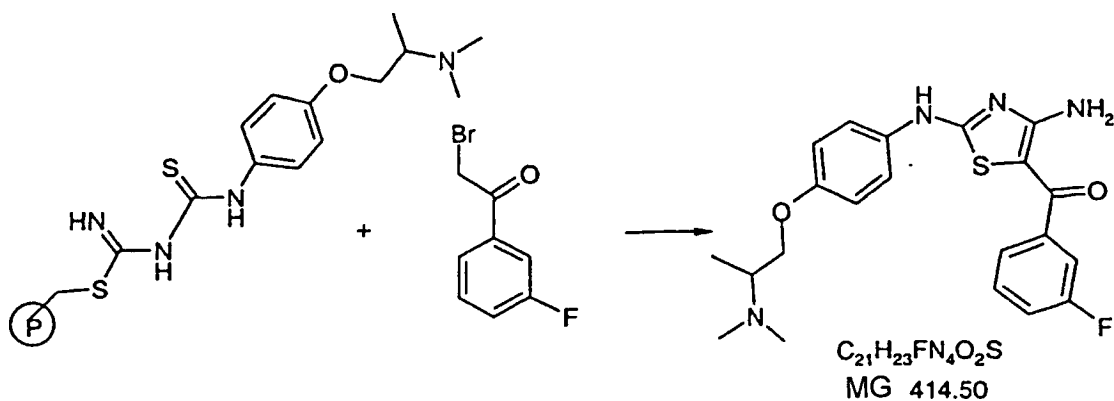
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorophenyl)-methanon



**[0174]** Die angegebene Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 25 und 2-Brom-1-(3-fluorophenyl)-ethanon (Maybridge Chemical) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 401$ .

## Beispiel 38

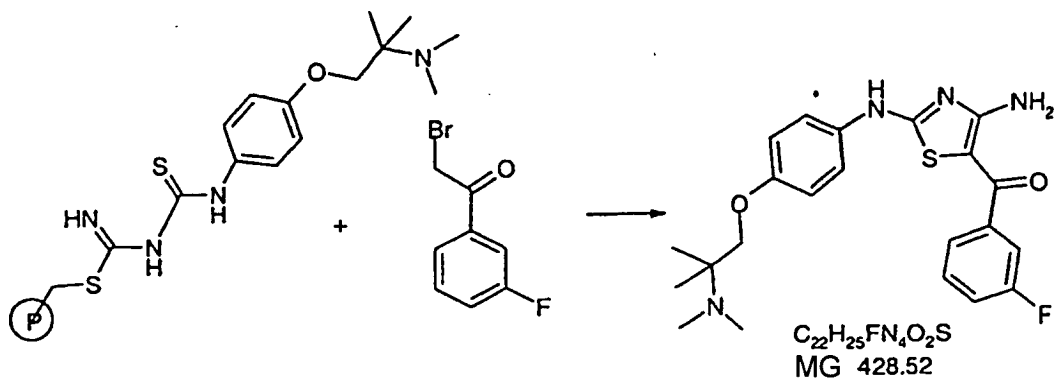
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminopropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorophenyl)-methanon



**[0175]** Die angegebene Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 26 und 2-Brom-1-(3-fluorophenyl)-ethanon (Maybridge Chemical) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 415$ .

## Beispiel 39

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-2-methylpropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorophenyl)-methanon

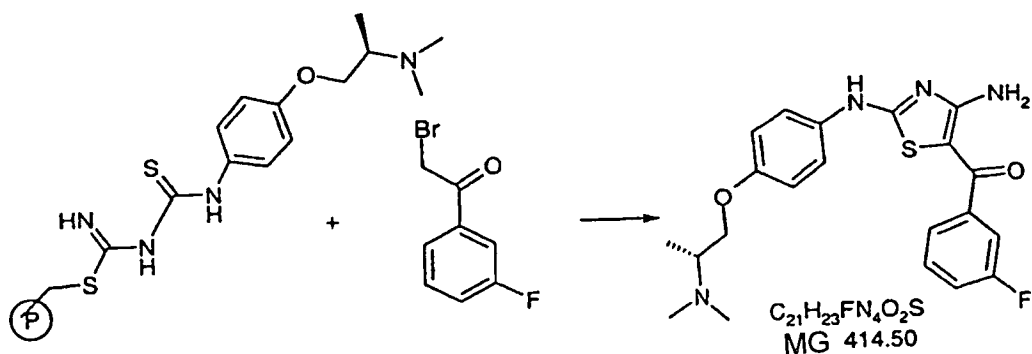


**[0176]** Diese Verbindung wurde aus dem Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 27 und

2-Brom-1-(3-fluorphenyl)-ethanon (Maybridge Chemical) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 429$ .

## Beispiel 40

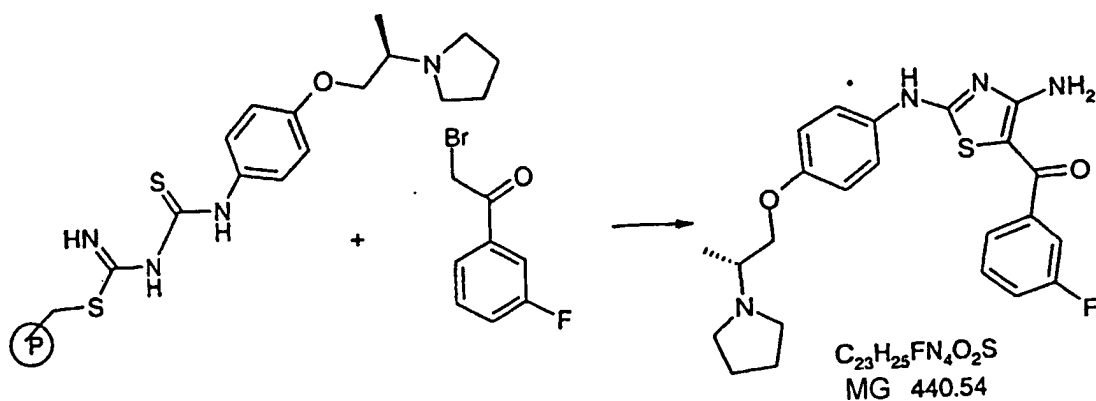
(R)-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminopropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon



[0177] Diese Verbindung wurde aus dem Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 28 und 2-Brom-1-(3-fluorphenyl)-ethanon (Maybridge Chemical) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 415$ .

## Beispiel 41

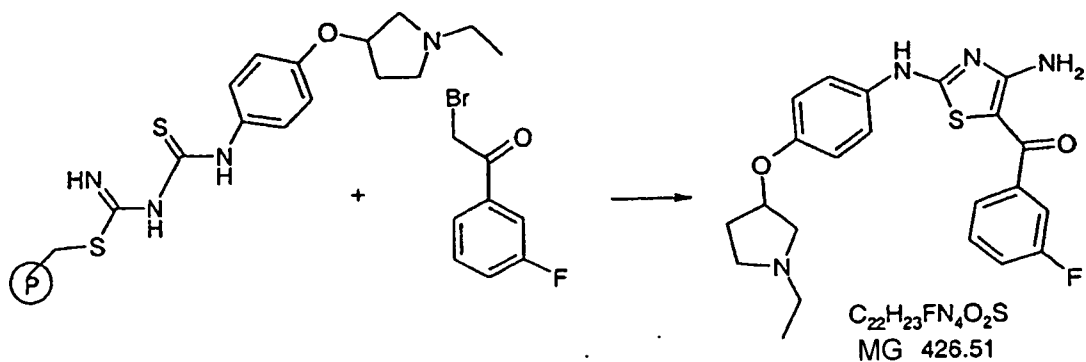
(R)-[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon



[0178] Diese Verbindung wurde aus dem Harz-gebundenen Thioharnstoff von Beispiel 29 und 2-Brom-1-(3-fluorphenyl)-ethanon (Maybridge Chemical) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 441$ .

## Beispiel 42

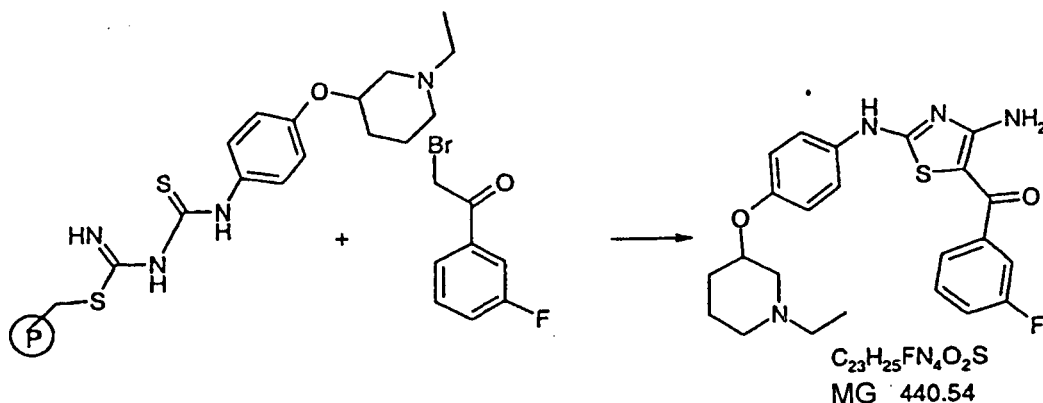
[4-Amino-2-[4-(1-ethylpyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon.



**[0179]** Diese Verbindung wurde aus dem Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 30 und 2-Brom-1-(3-fluorphenyl)-ethanon (Maybridge Chemical) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 427$ .

## Beispiel 43

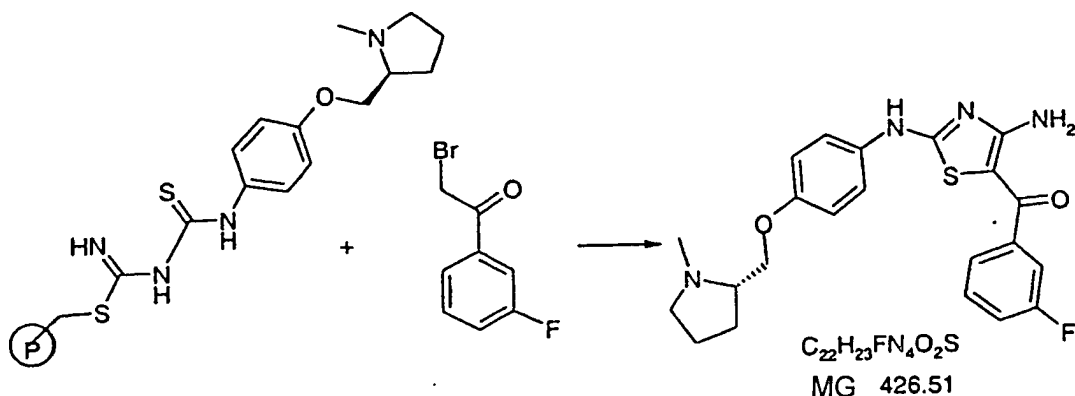
[4-Amino-2-[4-(1-ethylpiperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon



**[0180]** Die angegebene Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 31 und 2-Brom-1-(3-fluorphenyl)-ethanon (Maybridge Chemical) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 440$ .

## Beispiel 44

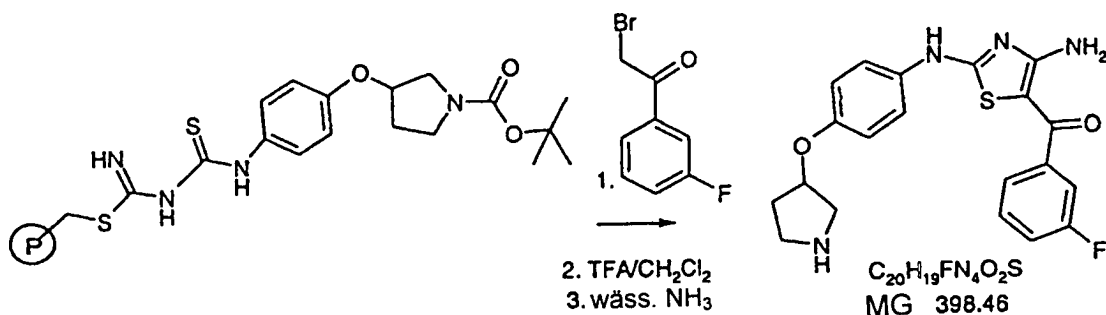
(S)-[4-Amino-2-[4-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon



**[0181]** Die angegebene Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 32 und 2-Brom-(3-fluorphenyl)ethanon (Maybridge Chemical) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 427$ .

## Beispiel 45

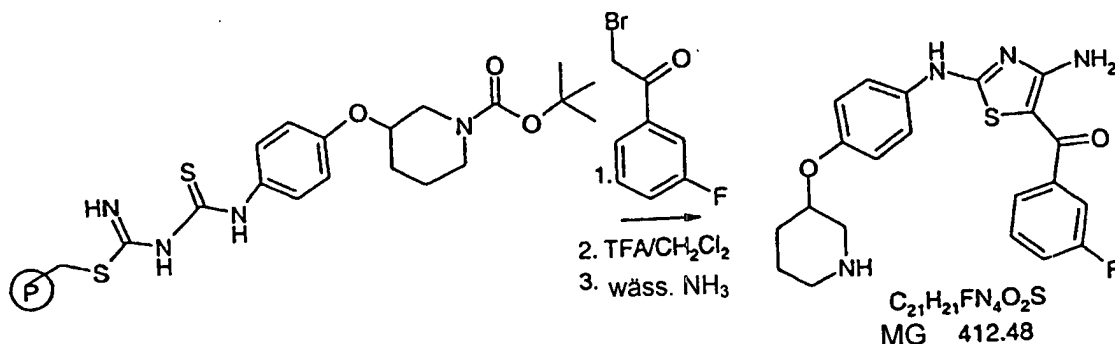
[4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon



**[0182]** Der rohe tert-Butylester (hergestellt aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 95, 120 mg, Beladung 1,6 mmol/g, 0,19 mmol) und 2-Brom-1-(3-fluorphenyl)-ethanon (62,5 mg, 0,29 mmol) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren) wurde in Trifluoressigsäure/Dichlormethan (30%, 3 ml) gelöst und für 1 Stunde geschüttelt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt, um das Trifluoressigsäuresalz, 52 mg, zu ergeben, welches auf einer reverse Phase-Säule gereinigt wird, wobei mit konzentriertem wässrigem Ammoniak und Acetonitril eluiert wurde. Lyophilisierung ergab ein gelbes Pulver. 27 mg, 35%. MS (ES)  $MH^+ = 399$ .

## Beispiel 46

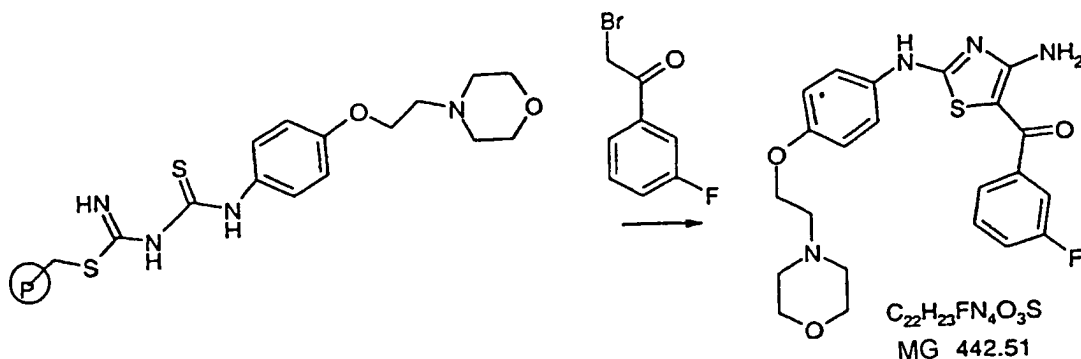
[4-Amino-2-[4-(piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon



**[0183]** Die angegebene Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 34 und 2-Brom-1-(3-fluorphenyl)-ethanon (Maybridge Chemical) durch das in Beispiel 45 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 413$ .

## Beispiel 47

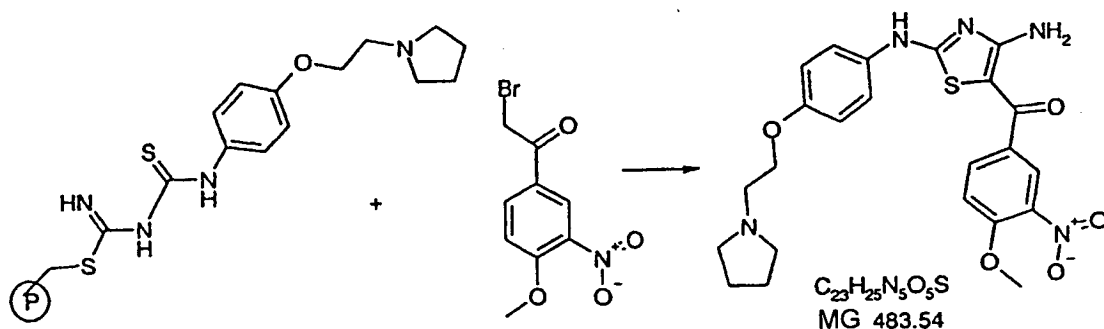
[4-Amino-2-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon



**[0184]** Diese Verbindung wurde hergestellt auf Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 35 und 2-Brom-1-(3-fluorphenyl)-ethanon (Maybridge Chemical), durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren. MS (ES)  $MH^+ = 443$ .

## Beispiel 48

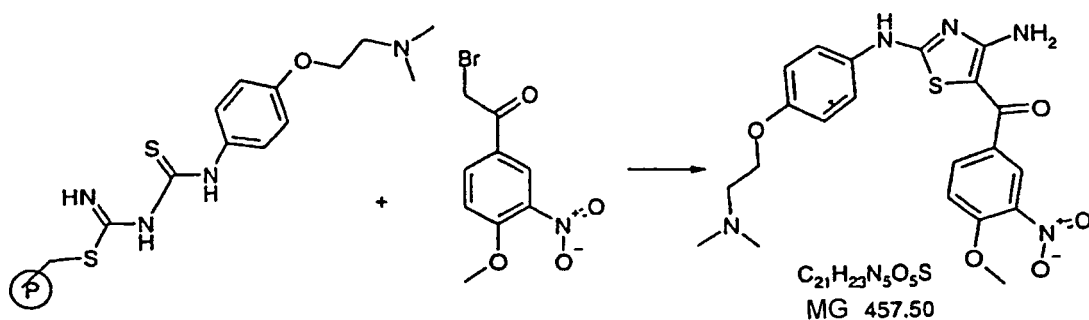
[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-methoxy-3-nitrophenyl)-methanon



**[0185]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 24 und 2-Brom-1-(4-methoxy-3-nitrophenyl)-ethanon durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 484$ . Das 2-Brom-1-(4-methoxy-3-nitrophenyl)-ethanon wurde hergestellt durch Behandeln von 4-Methoxy-3-nitro-acetophenon (Lancaster) mit Brom, wie in Beispiel 20 C.

## Beispiel 49

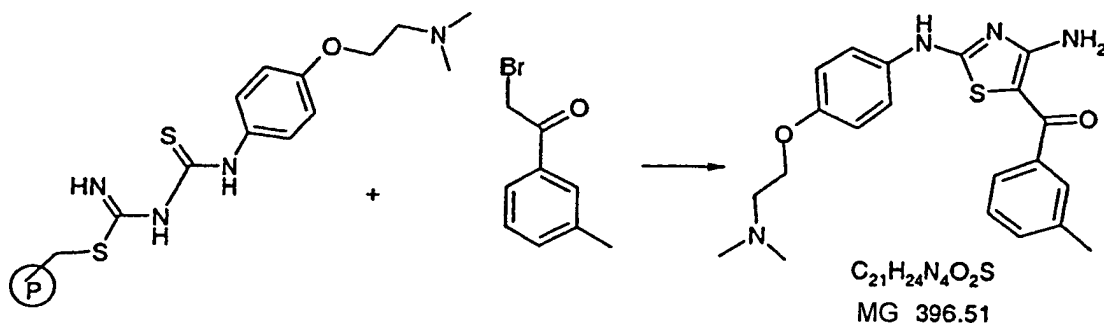
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-methoxy-3-nitrophenyl)-methanon



**[0186]** Diese Verbindung wurde hergestellt aus dem Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 25 und 2-Brom-1-(4-methoxy-3-nitrophenyl)-ethanon durch das Verfahren, das in Beispiel 36 verwendet wurde. MS (ES)  $MH^+ = 458$ . Das 2-Brom-1-(4-methoxy-3-nitrophenyl)-ethanon wurde wie in Beispiel 48 beschrieben, hergestellt.

## Beispiel 50

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon

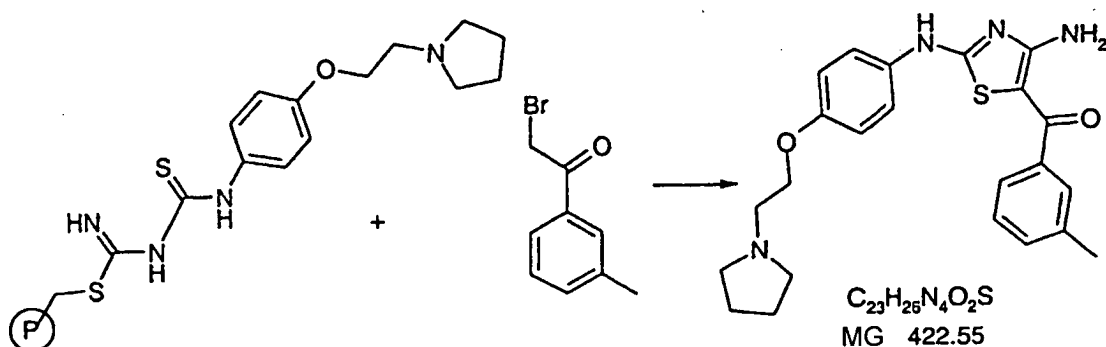


**[0187]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 25 und 2-Brom-1-(3-methylphenyl)-ethanon durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 397$ . Das 2-Brom-1-(3-methylphenyl)-ethanon wird hergestellt durch Behandeln von 3'-Methylacetophenon (Aldrich) mit

Brom, wie in Beispiel 20 C.

### Beispiel 51

[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon

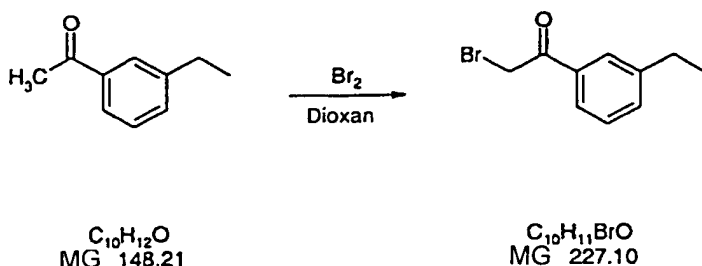


**[0188]** Diese Verbindung wurde hergestellt aus dem Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 24 und 2-Brom-1-(3-methylphenyl)-ethanon durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren. MS (ES)  $MH^+ = 423$ . Das 2-Brom-1-(3-methylphenyl)-ethanon wurde wie in Beispiel 50 beschrieben, hergestellt.

### Beispiel 52

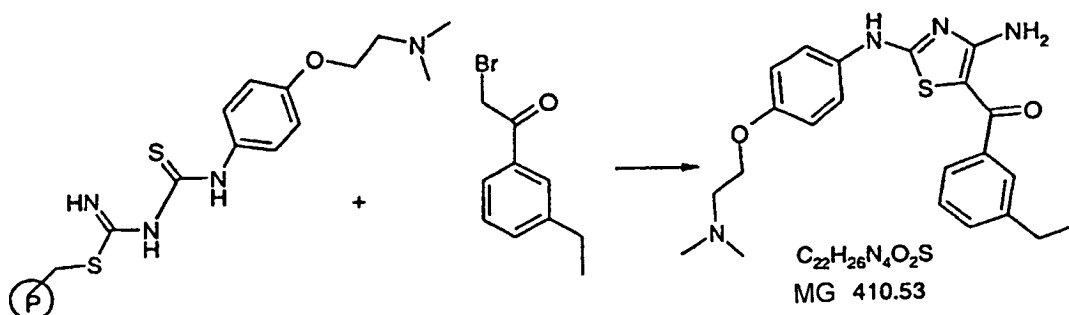
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethylphenyl)-methanon

A. 2-Brom-1-(3-ethylphenyl)ethanon



**[0189]** Zu einer gerührten Lösung von 3-Ethylacetophenon (Maybridge Chemical; 1,103 g, 7,44 mmol) in trockenem 1,4-Dioxan (15 ml) wurde Brom (383  $\mu$ l, 7,44 mmol) gegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 30 min. gerührt und das Lösungsmittel wurde auf einem Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde auf einer Foxy 200-Vorrichtung (Isco, Inc., P.O. Box 85231, Lincoln, Nebraska 68501, USA.; Eluent 5%  $CH_2Cl_2$ /Hexan, 0–2 min. Dann 20 bis 30%  $CH_2Cl_2$ /Hexan, 2 bis 20 min.) chromatographiert, um 2-Brom-1-(3-ethylphenyl)ethanon (1,15 g, 68%) als ein klares Öl zu ergeben.

B. [4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethylphenyl)-methanon

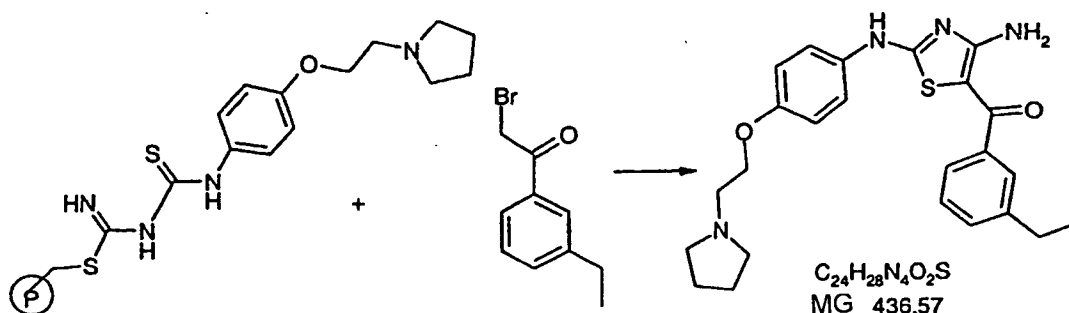


**[0190]** Die Titelverbindung wurde dann aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 25 und dem 2-Brom-1-(3-ethylphenyl)-ethanon von Schritt A durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS

(ES)  $\text{MH}^+ = 411$ .

## Beispiel 53

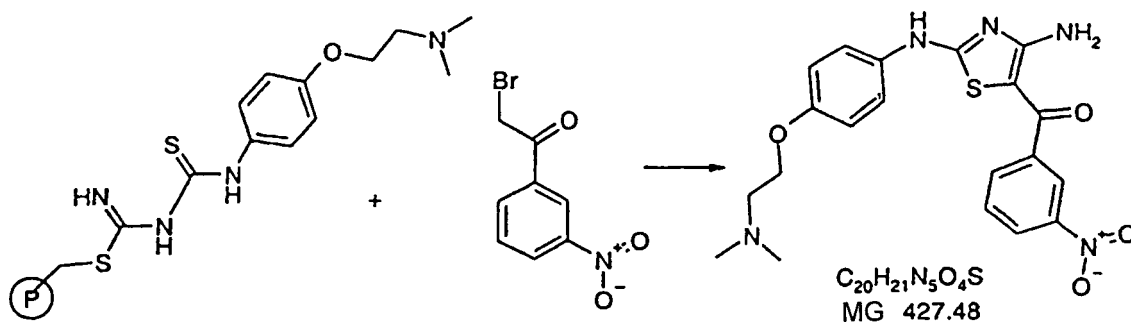
[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethylphenyl)-methanon



**[0191]** Diese Verbindung wurde hergestellt aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 24 und 2-Brom-1-(3-ethylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 52, Schritt A) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 437$ .

## Beispiel 54

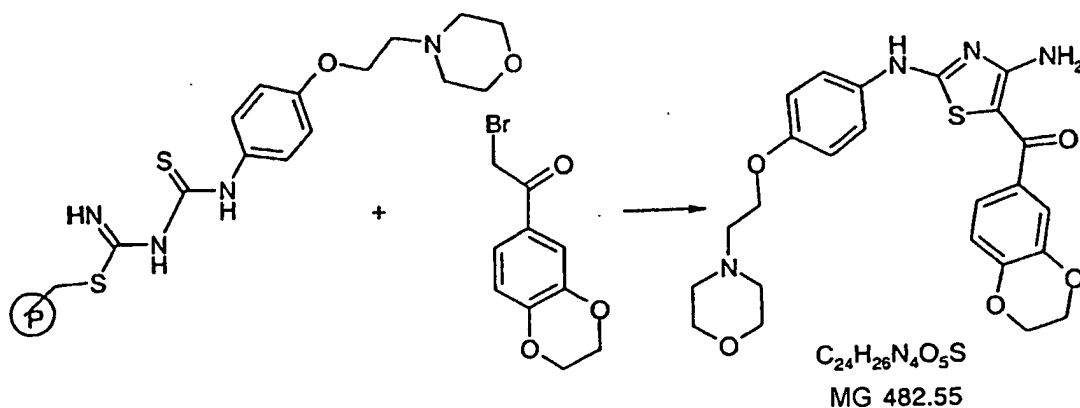
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-nitrophenyl)-methanon



**[0192]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 25 und 2-Brom-1-(3-nitrophenyl)-ethanon (Aldrich) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 428$ .

## Beispiel 55

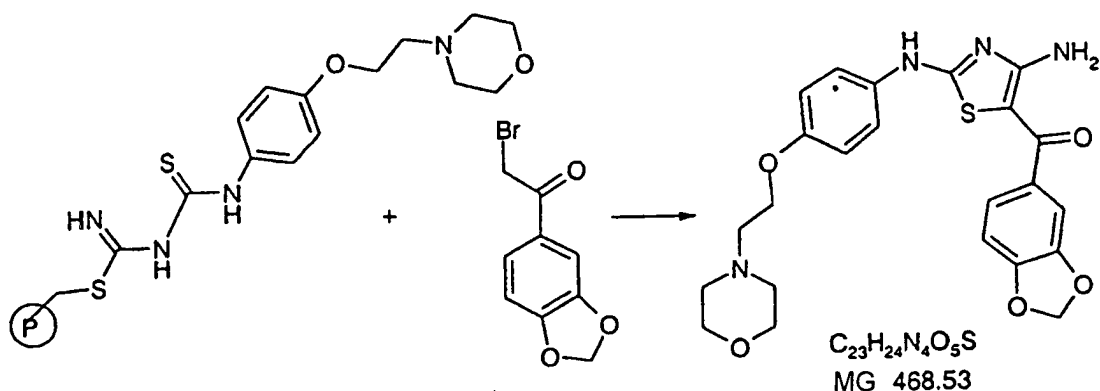
[4-Amino-2-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-methanon



**[0193]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 35 und 2-Brom-1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-ethanon (Maybridge Chemical) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 483$ .

## Beispiel 56

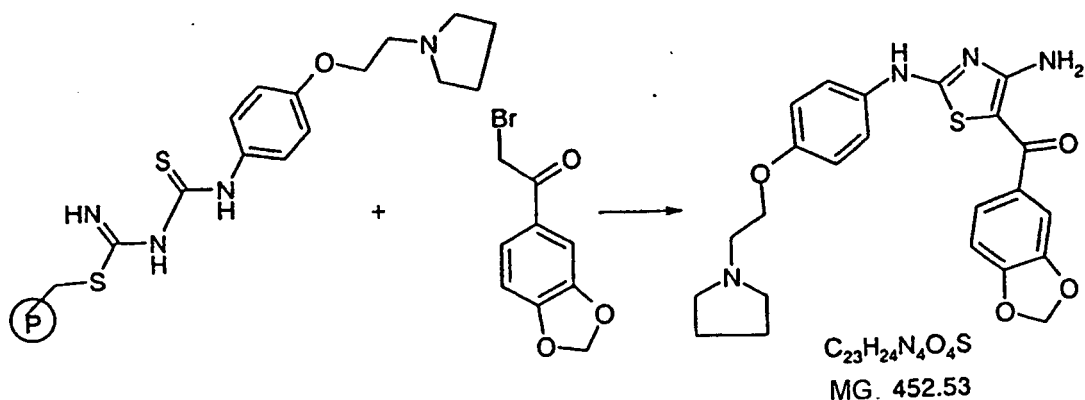
[4-Amino-2-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-benzo[1,3]dioxol-5-yl-methanon



**[0194]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 35 und 1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-bromomethanon (aus Beispiel 132) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 469$ .

## Beispiel 57

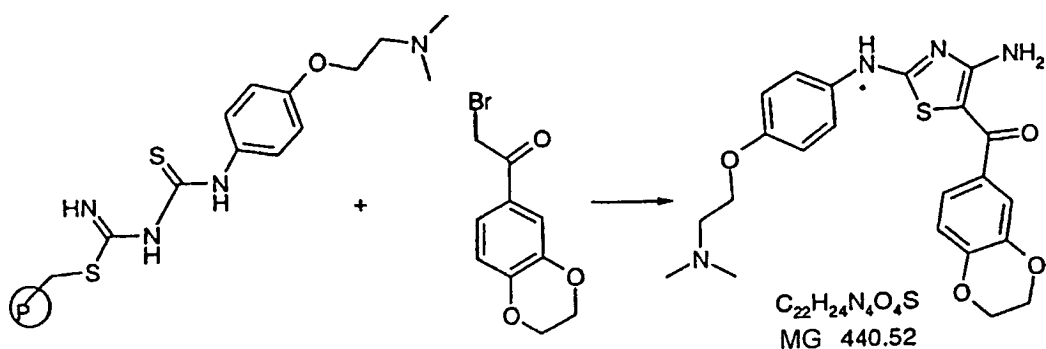
[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-benzo[1,3]dioxol-5-yl-methanon



**[0195]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 24 und 1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-bromomethanon (aus Beispiel 132) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 453$ .

## Beispiel 58

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-methanon



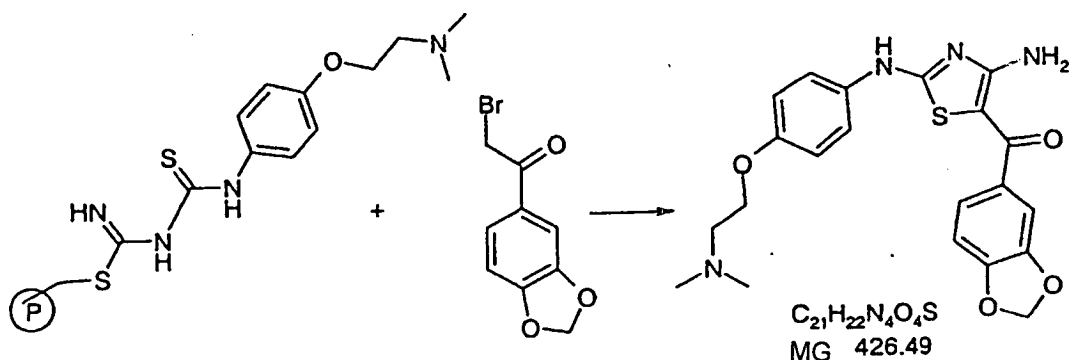
**[0196]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 25 und 2-Brom-1-(2,3-di-



hydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-ethanon (Maybridge Chemical) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 441$ .

## Beispiel 59

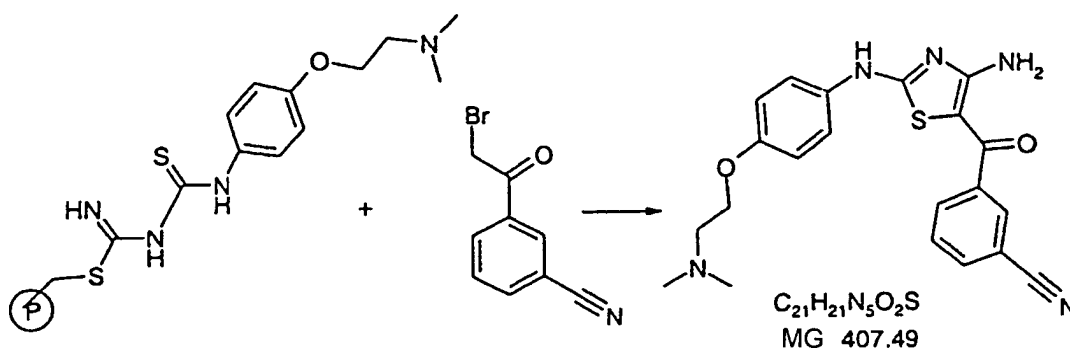
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-benzo[1,3]dioxol-5-yl-methanon



**[0197]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff aus Beispiel 25 und 1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-bromethanon (aus Beispiel 132) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 427$ .

## Beispiel 60

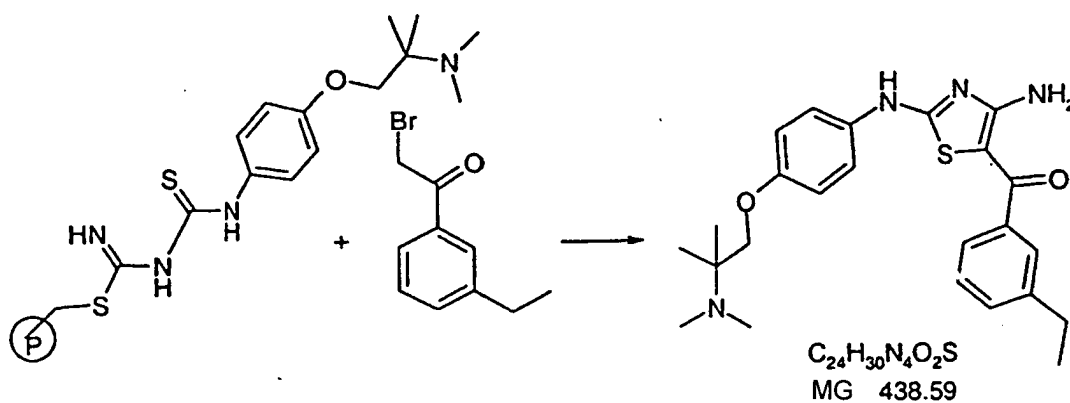
3-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-carbonyl]-benzonitril



**[0198]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 25 und 2-Brom-(3-cyanophenyl)-ethanon (Maybridge Chemical) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 408$ .

## Beispiel 61

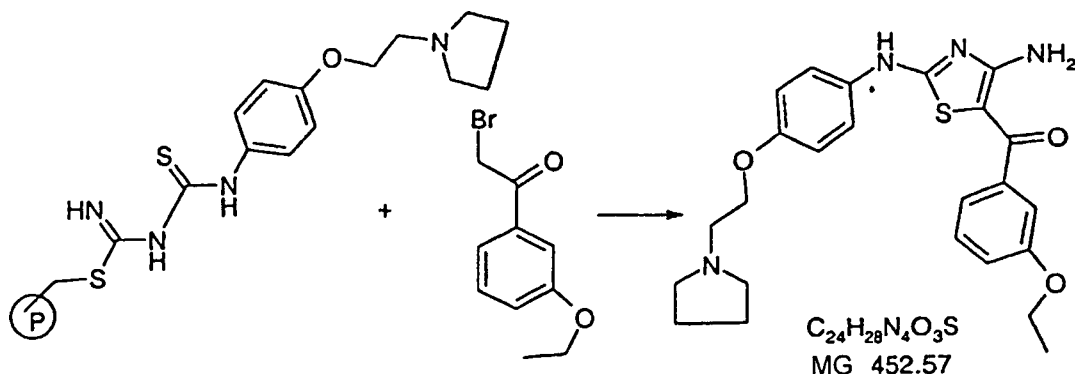
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-2-methylpropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethylphenyl)-methanon



**[0199]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 27 und 2-Brom-(3-ethylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 52, Schritt A) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 439$ .

## Beispiel 62

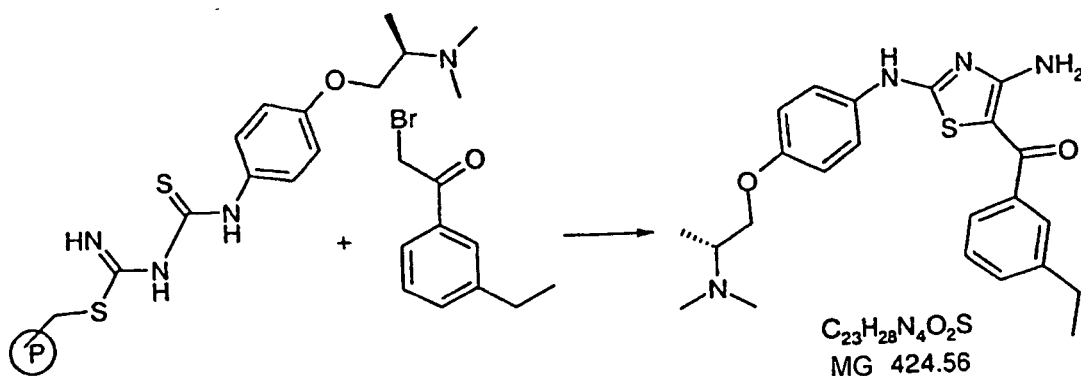
[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethoxyphenyl)-methanon



**[0200]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff aus Beispiel 24 und 2-Brom-(3-ethoxyphenyl)-ethanon durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 453$ . Das 2-Brom-(3-ethoxyphenyl)-ethanon wurde hergestellt durch Behandeln von 1-(3-Ethoxyphenyl)-ethanon (hergestellt entsprechend dem Verfahren in J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2: 1996, 755–760) mit Brom, wie in Beispiel 20 C.

## Beispiel 63

(R)-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminopropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethylphenyl)-methanon

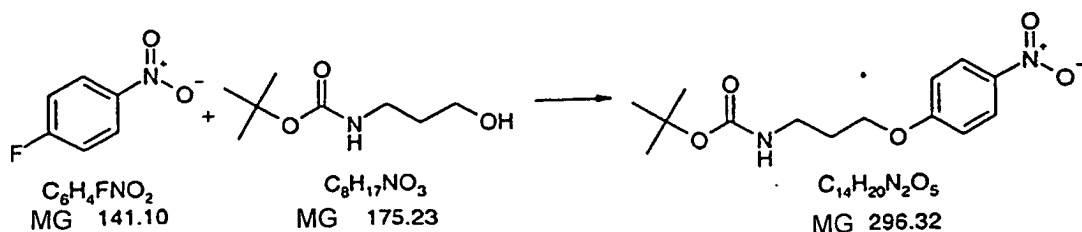


**[0201]** Diese Verbindung wurde hergestellt aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 28 und 2-Brom-(3-ethylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 52A) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren. MS (ES)  $MH^+ = 425$ .

## Beispiel 64

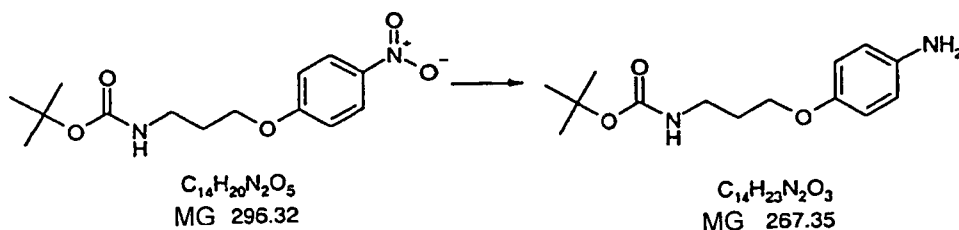
## [3-(4-Isothiocyanatphenoxy)propyl]carbaminsäure-tert-butylester

## A. [3-(4-Nitrophenoxy)propyl]carbaminsäure-tert-butylester



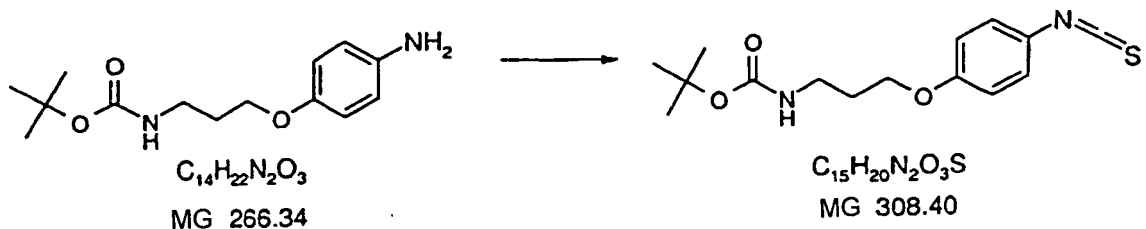
**[0202]** Zu einer Lösung von Natriumhydrid (2,48 g, 98,1 mmol) (Aldrich, 95%) in Tetrahydrofuran (150 ml) wurde eine Lösung von 3-(Boc-amino)-1-propanol (8,1 g, 46,8 mmol) (Aldrich) in Tetrahydrofuran (25 ml) bei  $-10^\circ\text{C}$  gegeben. Nach Rühren für 15 Minuten ließ man die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen und rührte für weitere 30 Minuten. Zu diesem Gemisch wurde eine Lösung von 1-Fluor-4-nitrobenzol (6,92 g, 49,07 mmol) (Aldrich) gegeben und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Das resultierende Gemisch wurde in eine kühle wässrige Ammoniumchloridlösung (100 ml) gegossen. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat ( $3 \times 40$  ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung ( $3 \times 30$  ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde auf Silikagel mit 85:15 Hexan/Ethylacetat gereinigt, um [3-(4-Nitrophenoxy)propyl]carbaminsäure-tert-butylester (10,6 g, 73% Ausbeute) als leicht gelben Feststoff zu ergeben. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 297$ .

## B. [3-(4-Aminophenoxy)propyl]carbaminsäure-tert-butylester



**[0203]** Eine Lösung von [3-(4-Nitrophenoxy)propyl]carbaminsäure-tert-butylester (5,8 g, aus obigem Schritt A) in Ethanol (150 ml) wurde mit 10% Pd/C (250 mg) behandelt und für 2 Stunden unter 40 psi Wasserstoff gerührt. Das Gemisch wurde durch ein Celite-Polster filtriert. Das Polster wurde mit Ethanol gewaschen und die vereinigte Lösung wurde im Vakuum eingedampft, um [3-(4-Aminophenoxy)propyl]carbaminsäure-tert-butylester (5,1 g, 97%) zu ergeben. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 268$ .

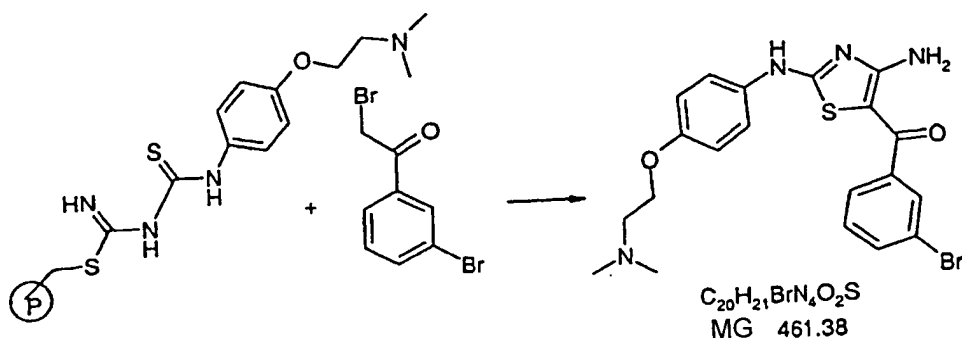
## C. [3-(4-Isothiocyanatphenoxy)propyl]carbaminsäure-tert-butylester



**[0204]** Zu einer gekühlten Lösung ( $-15^\circ\text{C}$ ) von 1,1-Thiocarbonyldiimidazol (756 mg, 4,115 mmol) (Aldrich) in N,N-Dimethylformamid (11 ml) wurde tropfenweise eine Lösung von [3-(4-Aminophenoxy)propyl]carbaminsäure-tert-butylester (1,02 g, 3,84 mmol) (aus obigem Schritt B) in N,N-Dimethylformamid (11 ml) über 25 Minuten gegeben. Nachdem die Zugabe abgeschlossen war, wurde das Gemisch bei  $-15^\circ\text{C}$  für 20 Minuten und dann bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Eiswasser wurde zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Die Etherschicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde auf Silikagel mit 85:15 Hexan/Ethylacetat gereinigt, um [3-(4-Isothiocyanatphenoxy)propyl]carbaminsäure-tert-butylester (10,07 g, 91 Ausbeute) zu ergeben. HRMS, beobachtet: 308,1197; Berechnet für  $\text{M}^+ = 308,1195$ .

## Beispiel 65

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-bromophenyl)-methanon

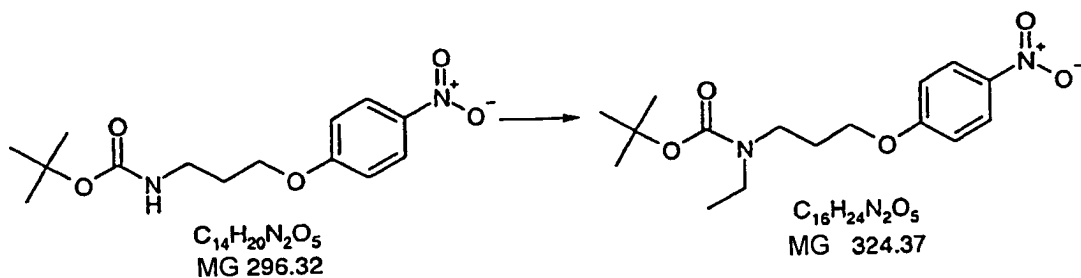


**[0205]** Diese Verbindung wurde hergestellt aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 25 und 2-Brom-1-(3-bromphenyl)-ethanon (Lancaster) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren. MS (ES)  $MH^+$  = 461.

## Beispiel 66

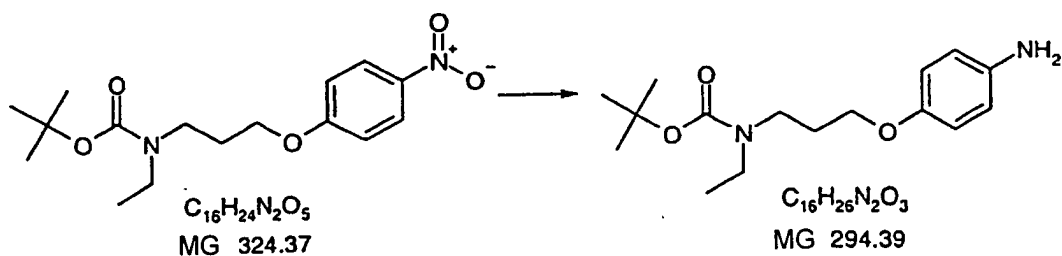
Ethyl-[3-(4-isothiocyanatphenoxy)propyl]carbaminsäure-tert-butylester

A. Ethyl-[3-(4-nitrophenoxy)propyl]carbaminsäure-tert-butylester



**[0206]** Zu einer Suspension von Natriumhydrid (477 mg, 18,88 mmol (Aldrich, 95%) in Tetrahydrofuran (25 ml) wurde eine Lösung von [3-(4-Nitrophenoxy)propyl]carbaminsäure-tert-butylester (3,0 g, 10,13 mmol) (aus Beispiel 64, Schritt A) in Tetrahydrofuran (15 ml) bei 0°C gegeben. Nach der Zugabe ließ man das Gemisch bei Raumtemperatur für 30 Minuten rühren, behandelte mit Iodethan (3,76 g, 24,25 mmol) (Aldrich) und erhitze bei 55°C für eine Stunde bevor mit wässrigem Ammoniumchlorid (20 ml) gequencht wurde. Das resultierende Gemisch wurde mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde auf Silikagel mit 75:25 Hexan/Ethylacetat gereinigt, um Ethyl-[3-(4-nitrophenoxy)propyl]carbaminsäure-tert-butylester (3,15 g, 96%) zu ergeben. MS (ES)  $MH^+$  = 325.

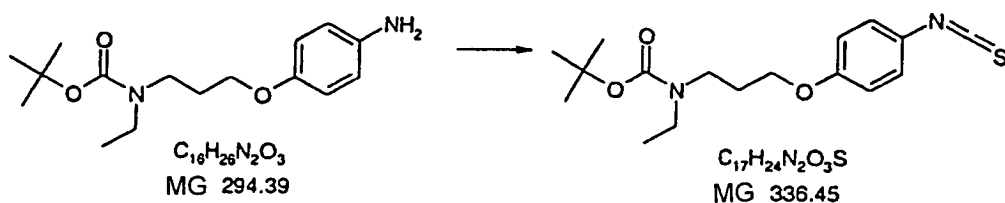
B. (3-(4-Aminophenoxy)propyl)-ethyl-carbaminsäure-tert-butylester



**[0207]** Eine Lösung von Ethyl-[3-(4-nitrophenoxy)propyl]carbaminsäure-tert-butylester (2,9 g) (aus obigem Schritt A) in Ethanol (70 ml) wurde mit 10% Pd/C (442 mg) behandelt und für 2 Stunden unter 40 psi Wasserstoff gerührt. Das Gemisch wurde durch ein Celite-Polster filtriert. Das Polster wurde mit Ethanol gewaschen und die vereinigte Lösung wurde im Vakuum eingedampft, um [3-(4-Aminophenoxy)propyl]-ethyl-carbaminsäure-

re-tert-butylester (2,63 g, 88%) zu ergeben. HRMS, beobachtet: 317,1839; berechnet für  $M + Na$  317,1835.

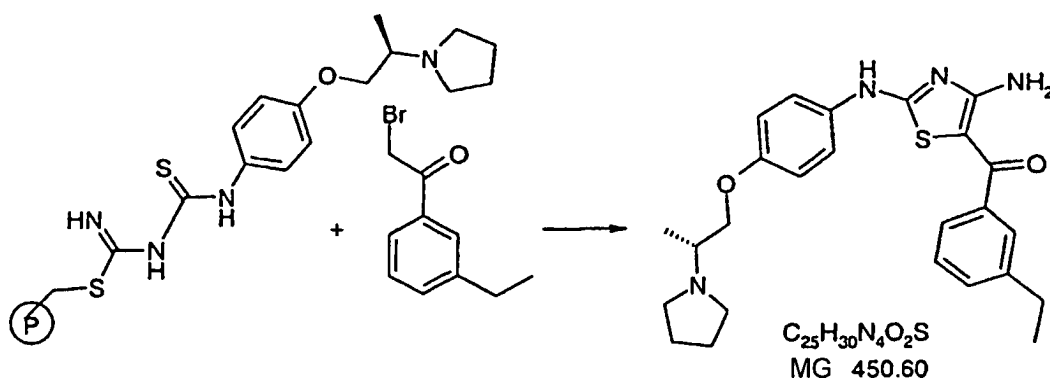
C. Ethyl-[3-(4-isothiocyanatphenoxy)propyl]carbaminsäure-tert-butylester



**[0208]** Zu einer gekühlten ( $-20^{\circ}C$ ) Lösung von 1,1-Thiocarbonyldiimidazol (811 mg, 4,415 mmol) (Aldrich) in N,N-Dimethylformamid (11 ml) wurde tropfenweise eine Lösung von [3-(4-Aminophenoxy)propyl]-ethyl-carbaminsäure-tert-butylester (1,175 g, 3,99 mmol) (aus obigem Schritt B) in N,N-Dimethylformamid (11 ml) über 25 Minuten gegeben. Nachdem die Zugabe abgeschlossen war, wurde das Gemisch bei  $-20^{\circ}C$  für 20 Minuten und dann bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Eiswasser wurde zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Die Etherschicht wurde getrocknet ( $Na_2SO_4$ ), filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde auf Silikagel mit 85:15 Hexan/Ethylacetat gereinigt, um Ethyl-[3-(4-isothiocyanatphenoxy)propyl]carbaminsäure-tert-butylester (1,24 g, 92% Ausbeute) zu ergeben. HRMS, beobachtet: 336,1496; berechnet für  $M^+$ : 336,1508.

Beispiel 67

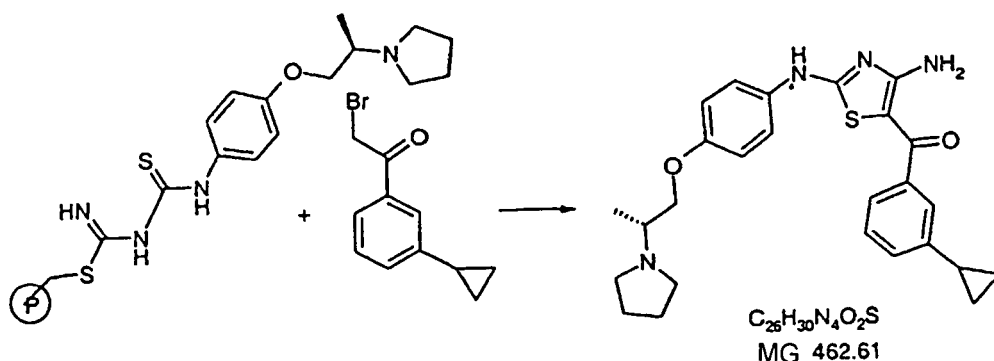
(R)-[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethylphenyl)-methanon



**[0209]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 29 und 2-Brom-1-(3-ethylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 52 A) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+$  = 451.

Beispiel 68

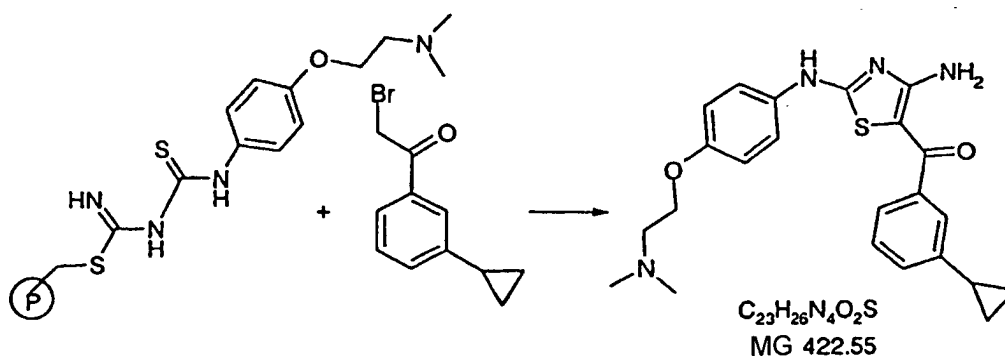
(R)-[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropylphenyl)-methanon



**[0210]** Diese Verbindung wurde hergestellt aus dem Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 29 und 2-Brom-1-(3-cyclopropylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 20 C) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren. MS (ES)  $MH^+$  = 463.

## Beispiel 69

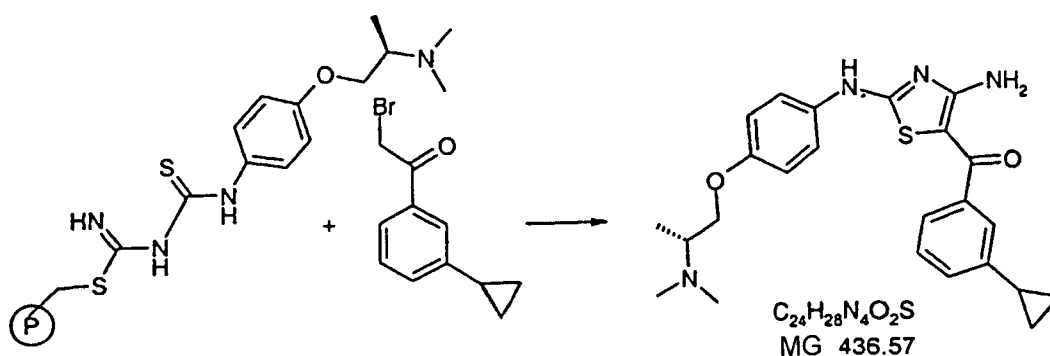
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropylphenyl)-methanon



**[0211]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 25 und 2-Brom-1-(3-cyclopropylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 20 C) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 423$ .

## Beispiel 70

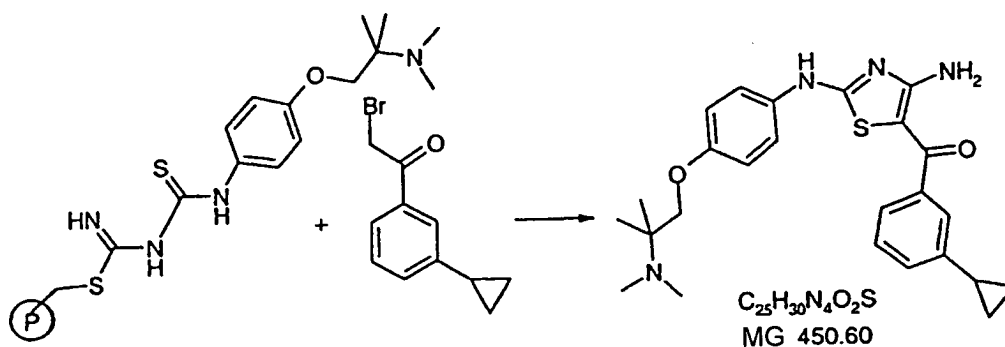
(R)-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminopropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropylphenyl)-methanon



**[0212]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 28 und 2-Brom-1-(3-cyclopropylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 20 C) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 437$ .

## Beispiel 71

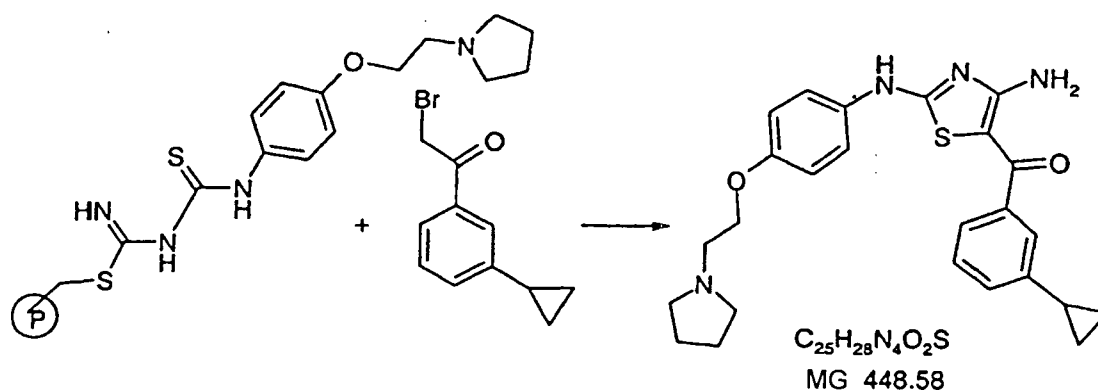
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-2-methylpropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropylphenyl)-methanon



**[0213]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 27 und 2-Brom-1-(3-cyclopropylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 20 C) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 451$ .

## Beispiel 72

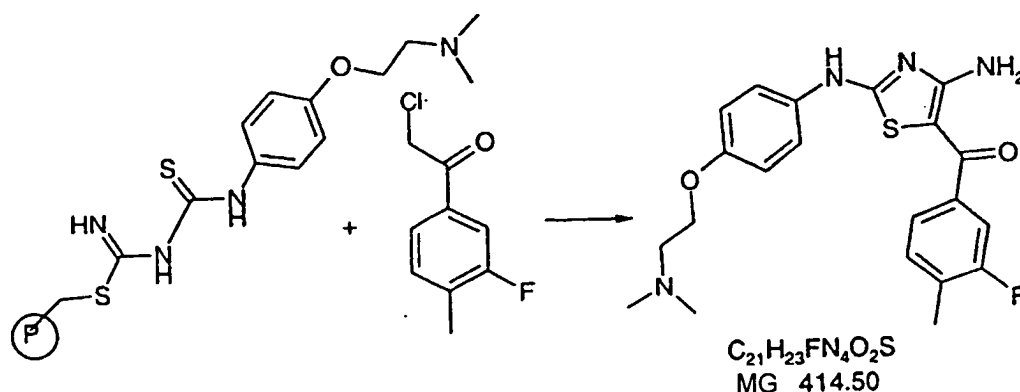
[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropylphenyl)-methanon



**[0214]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 24 und 2-Brom-1-(3-cyclopropylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 20 C) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 449$ .

## Beispiel 73

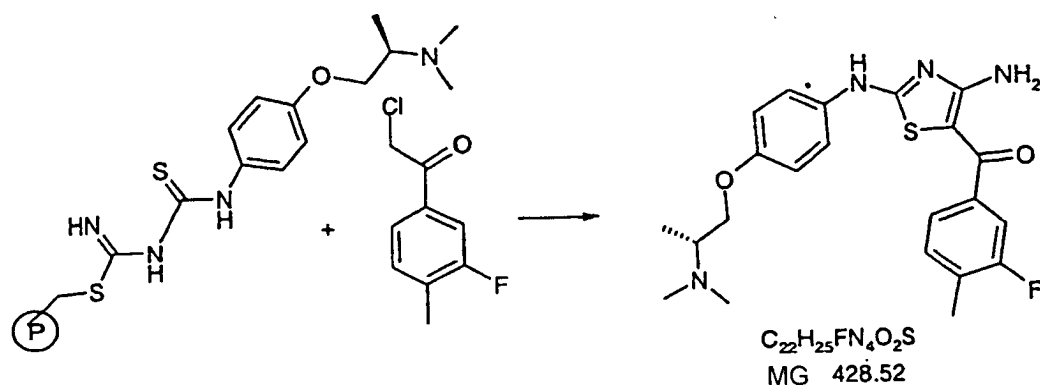
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methylphenyl)-methanon



**[0215]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 25 und 2-Chlor-1-(3-fluor-4-methylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 21) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 415$ .

## Beispiel 74

(R)-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminopropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methylphenyl)-methanon

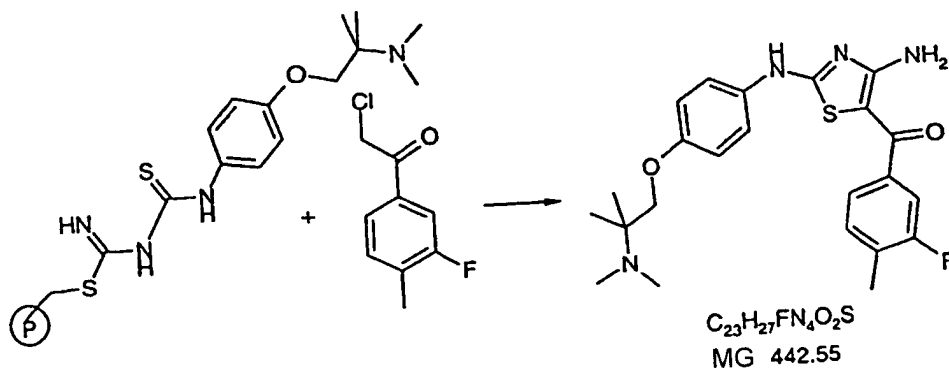


**[0216]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 28 und 2-Chlor-1-(3-flu-

or-4-methylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 21) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 429$ .

## Beispiel 75

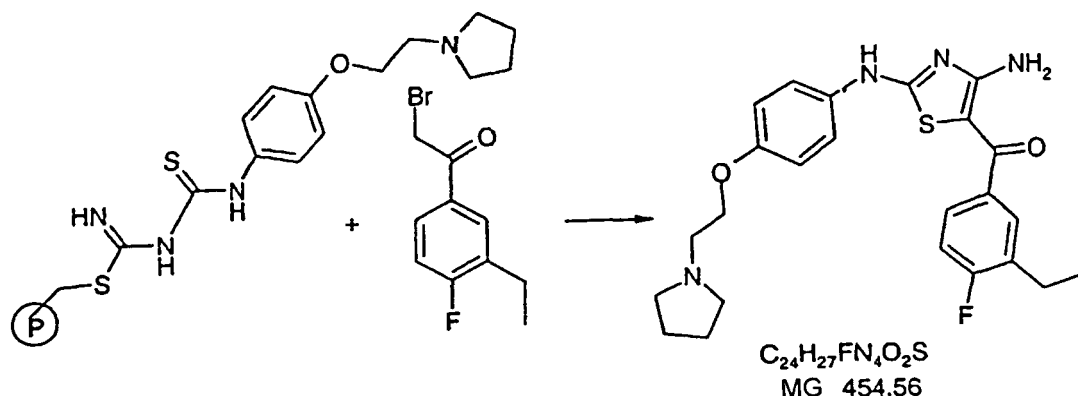
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-2-methylpropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methylphenyl)-methanon



[0217] Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 27 und 2-Chlor-1-(3-fluor-4-methylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 21) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 443$ .

## Beispiel 76

[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-4-fluorphenyl)-methanon

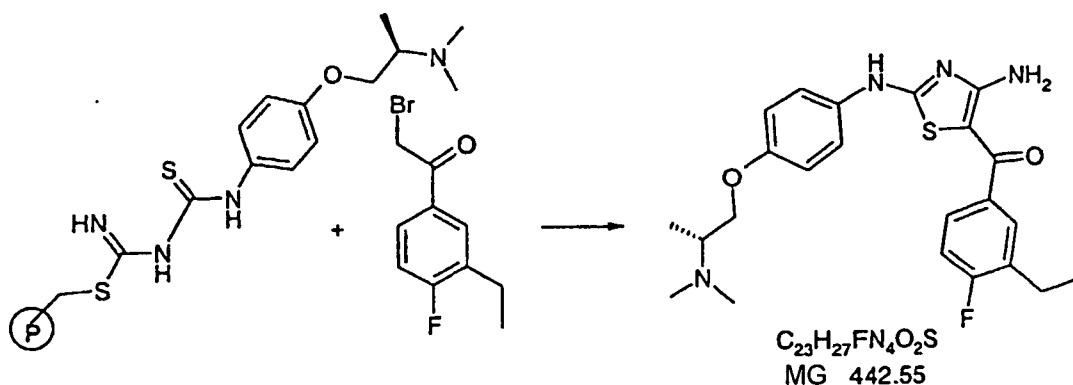


[0218] Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 24 und 2-Brom-1-(3-ethyl-4-fluorphenyl)-ethanon (aus Beispiel 22) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 455$ .



## Beispiel 77

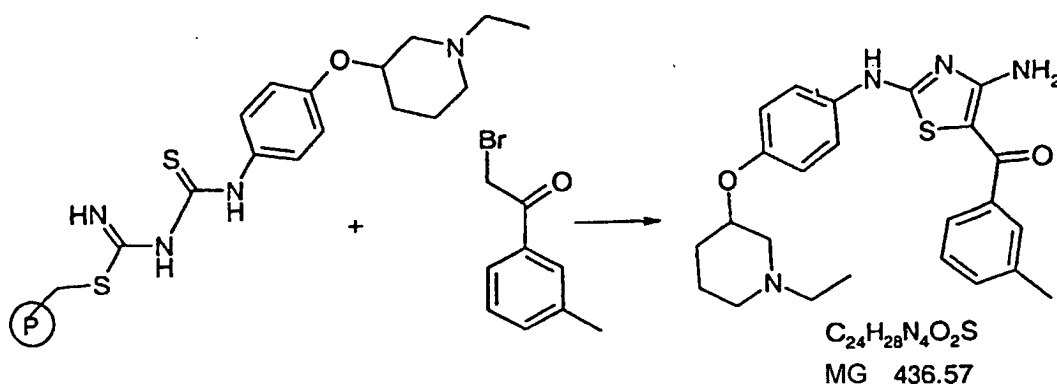
(R)-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminopropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-4-fluorophenyl)-methanon



**[0219]** Diese Verbindung wurde hergestellt aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 28 und 2-Brom-1-(3-ethyl-4-fluorophenyl)-ethanon (aus Beispiel 22) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren. MS (ES)  $MH^+ = 443$ .

## Beispiel 78

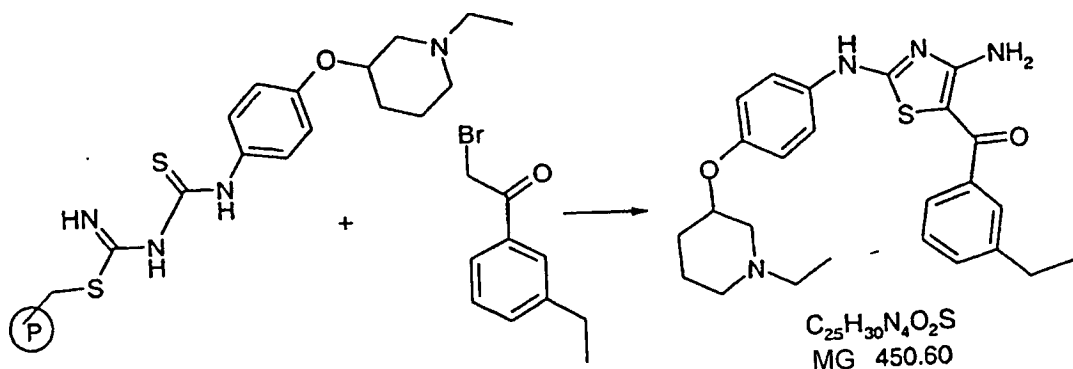
[4-Amino-2-[4-(1-ethylpiperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon



**[0220]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 31 und 2-Brom-1-(3-methylphenyl)-ethanon durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 437$ . Das 2-Brom-1-(3-methylphenyl)-ethanon wurde wie in Beispiel 50 beschrieben, hergestellt.

## Beispiel 79

[4-Amino-2-[4-(1-ethylpiperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethylphenyl)-methanon

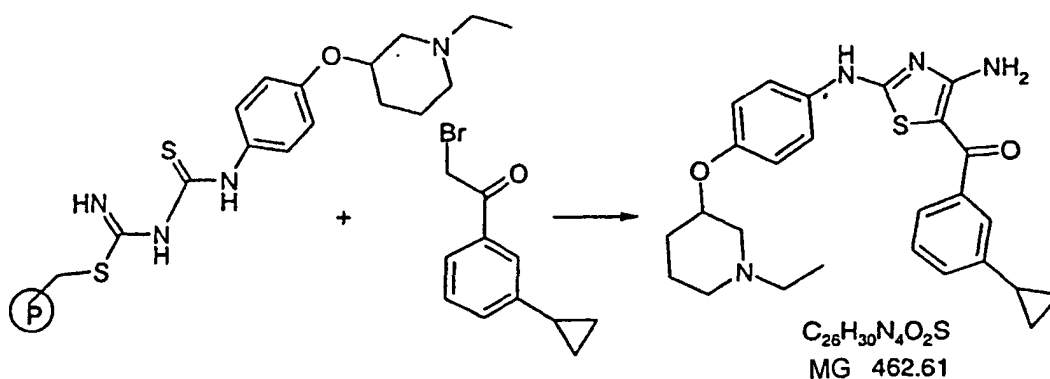


**[0221]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 31 und 2-Brom-1-(3-ethylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 52, Schritt A) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS

(ES)  $\text{MH}^+ = 451$ .

## Beispiel 80

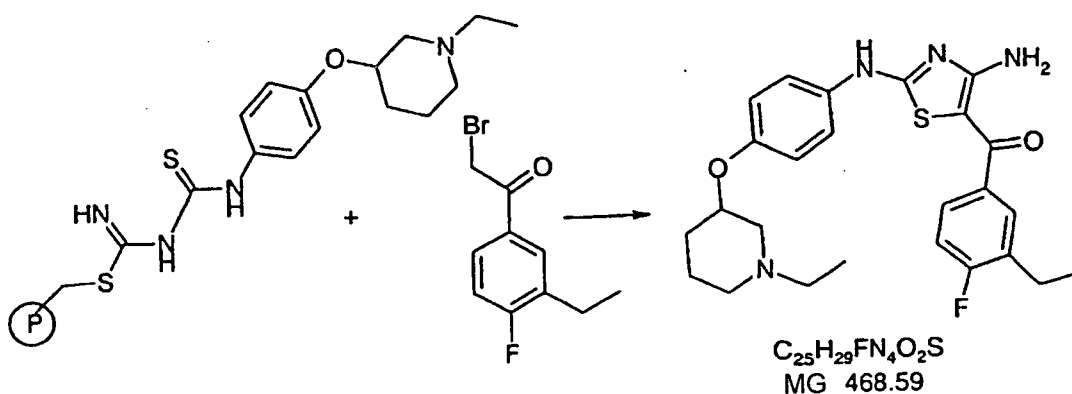
[4-Amino-2-[4-(1-ethylpiperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropylphenyl)-methanon



**[0222]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 31 und 2-Brom-1-(3-cyclopropylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 20 C) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 463$ .

## Beispiel 81

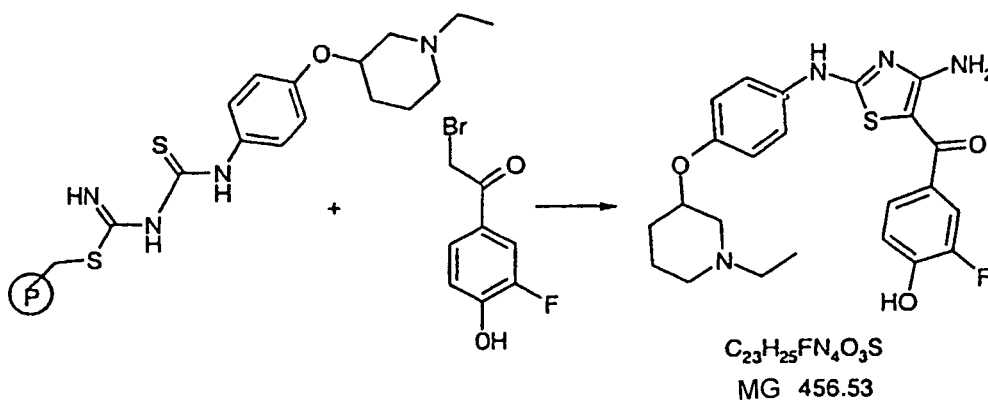
[4-Amino-2-[4-(1-ethylpiperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-4-fluorphenyl)-methanon



**[0223]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 31 und 2-Brom-1-(3-ethyl-4-fluorphenyl)-ethanon (aus Beispiel 22) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 469$ .

## Beispiel 82

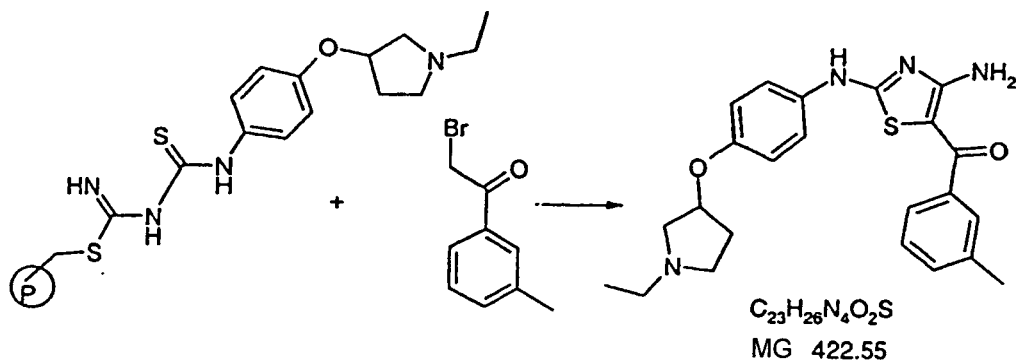
[4-Amino-2-[4-(1-ethylpiperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-hydroxyphenyl)-methanon



**[0224]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 31 und 2-Brom-1-(3-fluor-4-hydroxyphenyl)-ethanon (aus Beispiel 119) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 457$ .

## Beispiel 83

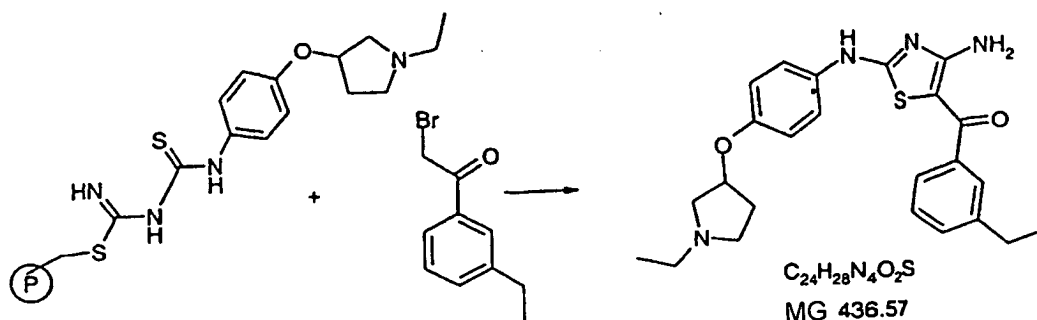
[4-Amino-2-[4-(1-ethylpyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon



**[0225]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 30 und 2-Brom-1-(3-methylphenyl)-ethanon durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 423$ . Das 2-Brom-1-(3-methylphenyl)-ethanon wurde wie in Beispiel 50 beschrieben, hergestellt.

## Beispiel 84

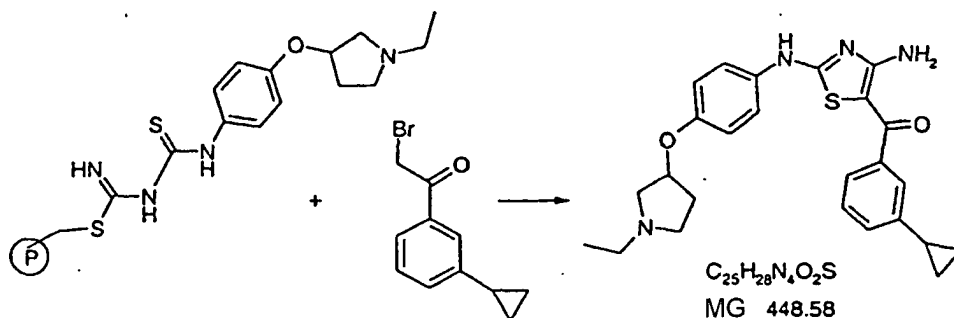
[4-Amino-2-[4-(1-ethylpyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethylphenyl)-methanon



**[0226]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 30 und 2-Brom-1-(3-ethylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 52, Schritt A) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 437$ .

## Beispiel 85

[4-Amino-2-[4-(1-ethylpyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropylphenyl)-methanon

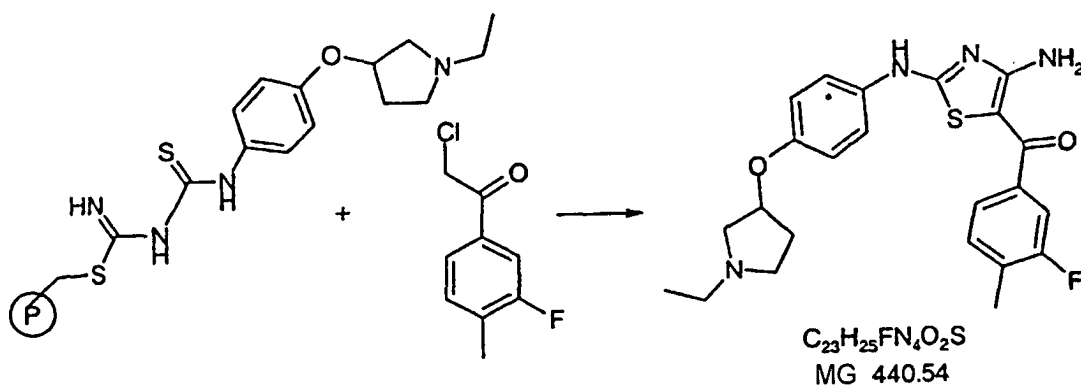


**[0227]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 30 und 2-Brom-1-(3-cyclopropylphenyl)-ethanon durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt.

lopropylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 20 C) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 449$ .

## Beispiel 86

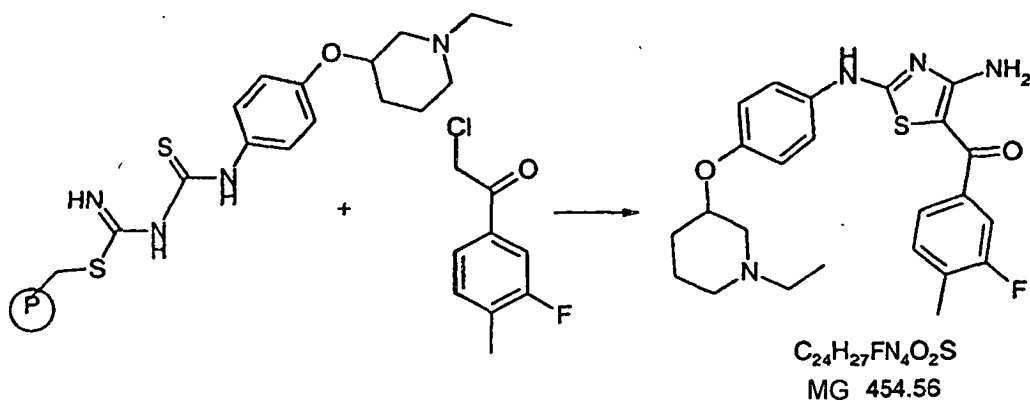
[4-Amino-2-[4-(1-ethylpyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methylphenyl)-methanon



**[0228]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 30 und 2-Chlor-1-(3-fluor-4-methylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 21) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 441$ .

## Beispiel 87

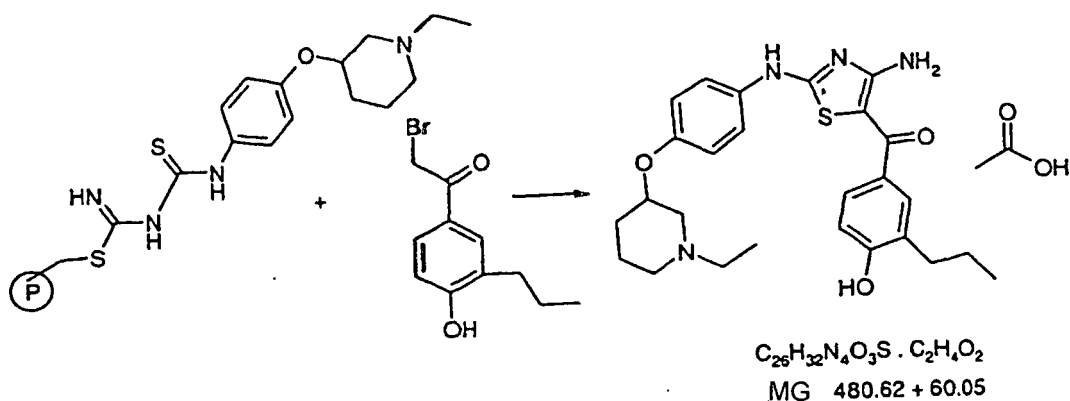
[4-Amino-2-[4-(1-ethylpiperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methylphenyl)-methanon



**[0229]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 31 und 2-Chlor-1-(3-fluor-4-methylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 21) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 455$ .

## Beispiel 88

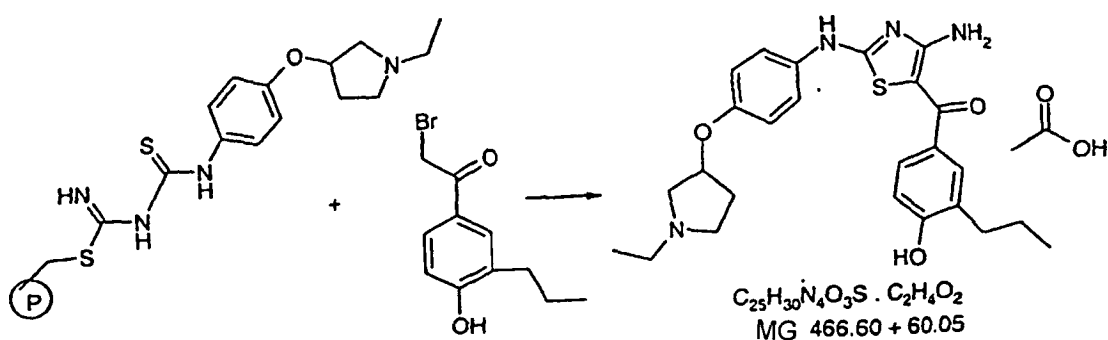
[4-Amino-2-[4-(1-ethylpiperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-methanon;  
Verbindung mit Essigsäure



**[0230]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 31 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 23) (40,2 mg, 0,156 mmol) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. Nachdem das Rohmaterial erhalten wurde, wurde es durch reverse Phase-HPLC als das Essigsäuresalz gereinigt. 38,2 mg, 68%. MS (ES)  $MH^+ = 481$ .

## Beispiel 89

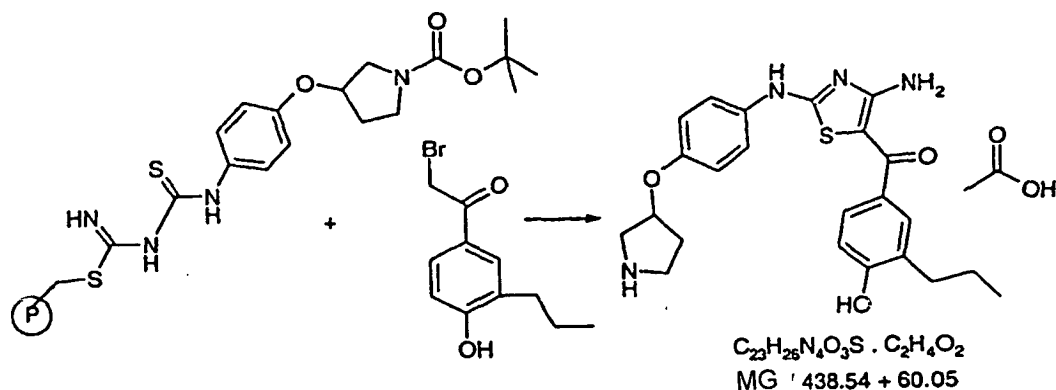
[4-Amino-2-[4-(1-ethylpyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-methanon;  
Verbindung mit Essigsäure



**[0231]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 30 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-ethanon (40,2 mg, 0,156 mmol) (aus Beispiel 23) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. Nachdem das Rohmaterial erhalten war, wurde es durch reverse Phase-HPLC als das Essigsäuresalz gereinigt. 36 mg, 68%, MS (ES)  $MH^+ = 467$ .

## Beispiel 90

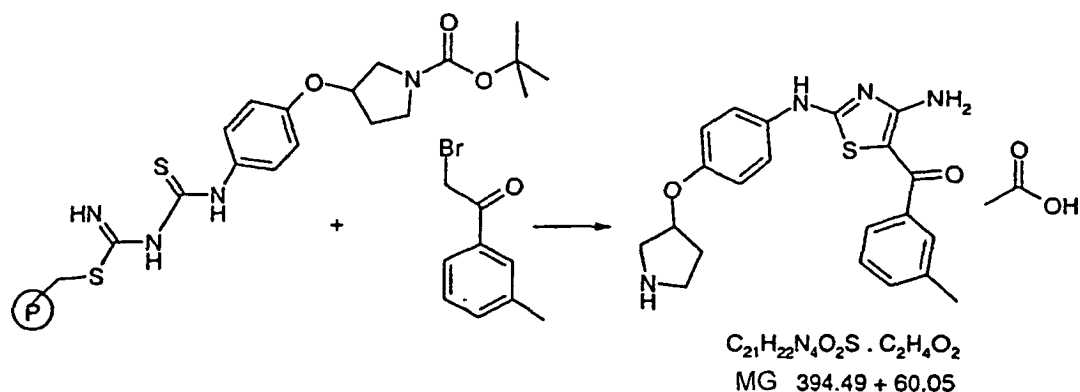
[4-Amino-2-[4-pyrrolidin-3-yloxy]-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure



**[0232]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 95 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-ethanon (40,2 mg, 0,156 mmol) (aus Beispiel 23) durch das in Beispiel 45 verwendete Verfahren hergestellt. Die freie Base wurde mit wässriger Essigsäure behandelt und das Gemisch wurde lyophilisiert, um ein gelbes Pulver zu ergeben. 40 mg, 77%, MS (ES)  $MH^+ = 439$ .

## Beispiel 91

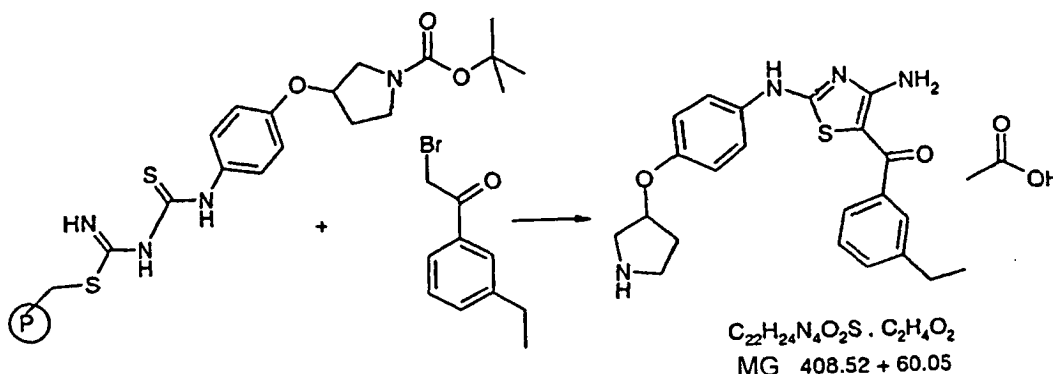
[4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon; Verbindung mit Essigsäure



**[0233]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 95 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(3-methylphenyl)-ethanon (31,2 mg, 0,156 mmol) durch das in Beispiel 45 verwendete Verfahren hergestellt. Die freie Base wurde mit wässriger Essigsäure behandelt und das Gemisch wurde lyophilisiert, um ein gelbes Pulver zu ergeben. 33 mg, 70% MS (ES)  $MH^+ = 395$ . Das 2-Brom-1-(3-methylphenyl)-ethanon wurde wie in Beispiel 50 beschrieben, hergestellt.

## Beispiel 92

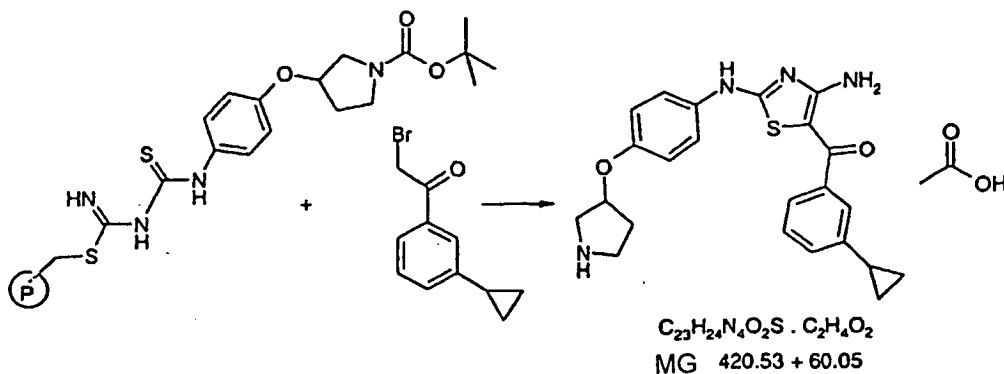
[4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethylphenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure



**[0234]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 95 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung mit Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(3-ethylphenyl)-ethanon (35 mg, 0,156 mmol) (aus Beispiel 52, Schritt A) durch das in Beispiel 45 verwendete Verfahren hergestellt. Die freie Base wurde mit wässriger Essigsäure behandelt und das Gemisch wurde lyophilisiert, um ein gelbes Pulver zu ergeben. 35 mg, 75% MS (ES)  $MH^+ = 409$ .

## Beispiel 93

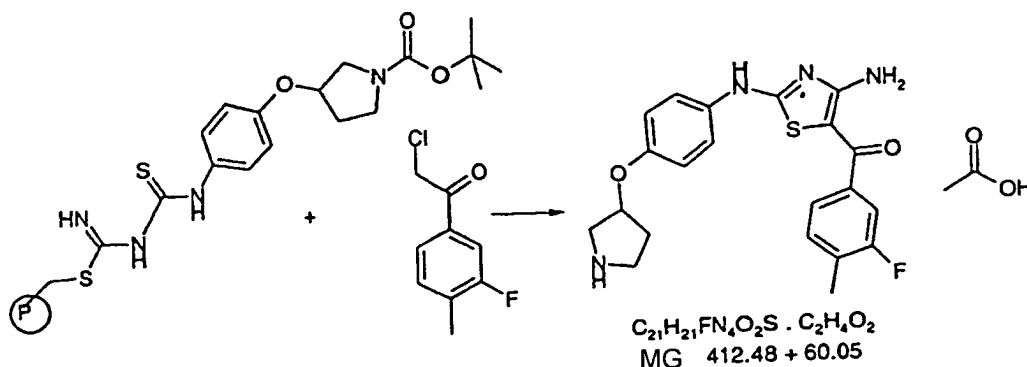
[4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropylphenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure



**[0235]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 95 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung mit Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(3-cyclopropylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 20 C) (37 mg, 0,156 mmol) durch das in Beispiel 45 verwendete Verfahren hergestellt. Die freie Base wurde mit wässriger Essigsäure behandelt und das Gemisch wurde lyophilisiert, um ein gelbes Pulver zu ergeben. 37,3 mg, 80%, MS (ES)  $MH^+ = 421$ .

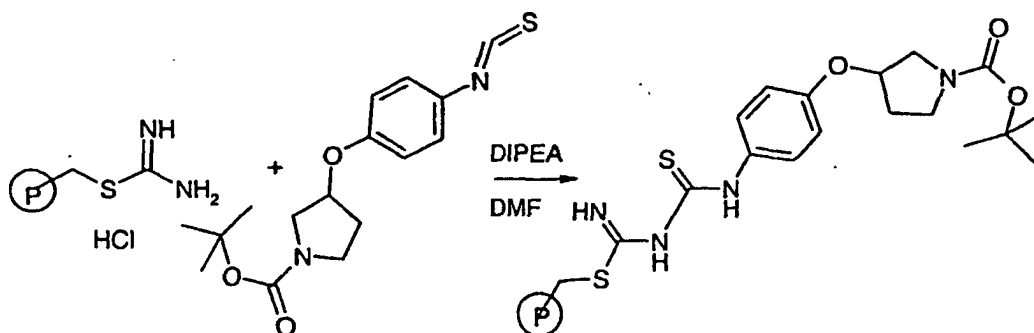
## Beispiel 94

[4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methylphenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure



[0236] Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 95 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung mit Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Chlor-1-(3-fluor-4-methylphenyl)-ethanon (29 mg, 0,156 mmol) (aus Beispiel 21) durch das in Beispiel 45 verwendete Verfahren hergestellt. Die freie Base wurde mit wässriger Essigsäure behandelt und das Gemisch wurde lyophilisiert, um ein gelbes Pulver zu ergeben. 29 mg, 80%, MS (ES)  $MH^+ = 413$ .

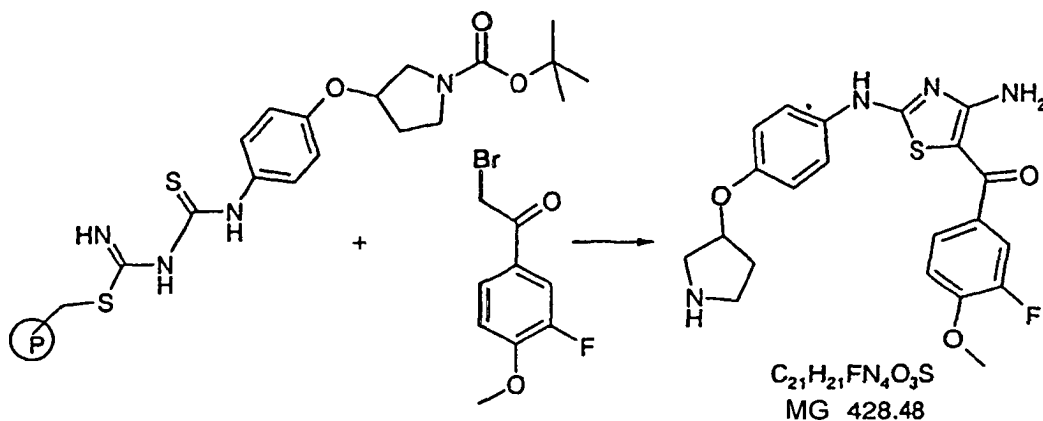
## Beispiel 95



[0237] Hergestellt wie in Beispiel 24 aus dem in Beispiel 15 hergestellten Isothiocyanat.

## Beispiel 96

[4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-methanon

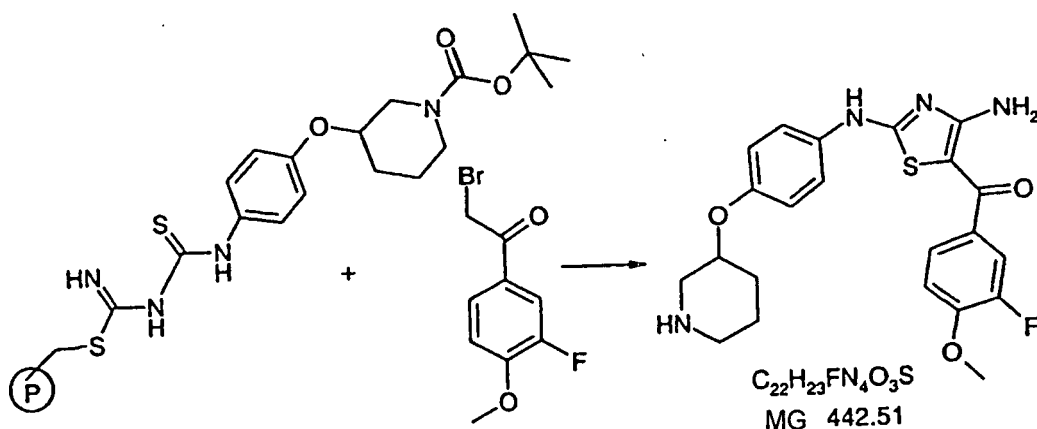


[0238] Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 95 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-ethanon (Maybridge Chemical) durch das in Beispiel 45 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 429$ .



## Beispiel 97

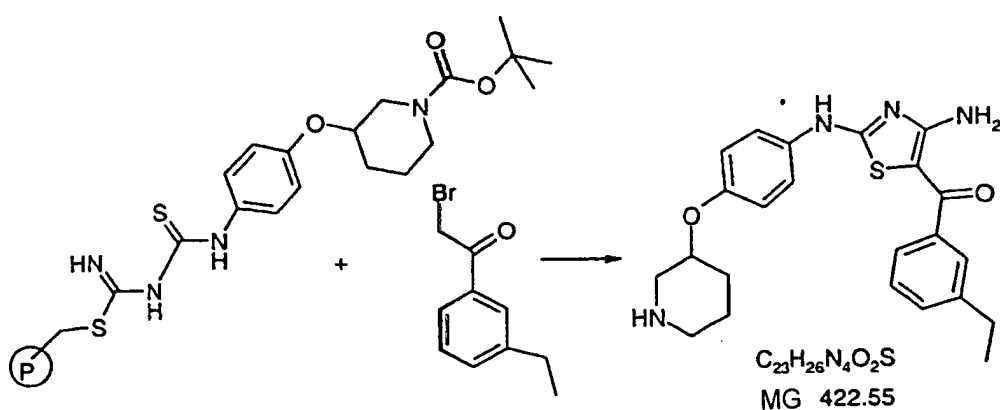
[4-Amino-2-[4-(piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-methanon



**[0239]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 34 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-ethanon (Maybridge Chemical) durch das in Beispiel 45 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 443$ .

## Beispiel 98

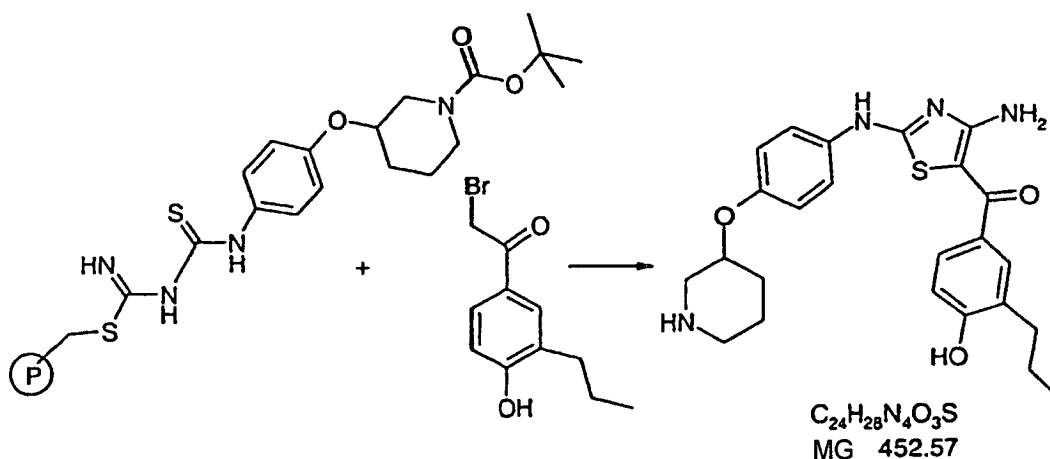
[4-Amino-2-[4-(piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethylphenyl)-methanon



**[0240]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 34 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(3-ethylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 52, Schritt A) durch das in Beispiel 45 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 423$ .

## Beispiel 99

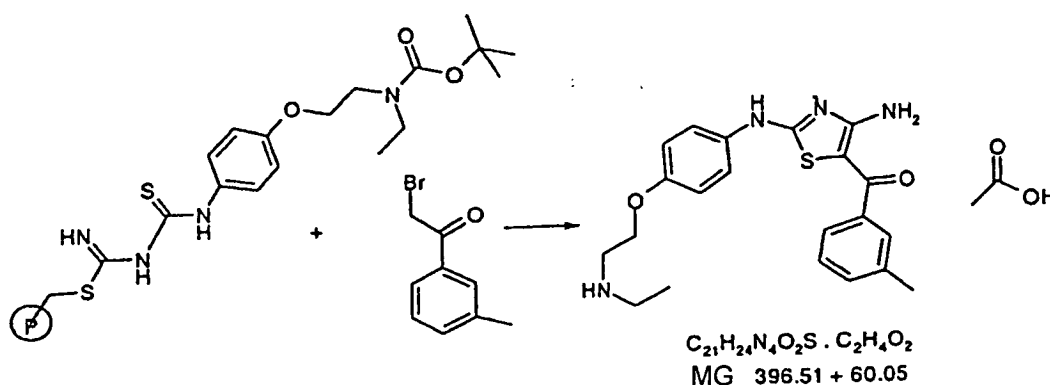
[4-Amino-2-[4-(piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-methanon



**[0241]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 34 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 23) durch das in Beispiel 45 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 453$ .

## Beispiel 100

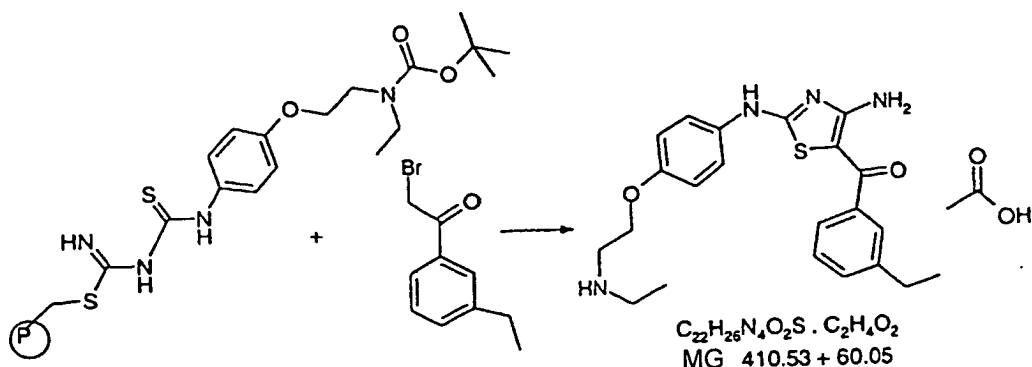
[4-Amino-2-[4-(2-ethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon; Verbindung mit Essigsäure



**[0242]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 33 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(3-methylphenyl)-ethanon durch das in Beispiel 45 verwendete Verfahren hergestellt. Die freie Base wurde mit wässriger Essigsäure behandelt und das Gemisch wurde lyophilisiert, um ein gelbes Pulver zu ergeben. MS (ES)  $MH^+ = 397$ . Das 2-Brom-1-(3-methylphenyl)-ethanon wurde hergestellt wie in Beispiel 50 beschrieben.

## Beispiel 101

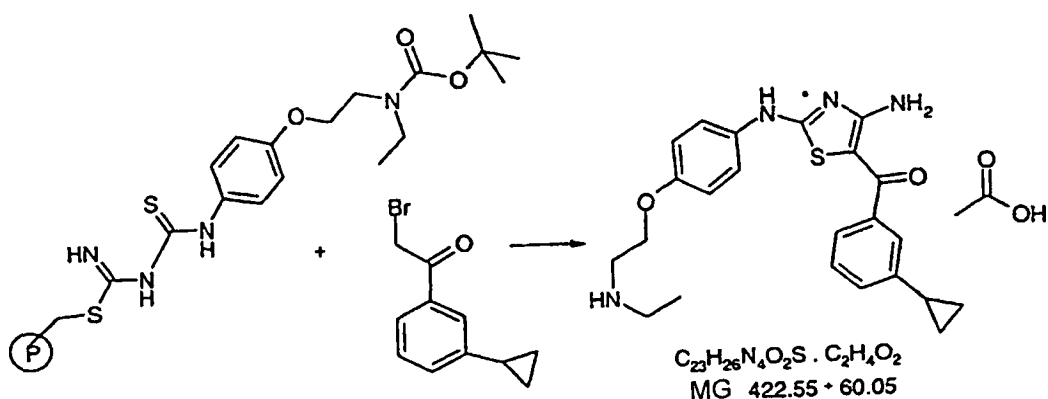
[4-Amino-2-[4-(2-ethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethylphenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure



**[0243]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 33 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(3-ethylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 52, Schritt A) durch das in Beispiel 45 verwendete Verfahren hergestellt. Die freie Base wurde mit wässriger Essigsäure behandelt und das Gemisch wurde lyophilisiert, um ein gelbes Pulver zu ergeben. MS (ES)  $MH^+ = 411$ .

## Beispiel 102

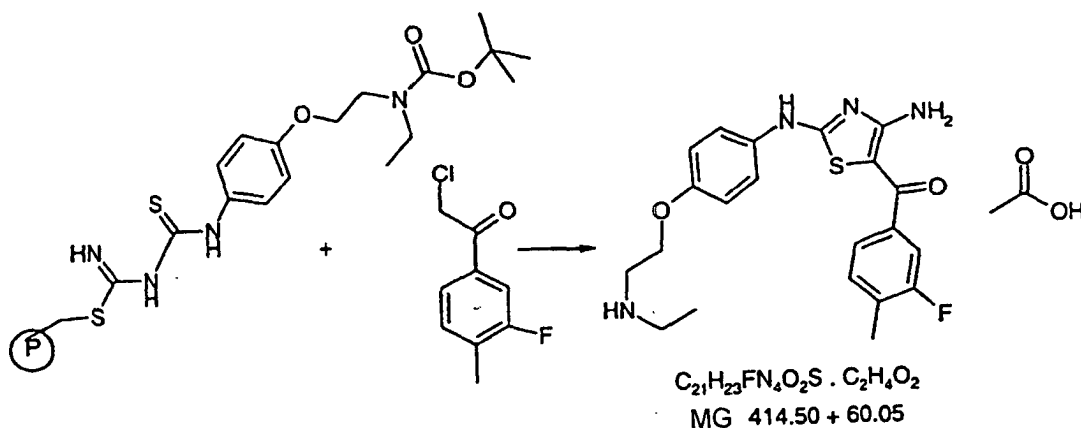
[4-Amino-2-[4-(1-ethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropylphenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure



**[0244]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 33 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(3-cyclopropylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 20) durch das in Beispiel 45 verwendete Verfahren hergestellt. Die freie Base wurde mit wässriger Essigsäure behandelt und das Gemisch wurde lyophilisiert, um ein gelbes Pulver zu ergeben. MS (ES)  $MH^+ = 423$ .

## Beispiel 103

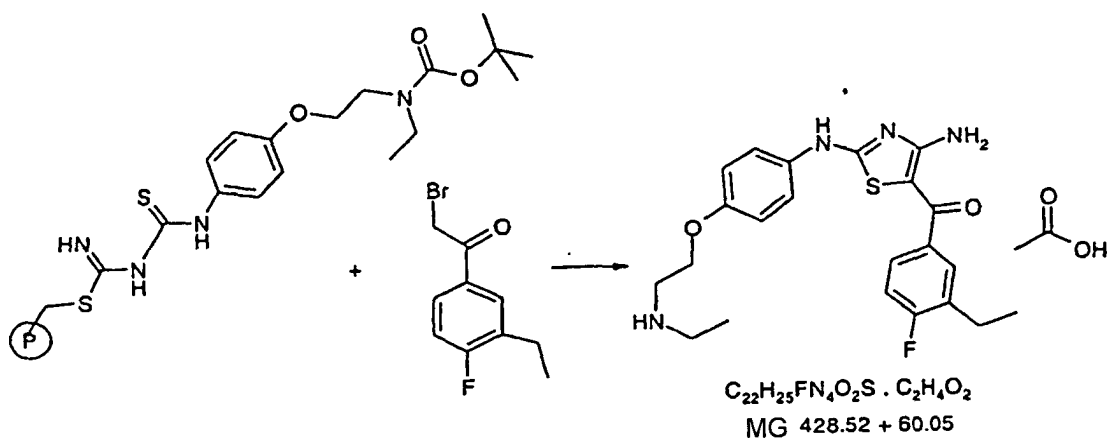
[4-Amino-2-[4-(2-ethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methylphenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure



**[0245]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 33 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Chlor-1-(3-fluor-4-methylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 21) durch das in Beispiel 45 verwendete Verfahren hergestellt. Die freie Base wurde mit wässriger Essigsäure behandelt und das Gemisch wurde lyophilisiert, um ein gelbes Pulver zu ergeben. MS (ES)  $MH^+ = 415$ .

## Beispiel 104

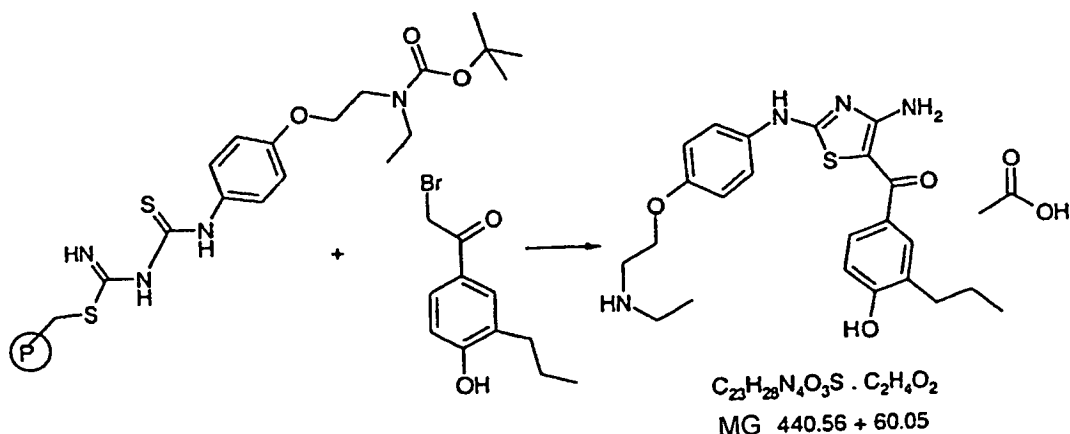
[4-Amino-2-[4-(2-ethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-4-fluorphenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure



**[0246]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 33 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(3-ethyl-4-fluorphenyl)-ethanon (aus Beispiel 22) durch das in Beispiel 45 verwendete Verfahren hergestellt. Die freie Base wurde mit wässriger Essigsäure behandelt und das Gemisch wurde lyophilisiert, um ein gelbes Pulver zu ergeben. MS (ES)  $MH^+ = 429$ .

## Beispiel 105

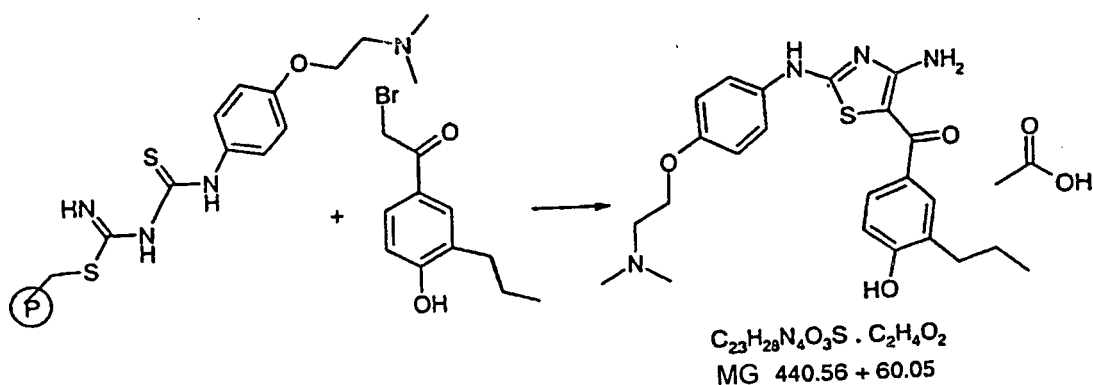
[4-Amino-2-[4-(2-ethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure



**[0247]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 33 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 23) durch das in Beispiel 45 verwendete Verfahren hergestellt. Die freie Base wurde mit wässriger Essigsäure behandelt und das Gemisch wurde lyophilisiert, um ein gelbes Pulver zu ergeben. MS (ES)  $MH^+ = 441$ .

## Beispiel 106

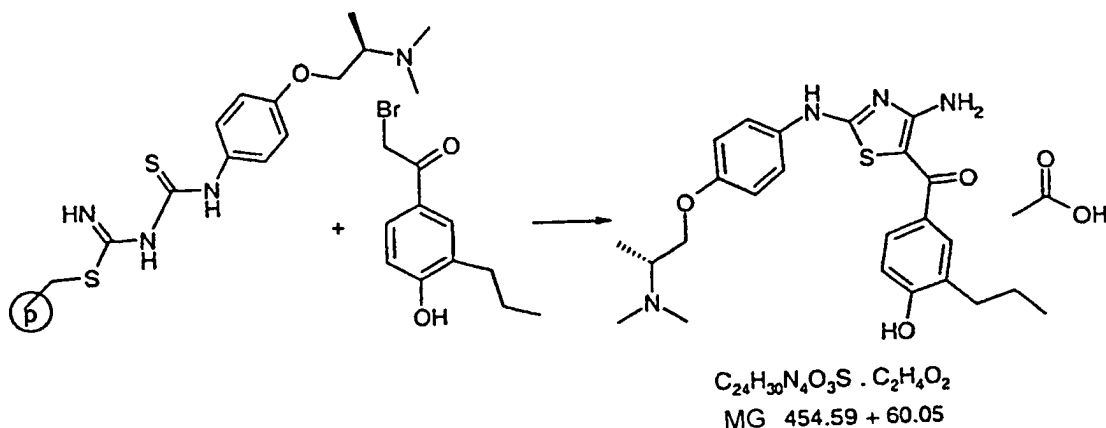
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure



**[0248]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 25 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 23) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. Die freie Base wurde mit wässriger Essigsäure behandelt und das Gemisch wurde lyophilisiert, um ein gelbes Pulver zu ergeben. MS (ES)  $MH^+ = 441$ .

## Beispiel 107

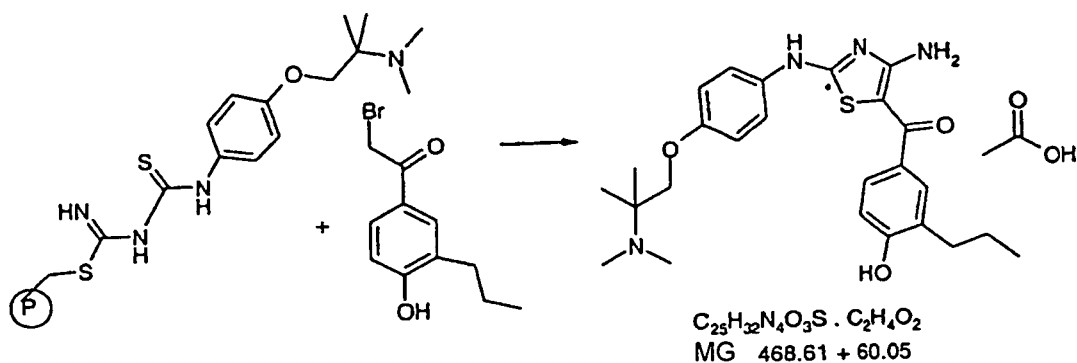
(R)-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminopropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure



**[0249]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 28 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 23) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. Die freie Base wurde mit wässriger Essigsäure behandelt und das Gemisch wurde lyophilisiert, um ein gelbes Pulver zu ergeben. MS (ES)  $MH^+ = 455$ .

## Beispiel 108

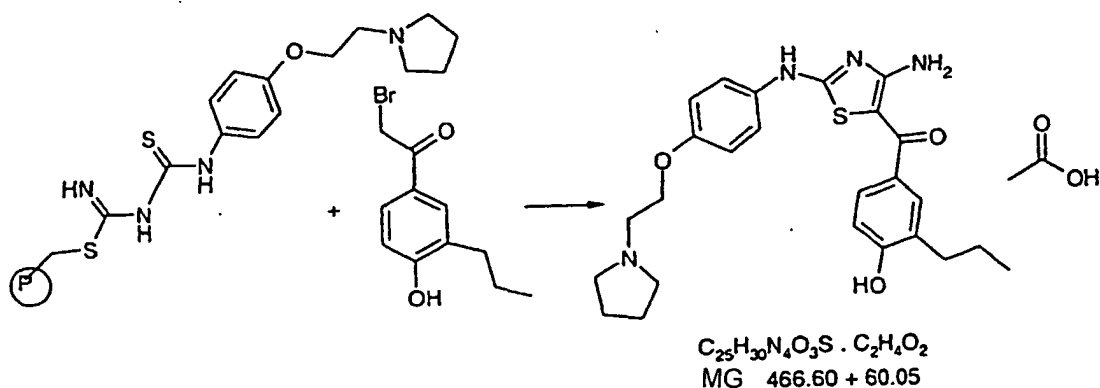
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-2-methylpropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure



**[0250]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 27 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 23) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. Die freie Base wurde mit wässriger Essigsäure behandelt und das Gemisch wurde lyophilisiert, um ein gelbes Pulver zu ergeben. MS (ES)  $MH^+ = 469$ .

## Beispiel 109

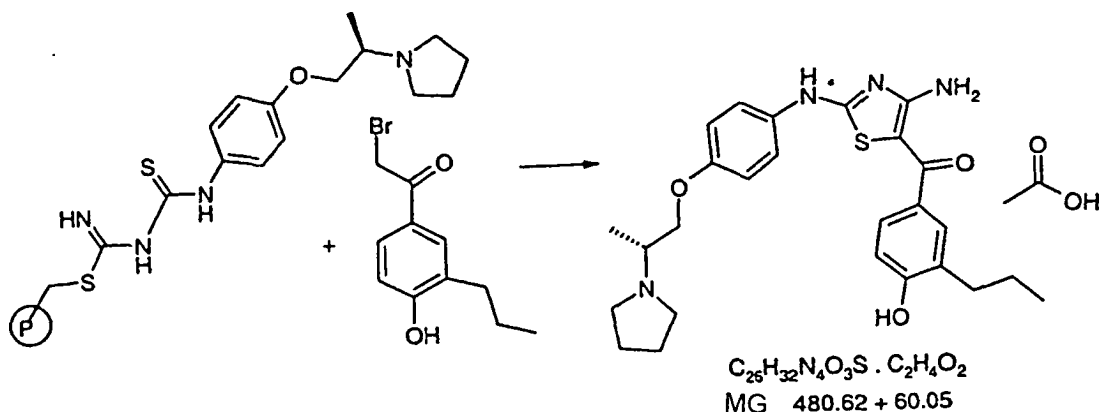
[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-methanon;  
Verbindung mit Essigsäure



**[0251]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 24 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 23) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. Die freie Base wurde mit wässriger Essigsäure behandelt und das Gemisch wurde lyophilisiert, um ein gelbes Pulver zu ergeben. MS (ES)  $MH^+ = 467$ .

## Beispiel 110

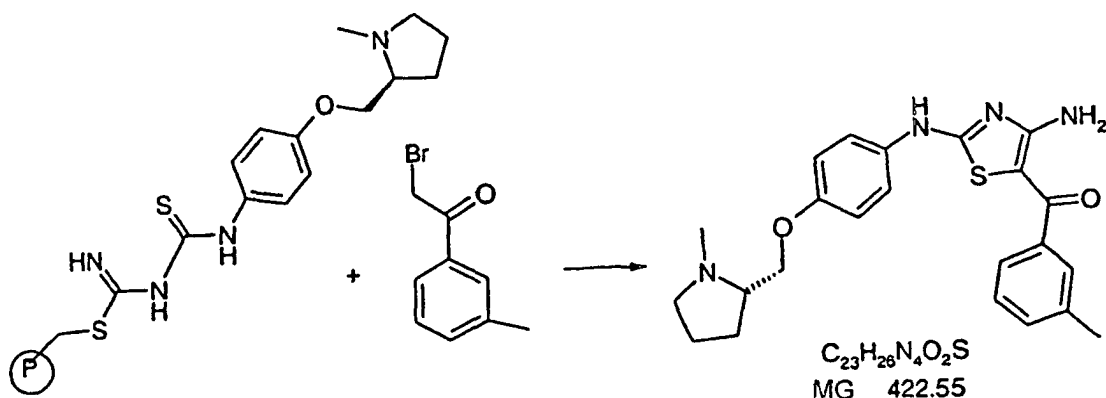
(R)-[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure



**[0252]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 29 (65 mg, 0,104 mmol, Beladung von Harz, 1,6 mmol/g) und 2-Brom-1-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 23) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. Die freie Base wurde mit wässriger Essigsäure behandelt und das Gemisch wurde lyophilisiert, um ein gelbes Pulver zu ergeben. MS (ES)  $MH^+ = 481$ .

## Beispiel 111

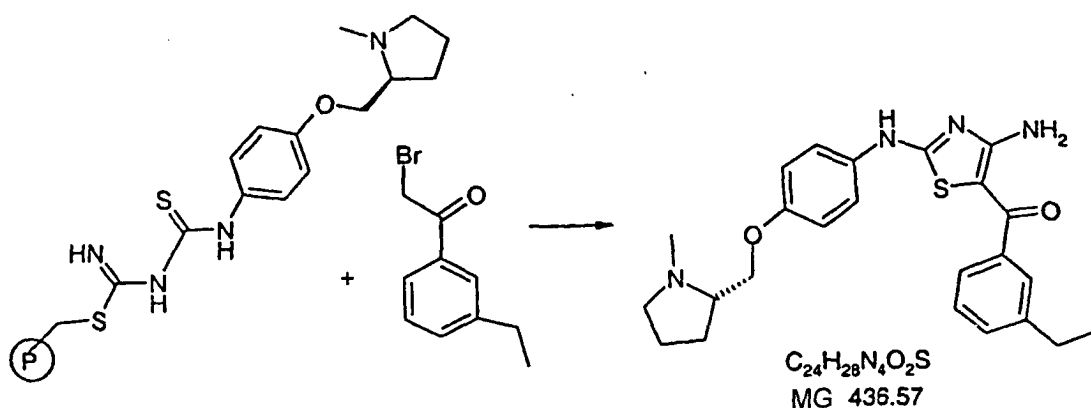
(S)-[4-Amino-2-[4-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon



**[0253]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 32 und 2-Brom-1-(3-methylphenyl)-ethanon durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 423$ . Das 2-Brom-1-(3-methylphenyl)-ethanon wurde wie in Beispiel 50 beschrieben, hergestellt.

## Beispiel 112

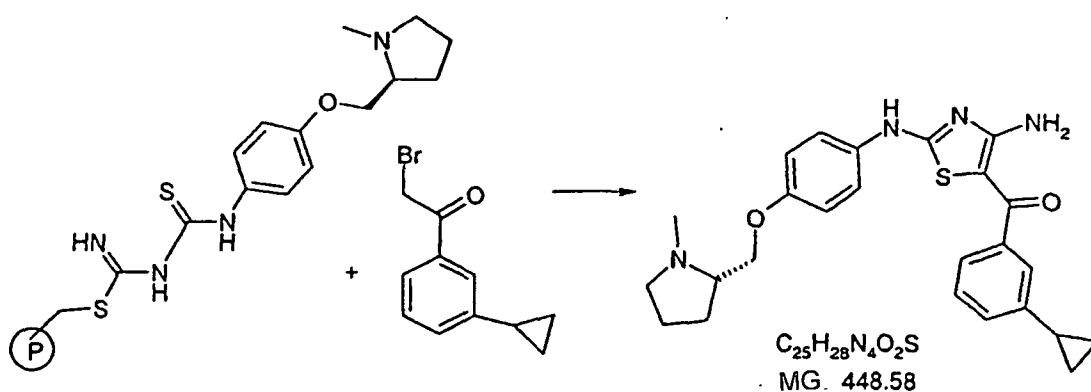
(S)-[4-Amino-2-[4-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethylphenyl)-methanon



**[0254]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 32 und 2-Brom-1-(3-ethylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 52, Schritt A) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 437$ .

## Beispiel 113

(S)-[4-Amino-2-[4-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropylphenyl)-methanon

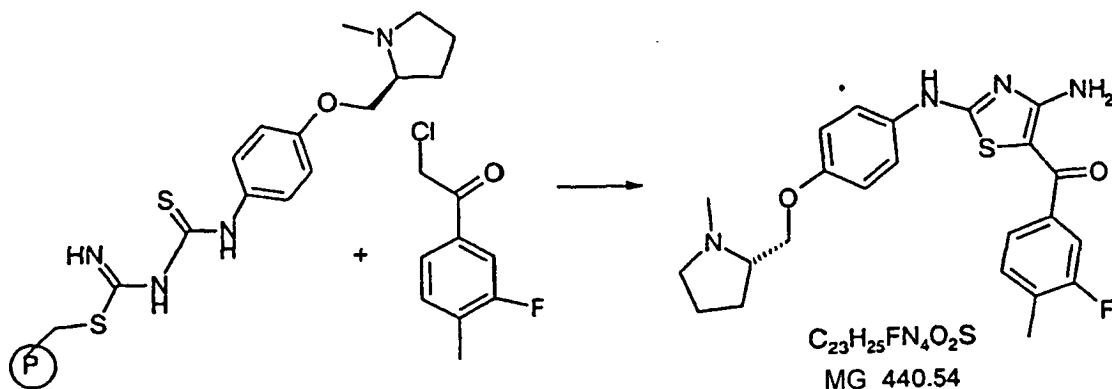




**[0255]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 32 und 2-Brom-1-(3-cyclopropylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 20 C) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 449$ .

## Beispiel 114

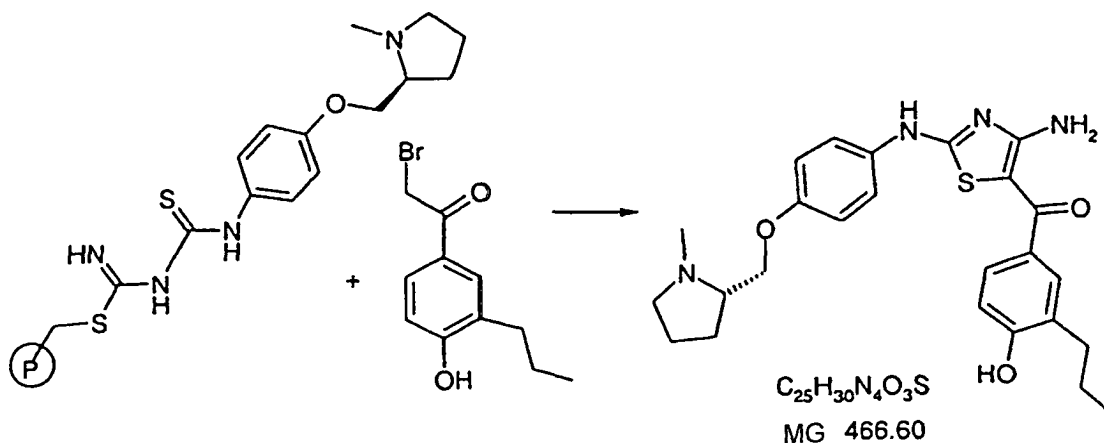
(S)-[4-Amino-2-[4-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methylphenyl)-methanon



**[0256]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 32 und 2-Chlor-1-(3-fluor-4-methylphenyl)-ethanon (aus Beispiel 21) durch das in Beispiel 36 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 441$ .

## Beispiel 115

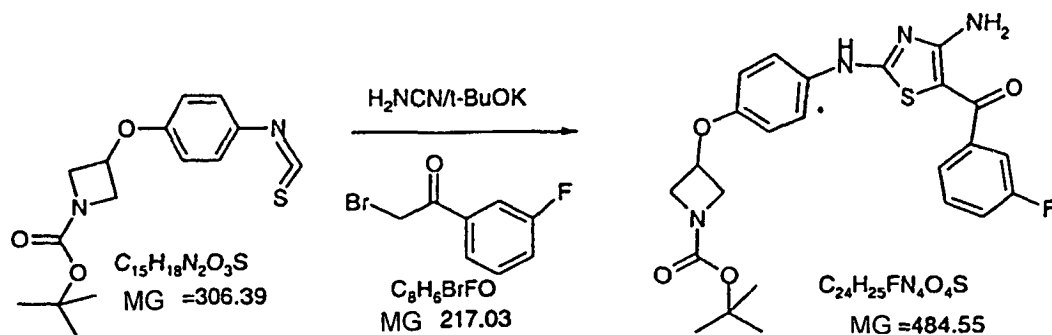
(S)-[4-Amino-2-[4-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-methanonacetat



**[0257]** Diese Verbindung wurde aus Harz-gebundenem Thioharnstoff von Beispiel 32 und 2-Brom-1-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-ethanon durch das in Beispiel 45 verwendete Verfahren hergestellt. MS (ES)  $MH^+ = 467$ .

## Beispiel 116

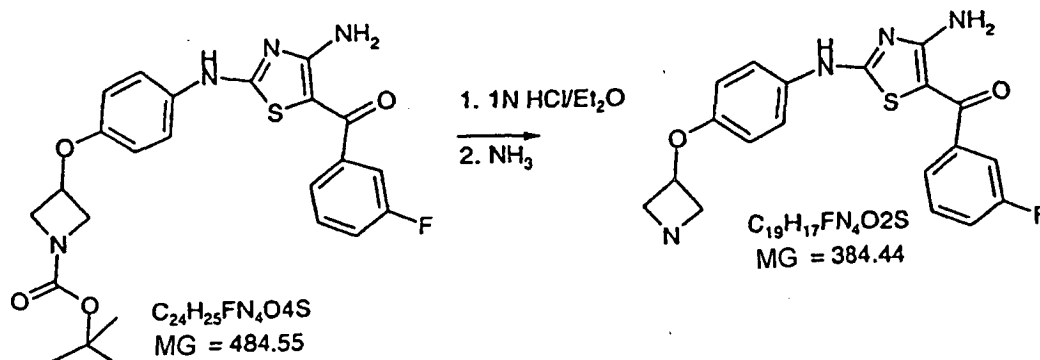
3-[4-[4-Amino-5-(3-fluorbenzoyl)-thiazol-2-ylamino]-phenoxy]-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester



**[0258]** Cyanamid (46,2 mg, 1,1 mmol) wurde in Acetonitril (5 ml) suspendiert. Zu der gerührten Suspension wurde Natrium-tert-butoxid (123 mg, 1,1 mmol) in 2 ml tert-Butanol gegeben, gefolgt von Isothiocyanat (Beispiel 19, 306 mg, 1 mmol). Das Gemisch wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, gefolgt von der Zugabe von 2-Brom-1-(3-fluorphenyl)-ethanon (TCI, 216 mg, 1 mmol). Nach Rühren für 2 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Gemisch in Wasser gegossen und das neue Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und konzentriert, um das gewünschte Produkt als einen gelben Feststoff, 480 mg, 99%, zu ergeben. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 485$ .

## Beispiel 117

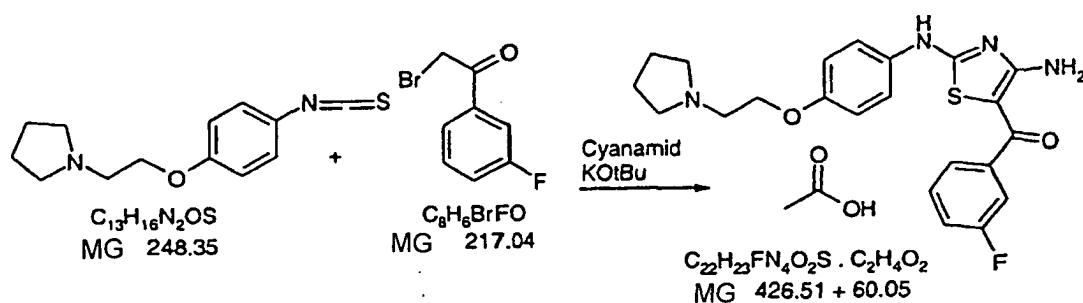
[4-Amino-2-[4-(azetidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon



**[0259]** 3-[4-[4-Amino-5-(3-fluorbenzoyl)-thiazol-2-ylamino]-phenoxy]-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester (aus Beispiel 116, 160 mg, 0,33 mmol) wurde in 1 N HCl in Diethylether suspendiert und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und durch eine C18-Säule durch Elution mit wässrigem Ammoniak in Acetonitril geführt. Das Gemisch wurde konzentriert und der Feststoff wurde filtriert und getrocknet, um einen gelben Feststoff zu ergeben. 110 mg, 87%. MS (ES)  $\text{MH}^+ = 385$ .

## Beispiel 118

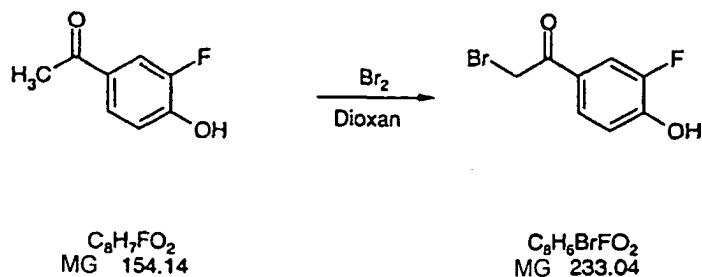
[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon, Verbindung mit Essigsäure



**[0260]** Zu 1-[2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (50 mg, 0,2 mmol) (aus Beispiel 5) und Cyanamid (9,2 mg, 0,22 mmol) in Acetonitril (2 ml) wurde eine Kalium-t-butoxid-Lösung (2 ml, 0,1 M in tert-Butanol, 0,2 mmol) gegeben, und die Lösung wurde für 1 Stunde gerührt. 2-Brom-1-(3-fluorphenyl)ethanon (44 mg, 2 mmol) (Maybridge Chemical) wurde zugegeben und die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt, in Wasser gegossen, für 1 Stunde gerührt, mit Ethylacetat extrahiert, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und zu einem Feststoff konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch HPLC unter Verwendung einer Waters Symmetry C-18  $2 \times 10$  cm-Säule mit dem folgenden Gradienten gereinigt: A (0,1 Essigsäure in Wasser), B (Acetonitril), Gradient von A zu B (10 auf 75% über 10 Minuten), Flussrate: 20 ml/Minute. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 427$ .

## Beispiel 119

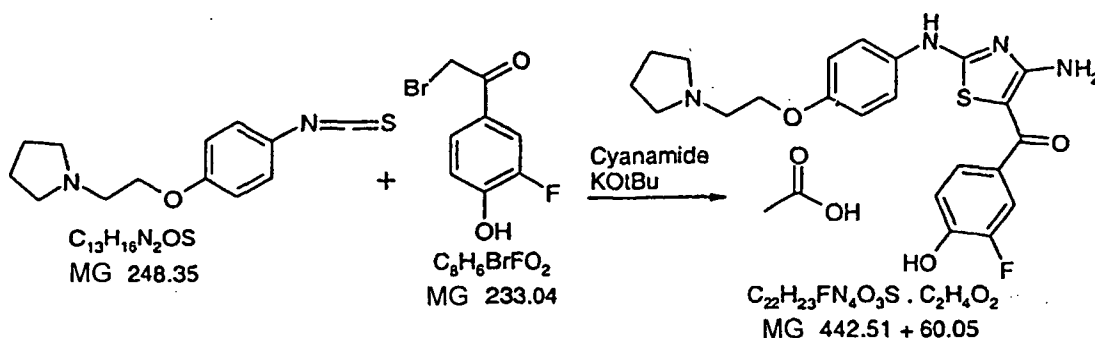
## 2-Brom-1-(4-hydroxy-3-fluorphenyl)ethanon



**[0261]** Diese Verbindung wurde aus 1-(4-Hydroxy-3-fluorphenyl)ethanon (Apin Chemicals Ltd.) hergestellt.

## Beispiel 120

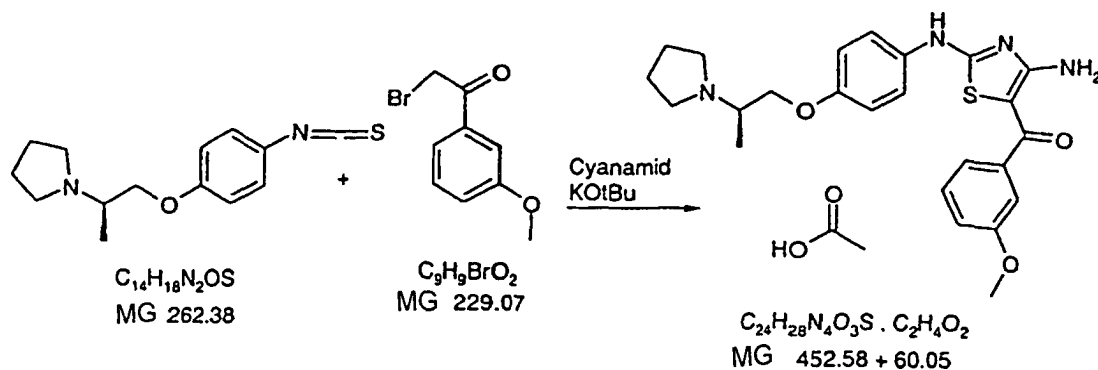
[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazoly-5-yl]-(3-fluor-4-hydroxyphenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure



**[0262]** Diese Verbindung wurde aus Cyanamid und 1-[2-(4-Isothiocyanat-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (aus Beispiel 5) und 2-Brom-1-(3-fluor-4-hydroxyphenyl)-ethanon (aus Beispiel 119) unter Befolgung des Verfahrens, das in Beispiel 118 verwendet wurde, hergestellt. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 453$ .

## Beispiel 121

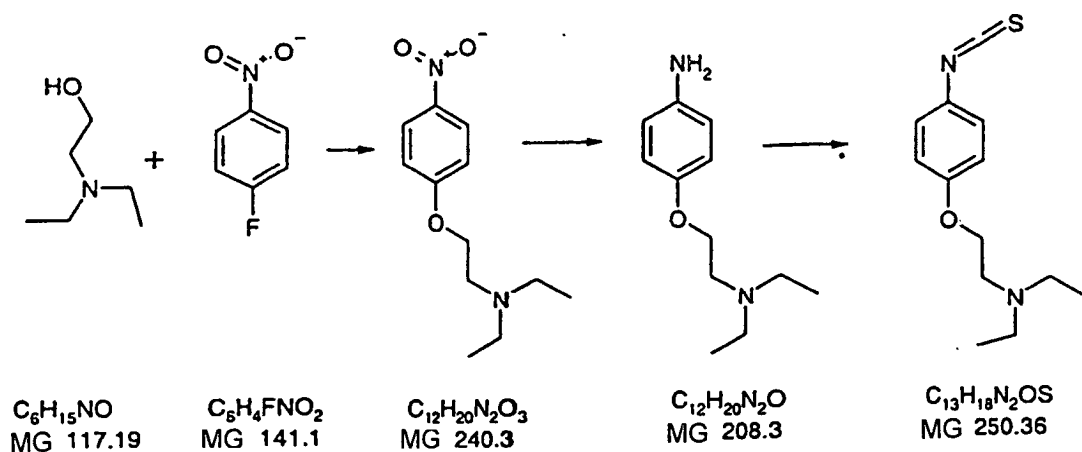
(R)-[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxyphenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure



**[0263]** Diese Verbindung wurde aus Cyanamid, [R]-1-[2-(4-Isothiocyanat-phenoxy)-1-methylethyl]-pyrrolidin (aus Beispiel 11) und 2-Brom-1-(3-methoxyphenyl)-ethanon (Aldrich) unter Befolgen des in Beispiel 118 verwendeten Verfahrens hergestellt. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 453$ .

## Beispiel 122

Diethyl-[2-(4-isocyanatphenoxy)-ethyl]-amin



A. Diethyl-[2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-amin

**[0264]** Natriumhydrid (4,8 g, 50% in Öl, 100 mmol) wurde zu einer Lösung von 2-Diethylaminoethanol (11,7 g, 100 mmol) (Aldrich) in Tetrahydrofuran (500 ml) gegeben und für 15 Minuten gerührt und dann auf 40°C für zusätzliche 15 Minuten erwärmt. Das Gemisch wurde auf -10°C gekühlt und eine Lösung von 1-Fluor-4-nitrobenzol (10 g, 70 mmol) in Tetrahydrofuran (50 ml) wurde tropfenweise zugegeben und es wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und mit einem 4:1-Gemisch von Wasser/Kochsalzlösung gewaschen. Das Dichlormethan wurde unter Vakuum verdampft und der Rückstand wurde auf Silikagel chromatographiert, unter Verwendung von 1:1 Hexan/Ethylacetat, Ethylacetat, dann 20% Methanol in Dichlormethan. Die Produktfraktionen wurden im Vakuum konzentriert, in Ether gelöst, mit Aktivkohle behandelt, durch Celite™ filtriert und konzentriert, um 9 g (54%) Diethyl-[2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-amin zu ergeben.

B. Diethyl-[2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-amin

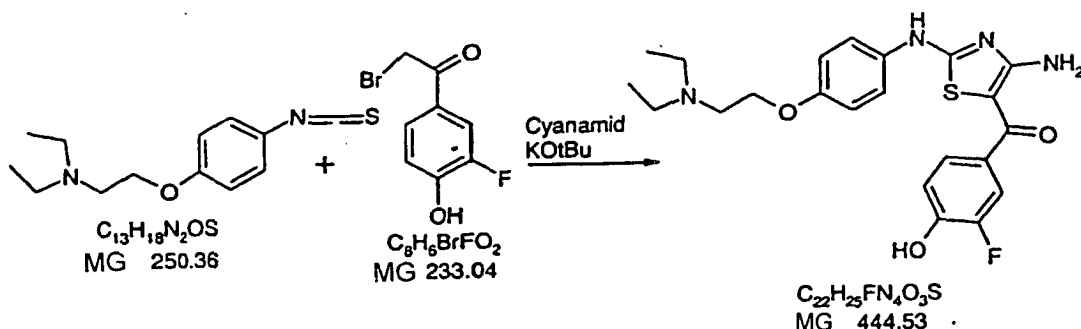
**[0265]** Eine Lösung von Diethyl-[2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-amin (6,8 g, 28,3 mmol) (aus obigem Schritt A) und 200 mg 10% Palladium auf Kohlenstoff in Ethanol (150 ml) wurden bei 20 psi in einem Parr-Schüttler für 1 Stunde hydriert. Das Gemisch wurde durch Celite™ filtriert und das Lösungsmittel wurde verdampft, um 5,36 g (90%) 4-(2-Diethylaminoethoxy)-phenylamin zu ergeben.

## C. Diethyl-[2-(4-isocyanatphenoxy)-ethyl]-amin

**[0266]** Thiocarbonyldiimidazol (4,56 g, 25,6 mmol) (Aldrich) wurde in N,N-Dimethylformamid (25 ml) gelöst und die Lösung wurde auf  $-15^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Eine Lösung von Diethyl-[2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-amin (5 g, 25,7 mmol) (aus obigem Schritt B) in N,N-Dimethylformamid (75 ml) wurde tropfenweise zugegeben und das Gemisch wurde dann bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Die Lösung wurde auf  $0^{\circ}\text{C}$  gekühlt und in Eis/Wasser (1000 ml) gegossen, 30 Minuten gerührt und das Präzipitat wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter Hochvakuum getrocknet, um 4,95 g (83%) Diethyl-[2-(4-isocyanatphenoxy)-ethyl]-amin zu ergeben. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 251$ .

## Beispiel 123

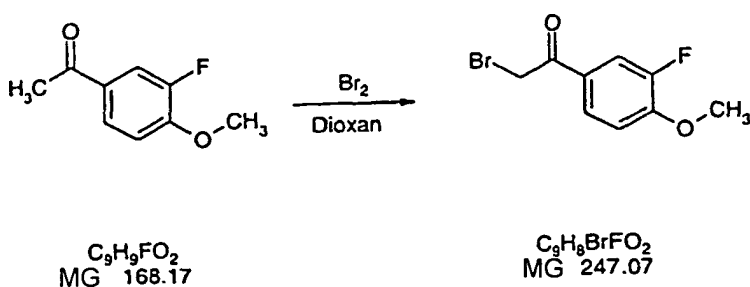
[4-Amino-2-[4-(2-diethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-hydroxyphenyl)-methanon



**[0267]** Diese Verbindung wurde hergestellt aus Cyanamid, Diethyl-[2-(4-isothiocyantphenoxyethyl)-amin (aus Beispiel 122) und 2-Brom-1-(3-fluor-4-hydroxyphenyl)-ethanon (aus Beispiel 119) in einem Verfahren, das ähnlich Beispiel 118 ist. Nach Gießen des Reaktionsgemisches in Wasser und Rühren bildete sich ein Präzipitat, welches abfiltriert und gewaschen wurde mit Wasser, dann unter Vakuum getrocknet wurde, um das Produkt zu ergeben. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 445$ .

## Beispiel 124

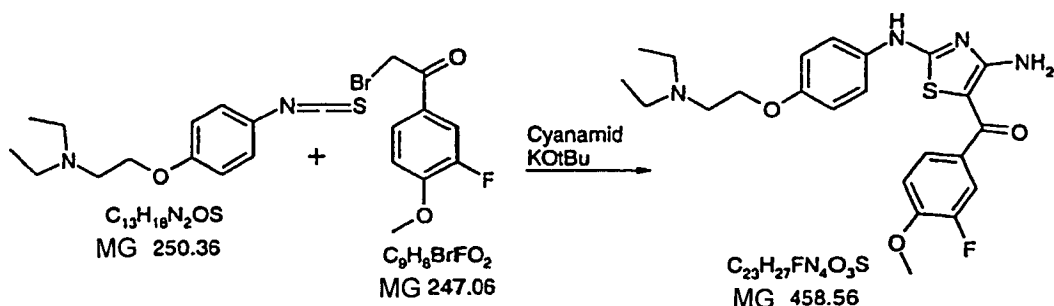
2-Brom-1-(3-fluor-4-methoxyphenyl)ethanon



**[0268]** Zu einer Lösung von 3'-Fluor-4'-methoxyacetophenon (1 g, 5,9 mmol) (Aldrich) in Dioxan (10 ml) wurde tropfenweise eine Lösung von Brom (1,13 g, 7,1 mmol) in Dioxan (30 ml) gegeben. Nach Rühren für 10 Minuten wurde das Gemisch im Vakuum konzentriert und der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie mit 10:4 Hexan/Dichlormethan als Eluent gereingt, um 2-Brom-1-(3-fluor-4-methoxyphenyl)ethanon als ein weißes Pulver (910 mg, 63% Ausbeute) zu ergeben.

## Beispiel 125

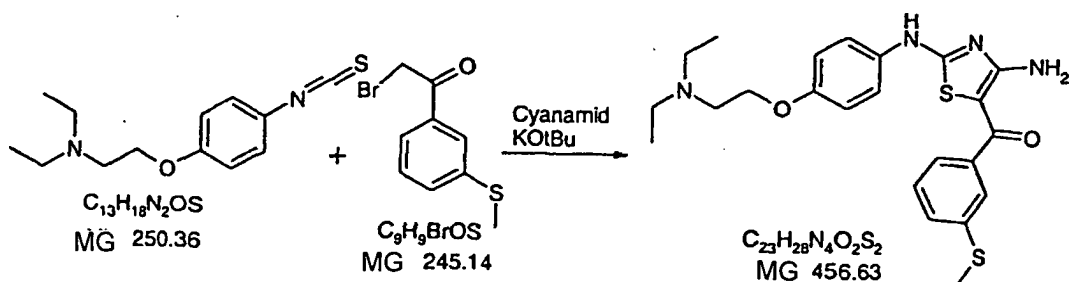
[4-Amino-2-[4-(2-diethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-methanon



**[0269]** Diese Verbindung wurde hergestellt aus Cyanamid, Diethyl-[2-(4-isothiocyanatphenoxyethyl)]-amin (aus Beispiel 122) und 2-Brom-1-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-ethanon (aus Beispiel 124) unter Befolgung des Verfahrens von Beispiel 123. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 459$ .

## Beispiel 126

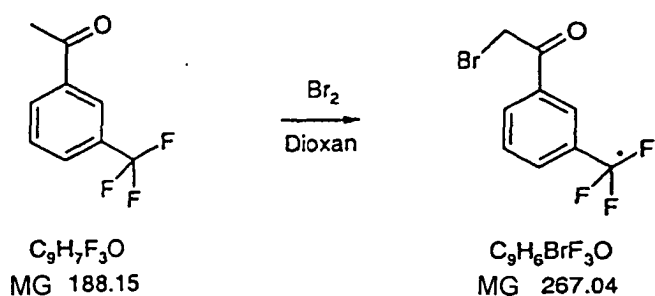
[4-Amino-2-[4-(2-diethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methylsulfanylphenyl)-methanon



**[0270]** Diese Verbindung wurde hergestellt aus Cyanamid, Diethyl-[2-(4-isothiocyanatphenoxyethyl)]-amin aus Beispiel 122 und 2-Brom-1-(3-methylsulfanylphenyl)ethanon (welches hergestellt werden kann durch das Verfahren von Rogers, N. H., et al., EP87953) unter Befolgung eines Verfahrens, das ähnlich Beispiel 118 ist. Extrahieren mit Dichlormethan und Konzentrieren zu einem Feststoff ergab das Produkt. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 457$ .

## Beispiel 127

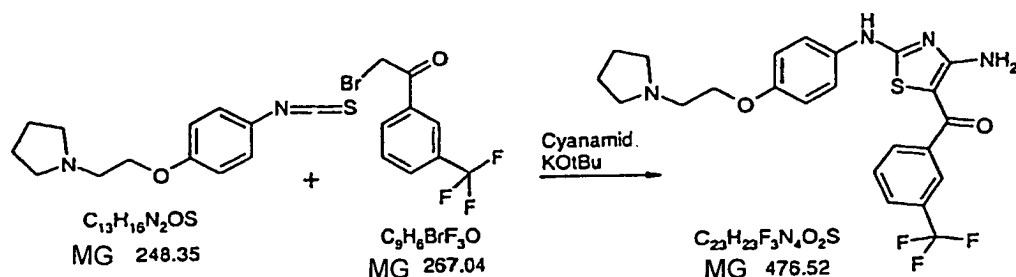
2-Brom-1-(3-trifluormethyl)-ethanon



**[0271]** Zu einer gerührten Lösung von 1-(3-Trifluormethylphenyl)-ethanon (6,15 g, 32,8 mmol) (Aldrich) in Dioxan (20 ml) wurde tropfenweise eine Lösung von Brom (5,27 g, 32,9 mmol) in Dioxan (60 ml) gegeben. Nach Zugabe wurde das Gemisch für 10 Minuten gerührt, im Vakuum konzentriert und der Rückstand auf Silikagel chromatographiert (4:1 Hexan/Dichlormethan), um 2-Brom-1-(3-trifluormethyl)-ethanon zu ergeben.

## Beispiel 128

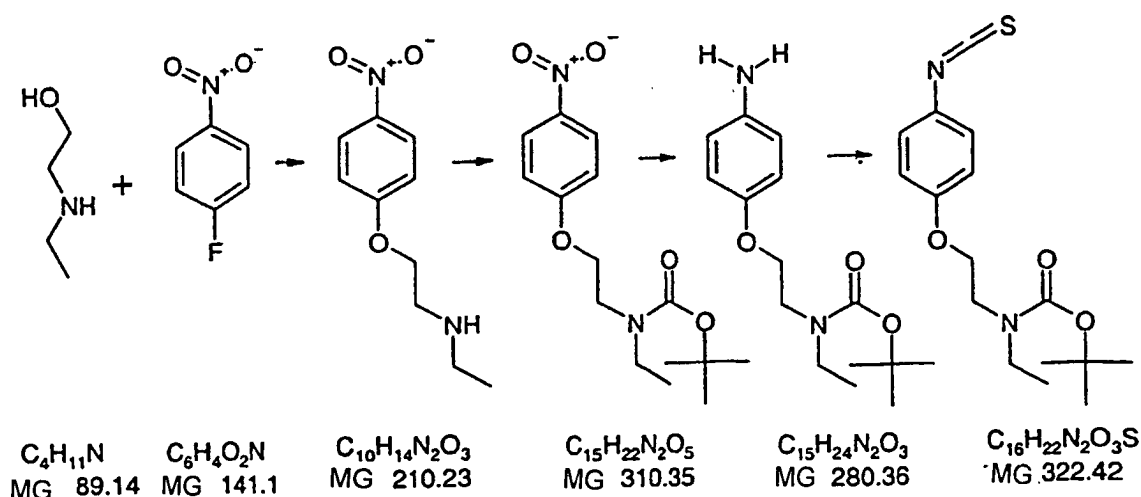
[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-trifluormethylphenyl)-methanon



**[0272]** Diese Verbindung wurde hergestellt aus Cyanamid, 1-[2-(Isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-pyrrolidin aus Beispiel 118 und 2-Brom-1-(3-trifluormethylphenyl)-ethanon aus Beispiel 127 unter Befolgung eines Verfahrens, das ähnlich Beispiel 123 ist. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 477$ .

## Beispiel 129

Ethyl-[2-(4-isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester



## A. Ethyl-[2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-amin

**[0273]** 2-(Ethylamino)-ethanol (2,5 g, 24,2 mmol) (Aldrich) wurde zu einem gekühlten ( $-5^\circ\text{C}$ ) Gemisch von Natriumhydrid (50%, 580 mg, 24,2 mmol) in Dimethylformamid (100 ml) gegeben und für 10 Minuten bei  $0^\circ\text{C}$ , 30 Minuten bei Raumtemperatur, dann 30 Minuten bei  $45^\circ\text{C}$ , gerührt. Nach Kühlen auf  $-10^\circ\text{C}$  wurde 1-Fluor-4-nitrobenzol (4,1 g, 29 mmol) (Aldrich) zugegeben und das Gemisch wurde für 20 Minuten bei  $-10^\circ\text{C}$  und für 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das resultierende Gemisch wurde auf pH-Wert 2 mit 6 N Chlorwasserstoffsäure eingestellt und das Gemisch wurde mit Ether ( $4 \times 50$  ml) extrahiert. Die wässrige Schicht wurde auf pH-Wert 9 mit 3 N Natriumhydroxid eingestellt und mit Ethylacetat ( $5 \times 50$  ml) extrahiert, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), im Vakuum konzentriert und unter Hochvakuum bei  $40^\circ\text{C}$  getrocknet, um 2,2 g (41%) Ethyl-[2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-amin zu ergeben.

## B. Ethyl[2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

**[0274]** Zu einer Lösung von Ethyl-[2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-amin (aus obigem Schritt A) (570 mg, 2,28 mmol) in Dioxan wurde Diisopropylethylamin (327 mg, 2,53 mmol) und di-tert-Butyldicarbonat (503 mg, 2,28 mmol) (Fluka) gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt, in 600 ml Eiswasser gegossen, für 1 Stunde gerührt und die Feststoffe wurden filtriert, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet, um 540 mg (68%) Ethyl-[2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester zu ergeben.

## C. [2-(4-Aminophenoxy)-ethyl]-ethyl-carbaminsäure-tert-butylester

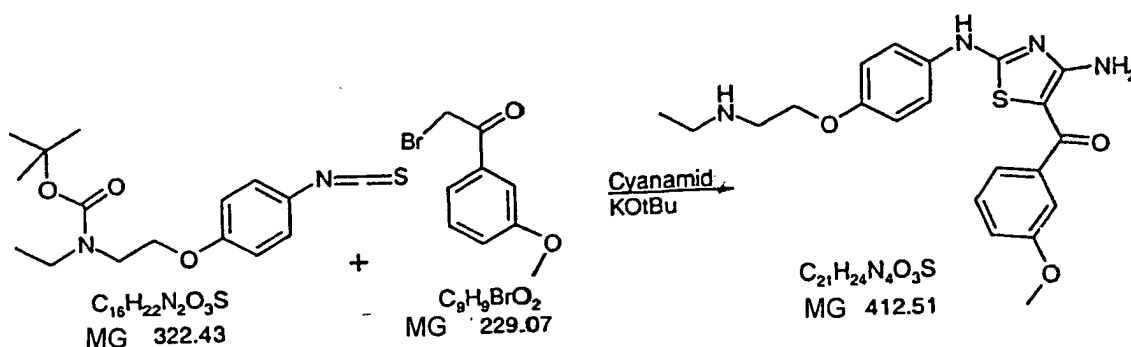
**[0275]** Eine Lösung von Ethyl[2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester (825 mg, 2,36 mmol) (aus obigem Schritt B) und 150 mg 10%-igem Palladium auf Kohlenstoff in Ethanol (25 ml) wurde für 1 Stunde bei 20 psi in einem Parr-Schüttler hydriert. Das Gemisch wurde durch Celite™ filtriert und das Lösungsmittel wurde verdampft, um 750 mg (100%) [2-(4-Aminophenoxy)-ethyl]-ethyl-carbaminsäure-tert-butylester zu ergeben.

## D. Ethyl-[2-(4-isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

**[0276]** Thiocarbonyldiimidazol (438 mg, 2,46 mmol) (Aldrich) wurde in Dimethylformamid (10 ml) gelöst und die Lösung wurde auf  $-15^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Eine Lösung [2-(4-Aminophenoxy)-ethyl]-ethylcarbaminsäure-tert-butylester (750 mg, 2,35 mmol) (aus obigem Schritt C) in Dimethylformamid (25 ml) wurde tropfenweise zugegeben, bei Raumtemperatur für 90 Minuten gerührt und in Eis/Wasser gegossen. Nach Rühren für 30 Minuten wurde das Präzipitat filtriert, mit Wasser gewaschen und unter Hochvakuum getrocknet, um 453 mg (53%) Ethyl-[2-(4-isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester zu ergeben. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 323$ .

## Beispiel 130

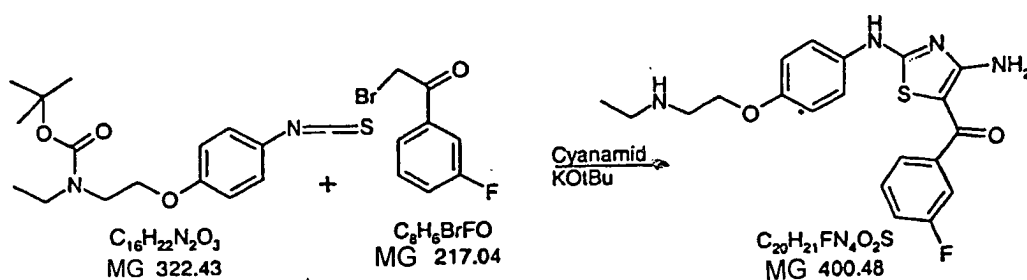
## [4-Amino-2-[4-(2-ethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxyphenyl)-methanon



**[0277]** Diese Verbindung wurde hergestellt aus Cyanamid, Ethyl-[2-(4-isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester von Beispiel 129D und 2-Brom-1-(3-methoxyphenyl)ethanon (Aldrich), unter Befolgung des Verfahrens von Beispiel 123. Die Schutzgruppe wurde mit 50% Trifluoressigsäure in Dichlormethan entfernt, es wurde bis zu einer gummiartigen Konsistenz verdampft, aufgenommen in Ethylacetat, behandelt mit 0,01 N wässrigem Natriumhydroxid für 15 Minuten und dann mit Wasser gewaschen. Das Ethylacetat wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und konzentriert bis zur Halbfestigkeit, wurde dann mit Ether verrieben, um festes [4-Amino-2-[4-(2-ethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxyphenyl)-methanon zu ergeben. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 413$ .

## Beispiel 131

## [4-Amino-2-[4-(2-ethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon

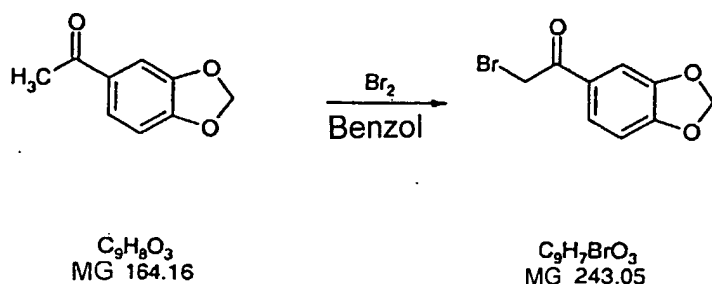


**[0278]** Diese Verbindung wurde hergestellt aus Cyanamid, Ethyl-[2-(4-isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester aus Beispiel 129D und 2-Brom-1-(3-fluorphenyl)ethanon (Maybridge Chemical), unter Befolgung des Verfahrens, das ähnlich Beispiel 123 ist. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 401$ .



## Beispiel 132

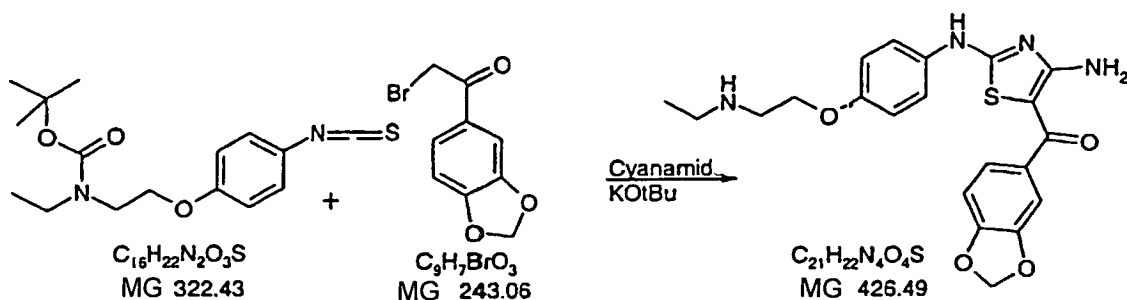
## 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-bromethanon



**[0279]** Acht Tropfen einer Lösung von Brom (1,95 g, 12,2 mmol) in Benzol (10 ml) wurden zu einer Lösung von 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-ethanon (2,00 g, 12,2 mmol) (Acros Organics) in Benzol (40 ml) in einen mit Aluminiumfolie lichtgeschützten Kolben gegeben. Die Lösung wurde auf Rückfluss für ~30 Sekunden erhitzt, entfärbte sich jedoch nicht. Der Rest der Bromlösung wurde in 1 ml Aliquoten zugegeben und man ließ die Lösung dann für 2 h stehen. Ethylacetat (100 ml) wurde zugegeben und die Lösung wurde mit Wasser und gesättigter Natriumbicarbonatlösung (jeweils 100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und eingedampft, um eine schwarze Flüssigkeit zu ergeben, die sich beim Stehen verfestigte. NMR zeigte, dass es ein ~1:3 Gemisch von 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2,2-dibromethanon und 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-bromethanon war. Dieses Material wurde direkt in nachfolgenden Schritten ohne Reinigung verwendet.

## Beispiel 133

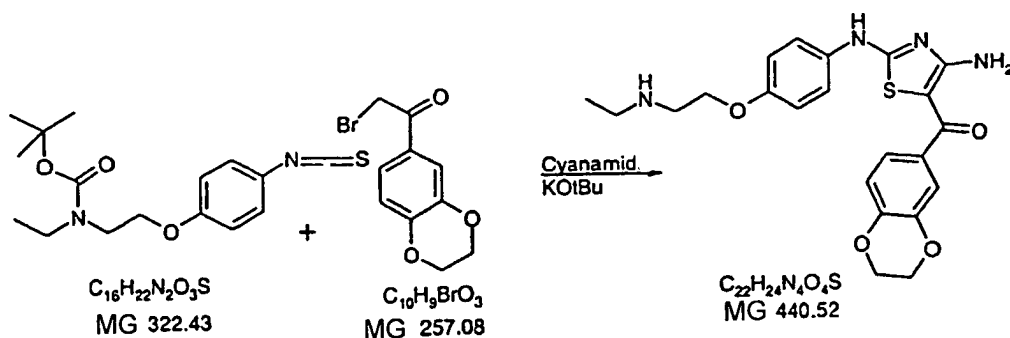
## [4-Amino-2-[4-(2-ethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-benzo[1,3]dioxol-5-yl-methanon



**[0280]** Diese Verbindung wurde aus Cyanamid, Ethyl-[2-(4-isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester von Beispiel 129D und 1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-bromethanon (Beispiel 132) unter Befolgung des Verfahrens, das ähnlich Beispiel 130 ist, hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch HPLC gereinigt, unter Verwendung einer Waters Symmetry C-18 21,2 × 75 mm -Säule mit dem folgenden Gradienten: A (0,05% Trifluoressigsäure in Wasser), B (0,035 Trifluoressigsäure in Acetonitril), Gradient von A zu B (0 bis 50% über 7 Minuten) Flussrate: 20 ml/Minute. Das gewonnene Produkt wurde in Ethylacetat gelöst, mit 0,05 N wässrigem Natriumhydroxid und dann mit Wasser gewaschen. Das Ethylacetat wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), konzentriert, und der resultierende Rückstand mit Ether verrieben, um das Produkt zu ergeben. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 427$ .

## Beispiel 134

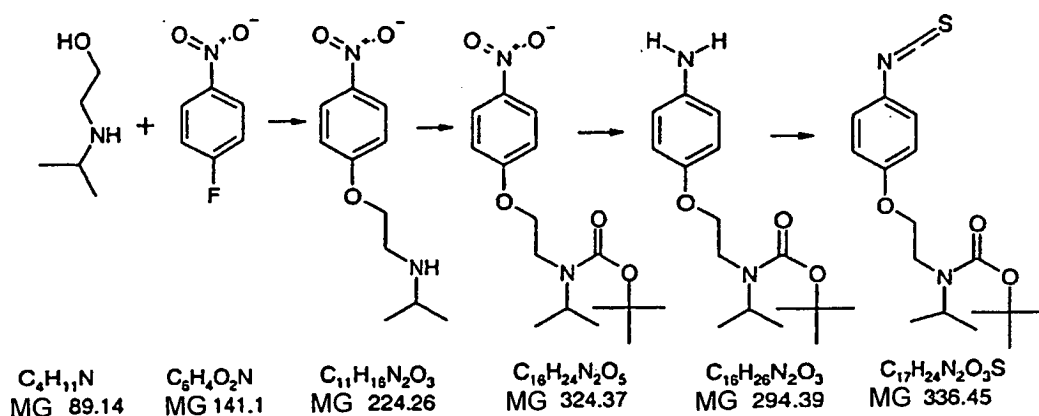
[4-Amino-2-[4-(2-ethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-methanon



**[0281]** Diese Verbindung wurde hergestellt aus Cyanamid, Ethyl-[2-(4-isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester aus Beispiel 129D und 2-Brom-1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)ethanon (Maybridge Chemical), unter Befolgung eines Verfahrens ähnlich Beispiel 133. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 441$ .

## Beispiel 135

Isopropyl-[2-(4-isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester



## A. Isopropyl-[2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-amin

**[0282]** 2-Isopropylaminoethanol (5 g, 48 mmol) (Fluka) wurde zu einem gekühlten ( $-5^\circ\text{C}$ ) Gemisch von Natriumhydrid (5 g, 48 mmol) in N,N-Dimethylformamid (200 ml) gegeben und für 10 Minuten bei  $0^\circ\text{C}$ , 30 Minuten bei Raumtemperatur und dann 30 Minuten bei  $45^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Kühlen auf  $-10^\circ\text{C}$  wurde 1-Fluor-4-nitrobenzol (8,21 g, 57,6 mmol) (Aldrich) zugegeben und für 20 Minuten bei  $-10^\circ\text{C}$  und 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf pH-Wert 2 mit 6 N Chlorwasserstoffsäure eingestellt und das Gemisch mit Ether ( $4 \times 100$  ml) extrahiert. Die wässrige Schicht wurde auf pH-Wert 9 mit 4 N Natriumhydroxid eingestellt und mit Ethylacetat ( $4 \times 100$  ml) extrahiert, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und die Lösung im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand wurde unter Hochvakuum getrocknet, um 6,14 g (57%) Isopropyl-[2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-amin zu ergeben.

## B. Isopropyl-[2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

**[0283]** Zu einer Lösung von Isopropyl-[2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-amin (aus Schritt A, oben) (6,1 g, 27,4 mmol) in Dioxan (50 ml) wurde Diisopropylethylamin (3,89 g, 30,1 mmol) und di-tert-Butyldicarbonat (5,98 g, 27,4 mmol) (Fluka) gegeben. Das Gemisch wurde für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, in 1 l Eis/Wasser gegossen, für 90 Minuten gerührt und die Feststoffe durch Filtration gesammelt, gewaschen mit Wasser und unter Hochvakuum getrocknet, um 8,3 g (94%) Isopropyl-[2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester zu ergeben.

## C. [2-(4-Aminophenoxy)-ethyl]-isopropyl-carbaminsäure-tert-butylester

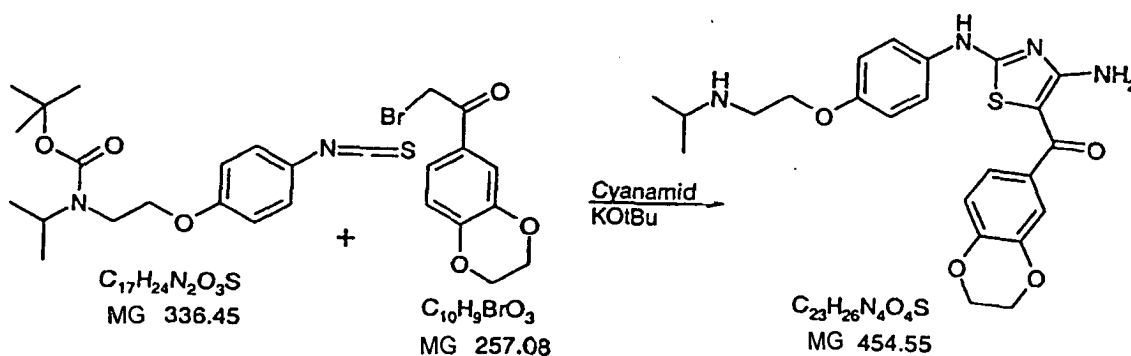
**[0284]** Eine Lösung von Isopropyl-[2-(4-nitrophenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester (8,3 g, 25,58 mmol) (aus Schritt B, oben) und 600 mg 10% Palladium auf Kohlenstoff in Ethanol (100 ml) wurde bei 20 psi in einem Parr-Schüttler für 1 Stunde hydriert. Das Gemisch wurde durch Celite™ filtriert und das Lösungsmittel verdampft, um 7,46 g (99%) [2-(4-Aminophenoxy)-ethyl]-isopropylcarbaminsäure-tert-butylester zu ergeben.

## D. Isopropyl-[2-(4-isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

**[0285]** Thiocarbonyldiimidazol (3,64 g, 20,44 mmol) (Aldrich) wurde in N,N-Dimethylformamid (30 ml) gelöst und die Lösung wurde auf  $-15^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Eine Lösung von [2-(4-Aminophenoxy)-ethyl]-isopropylcarbaminsäure-tert-butylester (aus Schritt C, oben) in N,N-Dimethylformamid (70 ml) wurde tropfenweise zugegeben und bei Raumtemperatur für 90 Minuten gerührt. Das Gemisch wurde in Eis/Wasser (1500 ml) gegossen und mit Ether ( $4 \times 250$  ml) extrahiert. Der Ether wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum konzentriert, um 6,5 g (95%) Isopropyl-[2-(4-isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester zu ergeben. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 367$ .

## Beispiel 136

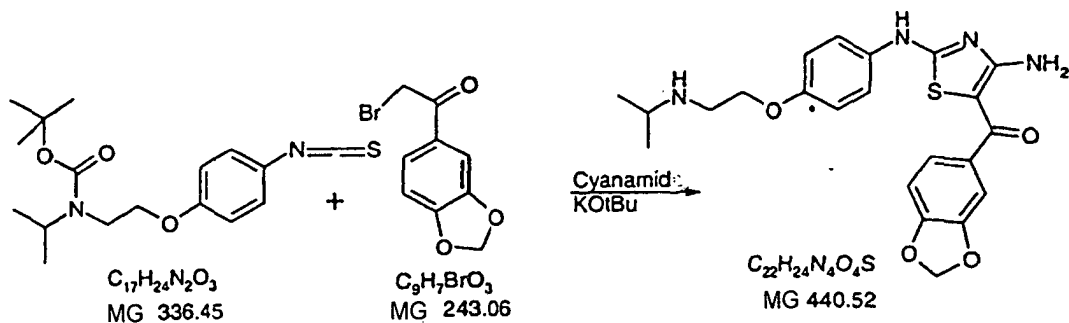
[4-Amino-2-[4-(2-isopropylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-methanon



**[0286]** Diese Verbindung wurde aus Cyanamid, Isopropyl-[2-(4-isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester von Beispiel 135 und 2-Brom-1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)ethanon (Maybridge Chemical) unter Befolgung eines ähnlichen Verfahrens wie in Beispiel 130 hergestellt. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 455$ .

## Beispiel 137

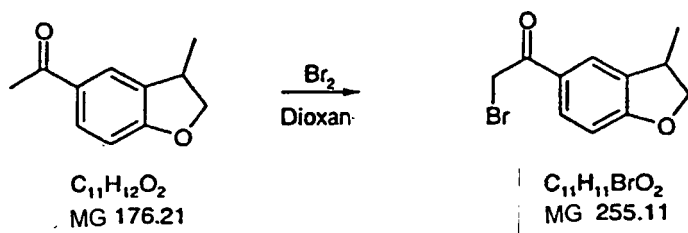
[4-Amino-2-[4-(2-isopropylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-benzo[1,3]dioxol-5-yl-methanon



**[0287]** Diese Verbindung wurde hergestellt aus Cyanamid, Isopropyl-[2-(4-isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester von Beispiel 135 und 1-Benzo[1,3]-dioxol-5-yl-2-brommethanon (von Beispiel 132), unter Befolgung eines Verfahrens ähnlich wie in Beispiel 130. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 441$ .

## Beispiel 138

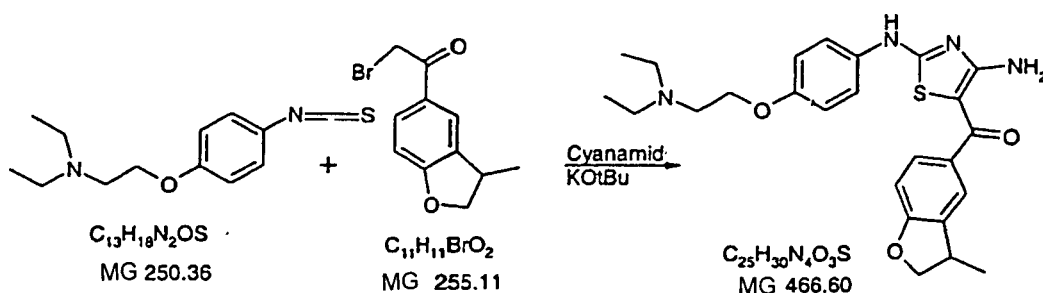
## 2-Brom-1-(3-methyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-ethanon (33905-44)



**[0288]** Zu einer gerührten Lösung von 1-[3-Methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]ethanon (1,4 g, 7,94 mmol) (Maybridge Chemical) in Dioxan (10 ml) wurde tropfenweise eine Lösung von Brom (1,52 g, 9,5 mmol) in Dioxan (30 ml) gegeben. Nach Rühren des Gemischs für 15 Minuten wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand auf Silikagel (2:1 Hexan-Dichlormethan) chromatographiert, um 375 mg (19%) 2-Brom-1-(3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)ethanon zu ergeben.

## Beispiel 139

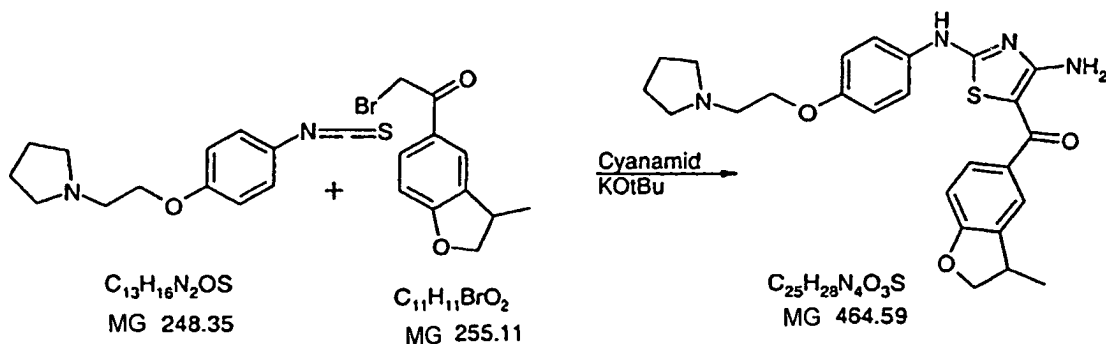
## [4-Amino-2-[4-(2-diethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-methanon



**[0289]** Diese Verbindung wurde aus Cyanamid, Diethyl-[2-(4-isothiocyanatphenoxyethyl)]-amin von Beispiel 122 und 2-Brom-1-(3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-ethanon von Beispiel 138 hergestellt, unter Befolgung eines Verfahrens ähnlich demjenigen von Beispiel 130. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 467$ .

## Beispiel 140

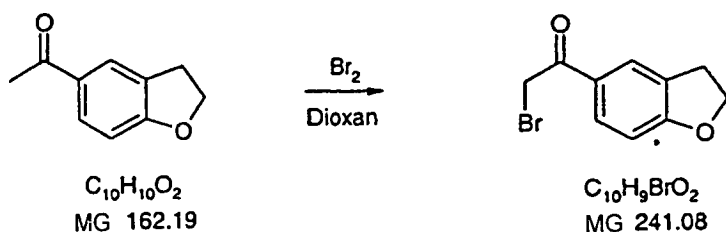
## [4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-methanon



**[0290]** Diese Verbindung wurde aus Cyanamid, 1-[2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (aus Beispiel 5) und 2-Brom-1-(3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-ethanon (aus Beispiel 138) unter Befolgung eines Verfahrens, ähnlich demjenigen von Beispiel 130, durchgeführt. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 465$ .

## Beispiel 141

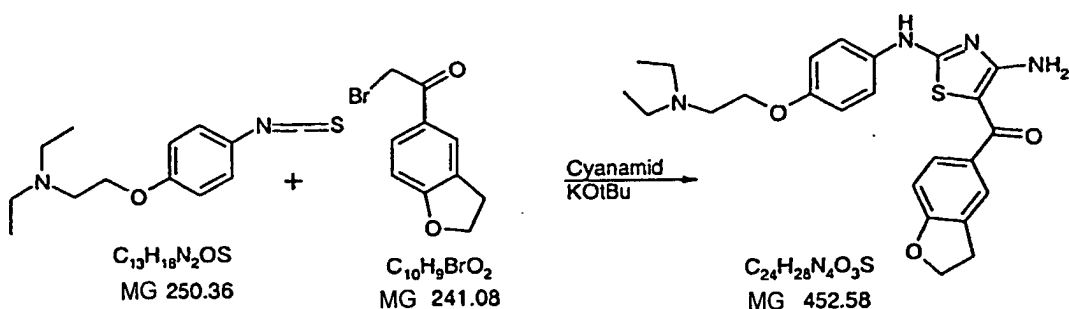
## 2-Brom-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-ethanon



**[0291]** Zu einer gerührten Lösung von 1-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-ethanon (2,5 g, 15,4 mmol) (Lancaster) in Dioxan (20 ml) wurde tropfenweise eine Lösung von Brom (2,96 g, 18,5 mmol) in Dioxan (60 ml) gegeben. Nach Rühren für 15 Minuten wurde das Gemisch im Vakuum konzentriert und der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silikagel (2:1 Hexan-Dichlormethan) gereinigt, um 1,41 g (38%) 2-Brom-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-ethanon bereitzustellen.

## Beispiel 142

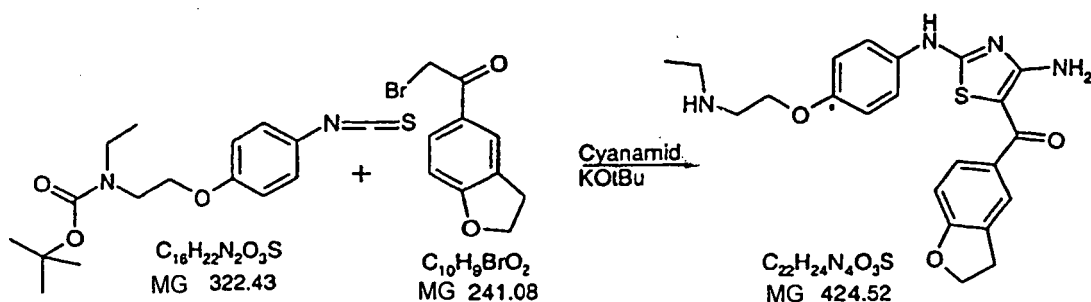
## [4-Amino-2-[4-(2-diethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-methanon



**[0292]** Diese Verbindung wurde hergestellt aus Cyanamid, Diethyl-[2-(4-isothiocyanatphenoxyethyl)]-amin von Beispiel 122 und 2-Brom-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-ethanon (aus Beispiel 141) unter Befolgung eines Verfahrens, ähnlich dem von Beispiel 126. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 455$ .

## Beispiel 143

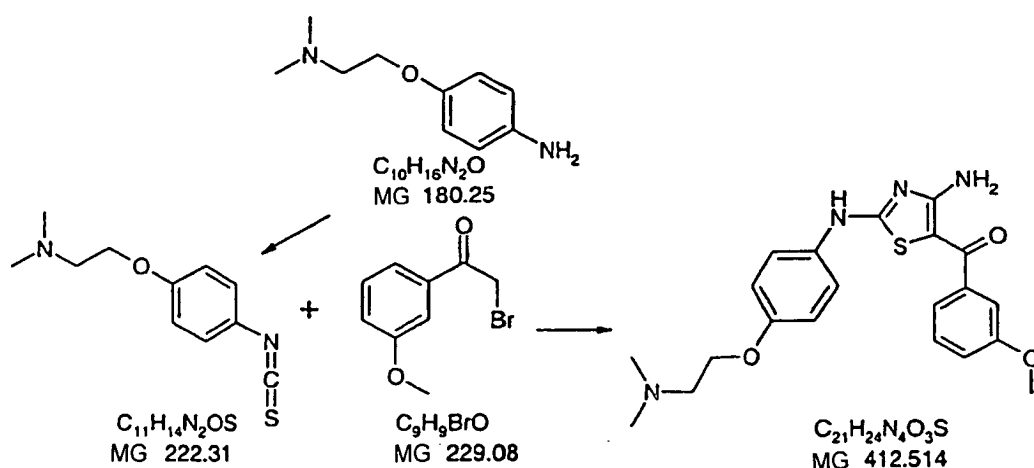
## [4-Amino-2-[4-(2-ethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-methanon



**[0293]** Diese Verbindung wurde hergestellt aus Cyanamid, Ethyl-[2-(4-isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester von Beispiel 129 und 2-Brom-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-ethanon (aus Beispiel 141), unter Befolgung eines Verfahrens, ähnlich dem von Beispiel 132. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 425$ .

## Beispiel 144

[4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxyphenyl)-methanon



## A. [2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-dimethylamin

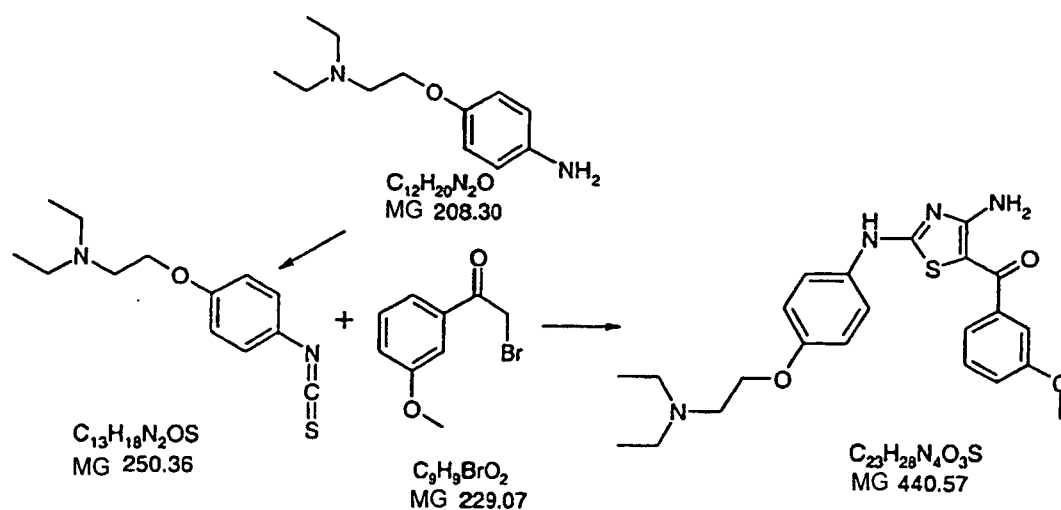
**[0294]** Eine Lösung von 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenylamin (Can. J. Chem. 62, 2015, (1984)) (4,5 g, 25 mmol) in Dimethylformamid (20 ml) wurde über etwa 20 Minuten zu einer kalten ( $-15^\circ\text{C}$ ) Lösung von Thiocarbonyldiimidazol (4,9 g, 27,5 mmol) in Dimethylformamid (50 ml) gegeben. Das Gemisch wurde kalt für 30 Minuten gerührt und dann bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen, mit Ether extrahiert und die organische Lösung wurde weiterhin mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die getrocknete ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) Lösung wurde eingedampft und der Rückstand wurde in warmem Hexan, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und eingedampft, um 4,7 g (85%) [2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-dimethylamin als ein farbloses Öl zu erhalten. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 223$ .

## B. [4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxyphenyl)-methanon

**[0295]** Zu einem gerührten Gemisch von [2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-dimethylamin (0,6 g, 2,7 mmol) (von Schritt A) und Cyanamid (0,123 g, 2,95 mmol) in Acetonitril (10 ml) und tert-Butanol (10 ml) wurde eine Lösung von Kalium-tert-butoxid (2,7 ml, 1,0 M in tert-BuOH) gegeben. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde 2-Brom-3'-methoxyacetophenon zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt und dann für 1 Stunde auf Rückfluss erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit Ether verdünnt und im Überschuss wurde eine Lösung von wasserfreier Chlorwasserstoffsäure/Ether zugegeben. Die Feststoffe wurden filtriert, mit Ether gewaschen und dann in Dichlormethan/wässriges Natriumbicarbonat gelöst. Die getrocknete ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) organische Lösung wurde mit Toluol (25 ml) verdünnt, konzentriert und unter Rückfluss erhitzt, um Dichlormethan zu entfernen. Das gekühlte Gemisch wurde mit Hexan verdünnt und filtriert, um 0,47 g (42%) [4-Amino-2-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxyphenyl)-methanon als einen gelben Feststoff zu erhalten, Schmp.  $130^\circ\text{C}$  (Zers.). Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 413$ .

## Beispiel 145

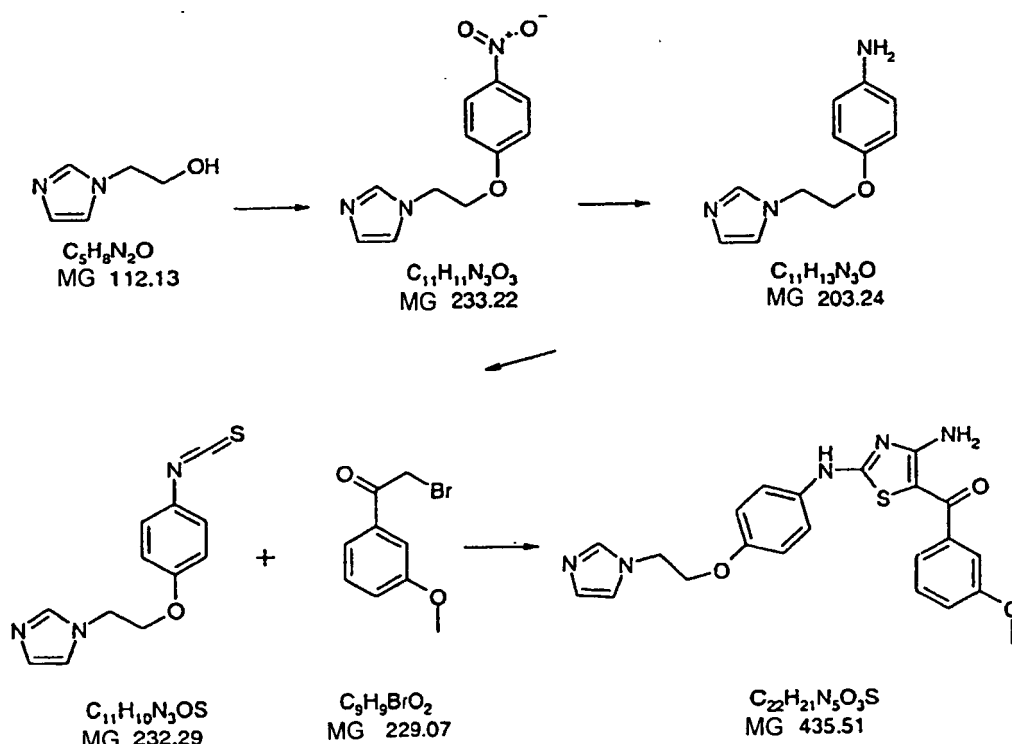
[4-Amino-2-[4-(2-diethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxyphenyl)-methanon



**[0296]** Auf eine ähnliche Art wie in Beispiel 143 wurde 4-(2-Diethylaminoethoxy)-phenylamin (Chem. Ber., 72, 1333, (1939)) in [2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-diethylamin (Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 251$ ) übergeführt. Das resultierende Isothiocyanat wurde mit 2-Brom-3'-methoxyacetophenon (Aldrich) behandelt, um [4-Amino-2-[4-(2-diethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxyphenyl)-methanon zu erhalten. Nach der Zugabe des Reagenz wurde das Rühren für 1 Stunde bei Raumtemperatur und 15 Minuten unter Rückfluss fortgesetzt, das gekühlte Reaktionsgemisch wurde in eine wässrige Natriumcarbonatlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Lösung wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), eingedampft, und auf Silikagel chromatographiert. Das Produkt wurde erhalten durch Eluieren mit Methanol/Triethylamin/Dichlormethan (2:2:96) und umkristallisiert aus Dichlormethan/Ether/Hexan, um 60% Ausbeute von [4-Amino-2-[4-(2-diethylaminoethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxyphenyl)-methanon als einen gelben Feststoff, Schmp. 118–123°C zu ergeben. Massenspektrum (ES)  $\text{MH}^+ = 441$ .

## Beispiel 146

[4-Amino-2-[4-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxyphenyl)-methanon



## A. 1-[2-(4-Nitrophenoxy)ethyl]-1H-imidazol

**[0297]** Eine gerührte Lösung von 2-Imidazol-1-yl-ethanol (J. Med. Chem., 39 (10), 1991, (1996)) (3,9 g, 35 mmol) in Dimethylformamid (75 ml) wurde bei 15°C portionsweise mit 60% Natriumhydrid (0,84 g, 35 mmol) behandelt und bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt. Das Gemisch wurde erneut abgekühlt und 4-Fluor-1-nitrobenzol (4,93 g, 35 mmol) tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wurde kalt für 30 Minuten gerührt und bei 35 bis 40°C für 30 Minuten erwärmt. Etwas Wasser wurde hinzugegeben und die flüchtigen Bestandteile wurden mit einer Pumpe entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt, mit Dichlormethan extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und eingedampft. Chromatographie auf Silikagel und Eluieren mit Methanol/Triethylamin/Dichlormethan (2:2:96) und Kristallisation des gereinigten Produkts aus Dichlormethan/Ether ergab 3,4 g (42%) 1-[2-(4-Nitrophenoxy)ethyl]-1H-imidazol als einen farblosen Feststoff, Schmp. 55 bis 57°C. Massenspektrum (LR-APCI)  $MH^+ = 234$ .

## B. 4-(2-Imidazol-1-yl-ethoxy)-phenylamin

**[0298]** Hydrierung der Nitroverbindung (Schritt A oben) in Ethanol mit 10% Palladium auf Kohlenstoff bei 2 Atmosphären Druck ergab, nach Filtration, Verdampfen und Kristallisation aus Dichlormethan/Ether, 75% Ausbeute von 4-(2-Imidazol-1-yl-ethoxy)-phenylamin als leichten orange-farbenen Feststoff, Schmp. 93 bis 94°C. Massenspektrum (LR-APCI)  $MH^+ = 203$ .

## C. 1-[2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-1H-imidazol

**[0299]** Auf eine ähnliche Art, wie in Beispiel 144, Schritt A, beschrieben, wurde 4-(2-Imidazol-1-yl-ethoxy)-phenylamin (aus obigem Schritt B) in 81% Ausbeute in 1-[2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-1H-imidazol als ein farbloser Feststoff, Schmp. 81 bis 83°C, übergeführt (Massenspektrum (LR-APCI)  $MH^+ = 245$ ).

## D. [4-Amino-2-[4-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-phenylamino]thiazol-5-yl]-(3-methoxyphenyl)-methanon

**[0300]** Auf eine ähnliche Art, wie in Beispiel 144, Schritt B, wurden 1-[2-(4-Isothiocyanatphenoxy)-ethyl]-1H-imidazol (aus obigem Schritt C) und 2-Brom-3'-methoxyacetophenon verwendet, um in 61% Ausbeute [4-Amino-2-[4-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxyphenyl)-methanon,

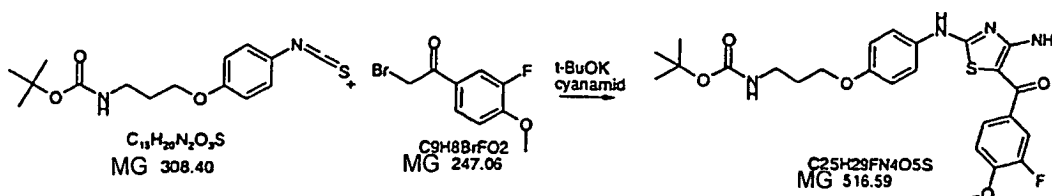


Schmp. 185 bis 190°C, nach Chromatographie und Kristallisation aus Methanol/Ethylacetat, herzustellen.  
Massenspektrum (ES)  $MH^+ = 436$ .

## Beispiel 147

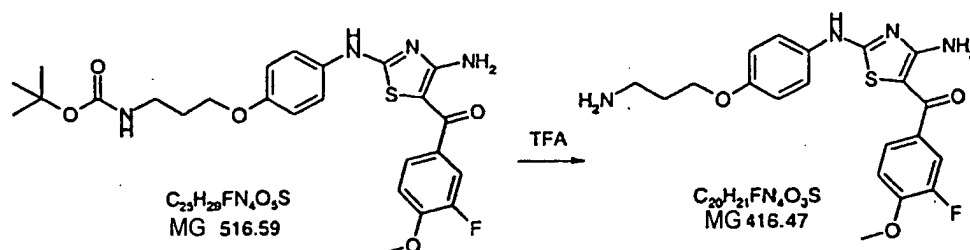
[4-Amino-2-[4-(3-aminopropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-methanon

A. (3-[4-[4-Amino-5-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-thiazol-2-ylamino]-phenoxy]-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester



[0301] Zu einer Lösung von Cyanamid (23,2 mg, 0,546 mmol) (Aldrich) in Acetonitril (2,5 ml) und tert-Butanol (2,5 ml) wurde [3-(4-Isothiocyanatphenoxy)-propyl]-carbaminsäure-tert-butylester (aus Beispiel 64; 156,9 mg, 0,508 mmol), gefolgt von einer Lösung von Kalium-tert-butoxid (0,56 ml, 1 M in tert-BuOH) gegeben. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde 2-Bom-1-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-ethan-1-on (125,8 mg, 0,509 mmol) (Maybridge Chemical) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt und dann bei 75°C für 2 Stunden erhitzt. Das resultierende Gemisch wurde in Wasser (10 ml) gegossen. Das Produkt wurde durch Filtration gesammelt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet, um (3-[4-[4-Amino-5-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-thiazol-2-ylamino]-phenoxy]-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester (260,1 mg, 99% Ausbeute) zu ergeben. HRMS, beobachtet: 517,1921; Berechnet für  $M + H^+$ : 517,1916.

B. [4-Amino-2-[4-(3-aminopropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-methanon

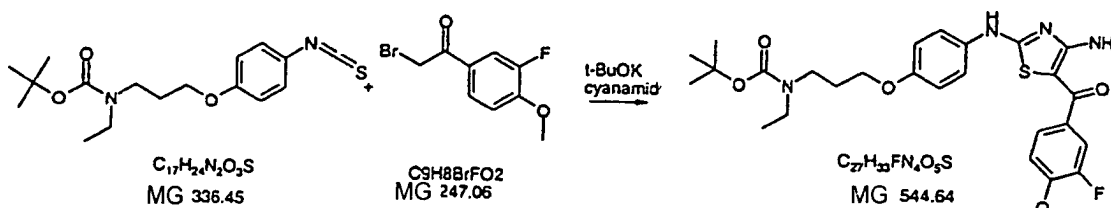


[0302] Zu einer Lösung von (3-[4-[4-Amino-5-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-thiazol-2-ylamino]-phenoxy]-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester (254 mg) (aus obigem Schritt A) in Dichlormethan (6 ml) wurde bei 0°C Trifluoressigsäure (3 ml) gegeben. Nach Rühren für 1 Stunde wurde das Gemisch konzentriert und der Rückstand wurde mit HPLC gereinigt, um [4-Amino-2-[4-(3-aminopropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-methanon (180,9 mg, 88% Ausbeute) als einen hellgelben Feststoff zu ergeben. HRMS, beobachtet: 417,1394; Berechnet für  $M + H^+$ : 417,1391.

## Beispiel 148

[4-Amino-2-[4-(3-ethylaminopropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxyphenyl)methanon

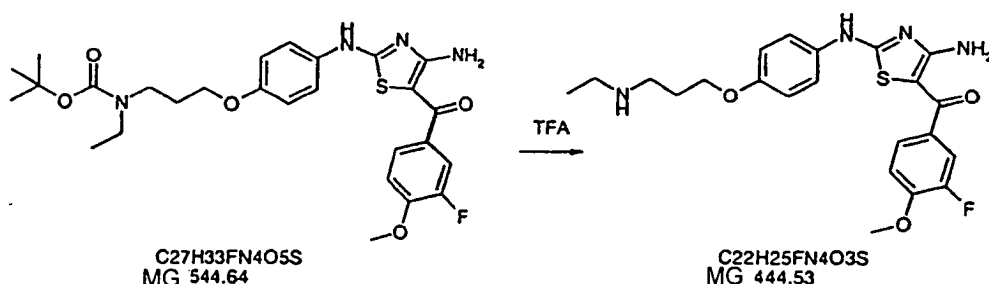
A. (3-[4-[4-Amino-5-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-thiazol-2-ylamino]-phenoxy]-propyl)-ethylcarbaminsäure-tert-butylester



[0303] Zu einer Lösung von Cyanamid (21,2 mg, 0,499 mmol) (Aldrich) in Acetonitril (2,5 ml) und tert-Butanol

(2,5 ml) wurde Ethyl-[3-(4-isothiocyanatphenoxy)-propyl]-carbaminsäure-tert-butylester (153,8 mg, 0,4571 mmol aus Beispiel 66, Schritt C) gegeben, gefolgt von einer Lösung von Kalium-tert-butoxid (0,50 ml, 1 M in tert-Butanol) (Aldrich). Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde 2-Brom-1-(3-fluor-4-methoxyphenyl)ethan-1-on (112,5 mg, 0,4553 mmol) (Maybridge Chemical) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt und dann bei 75°C für 2 Stunden erhitzt. Das resultierende Gemisch wurde in Wasser (10 ml) gegossen. Das Produkt wurde durch Filtration gesammelt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet, um (3-[4-[4-Amino-5-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-thiazol-2-ylamino]-phenoxy]-propyl)-ethylcarbaminsäure-tert-butylester (245,16 mg, 99% Ausbeute) zu ergeben. HRMS, beobachtet: 545,2230; Berechnet für M + H: 545,2229.

B. [4-Amino-2-[4-(3-ethylaminopropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-methanon



**[0304]** Zu einer Lösung von (3-[4-[4-Amino-5-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-thiazol-2-ylamino]-phenoxy]-propyl)-ethylcarbaminsäure-tert-butylester (220,5 mg) (aus obigem Schritt A) in Dichlormethan (6 ml) bei 0°C wurde Trifluoressigsäure (3 ml) gegeben. Nach Rühren für 1 Stunde wurde das Gemisch konzentriert und der Rückstand wurde auf HPLC zu [4-Amino-2-[4-(3-ethylaminopropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-methanon (159,8 mg, 89 Ausbeute) als ein hellgelber Feststoff gereinigt. HRMS, beobachtet: 445,1707; Berechnet für M + H: 445,1704.

#### Beispiel 149

#### Antiproliferative Aktivität

**[0305]** Die antiproliferative Aktivität der Verbindungen der Erfindung wird unten gezeigt. Diese Aktivitäten bzw. Wirksamkeiten zeigen, dass die Verbindungen der vorliegenden Erfindung geeignet sind zur Behandlung von Krebs, im Besonderen fester Tumore, wie etwa Brust- und Kolontumore.

#### Kinaseassays

**[0306]** Zum Bestimmen der Inhibierung von Cdk4-, Cdk2- und Cdk1-Aktivität wurden Kinaseassays unter Verwendung von FlashPlate™-Assays (NEN™-Life Science Products) durchgeführt. FlashPlate-Assays wurden durchgeführt unter Verwendung rekombinanter humaner Cyclin-B-CDK1, humaner Cyclin-E-CDK2- oder humaner Cyclin-D1-CDK4-Komplexe. GST-Cyclin-E (GST-cycE), CDK2, GST-Cyclin-B (GST-cycB), CDK1, GST-CDK4 und Cyclin-D1 (cycD1) cDNA-Klone wurden in Baculo-Virus-Vektoren von Dr. W. Harper vom Baylor College of Medicine, Houston, TX bereitgestellt. Proteine wurden coexprimiert in HighFive™-Insektenzellen und der Komplex wurde gereinigt auf Glutathion-Sepharose-Harz (Pharmacia, Piscataway, NJ), wie früher beschrieben (Harper, J. W. et al., Cell 1993, 75, 805–816). Eine 6 ×-Histidin-markierte, geschnittene Form von Retinoplastom (Rb)-Protein (Aminosäure 386–928) wurde als das Substrat für cycD1-CDK4-, cycB-CDK1- und die cycE-CDK2-Assays (das Expressionsplasmid wurde bereitgestellt von Dr. Veronica Sullivan, Department of Molecular Virology, Roche Research Centre, Welwyn Garden City, Vereinigtes Königreich) verwendet. Das Rb-Protein ist ein natürliches Substrat zur Phosphorylierung durch CDK4, CDK2 und CDK1 (siehe Herwig und Strauss Eur. J. Biochem. Band 246 (1997) Seiten 581–601 und die darin zitierten Literaturstellen).

**[0307]** Die Expression des 62 Kd-Proteins lag unter der Kontrolle eines IPTG-induzierbaren Promotors in einem M15 E.coli-Stamm. Zellen wurden durch Beschallung lysiert und die Reinigung wurde durch Binden von Lysaten bei pH-Wert 8,0 an eine Ni-chelatisierte Agarosesäule, vorbehandelt mit 1 mM Imidazol, durchgeführt. Das Harz wurde dann mehrmals gewaschen mit schrittweise im pH-Wert abnehmenden Puffern bis pH-Wert 6,0 und eluiert mit 500 mM Imidazol. Eluiertes Protein wurde gegen 20 mM HEPES, pH-Wert 7,5, 30% Glycerol, 200 mM NaCl und 1 mM DTT, dialysiert. Stammlösungen von gereinigtem Rb-Fusionsprotein wurden hinsichtlich der Proteinkonzentration quantifiziert, in Aliquote übergeführt und bei –70°C aufbewahrt.

**[0308]** Für alle drei Kinaseassays, die hier angegeben sind, wurden Flash-Platten mit 96 Vertiefungen mit Rb-Protein mit 10 µg/ml beschichtet, unter Verwendung von 100 µl pro Vertiefung. Die Platten wurden bei 4°C über Nacht oder bei Raumtemperatur für 3 Stunden auf einem Schüttler inkubiert. Zum Steuern der nicht-spezifischen Phosphorylierung wurde eine Reihe von Vertiefungen beschichtet mit 100 µl/Vertiefung-Beschichtungspuffer (20 mM HEPES, 0,2 M NaCl). Die Platten wurden dann zweimal mit Waschpuffer (0,01% Tween 20 in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung) gewaschen. Die zu testenden Verbindungen ("Testverbindungen") wurden in die Vertiefungen in 5 × Endkonzentration gegeben. Reaktionen wurden initiiert durch unmittelbare Zugabe von 40 µl Reaktionsgemisch (25 mM HEPES, 20 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,002% Tween 20, 2 mM DTT, 1 µM AT, 4 nM <sup>33</sup>P-ATP) und einer ausreichenden Menge Enzym, um Zählungen zu geben, die mindestens das 10-fache über dem Hintergrund waren. Die Platten wurden bei Raumtemperatur auf einem Schüttler für 30 Minuten inkubiert. Die Platten wurden viermal mit dem Waschpuffer gewaschen, versiegelt und auf dem TopCount-Szintillationszähler (Packard Instrument Co., Downers Grove, IL) ausgezählt. Die prozentuale Inhibierung von Rb-Phosphorylierung, die ein Maßstab der Inhibierung der CDK-Aktivität ist, wurde entsprechend der folgenden Formel bestimmt:

$$100 \times \frac{1 - \text{Testverbindung} - \text{nichtspezifisch}}{\text{Gesamt} - \text{nichtspezifisch}}$$

worin "Testverbindung" die mittlere Zählung pro Minute der Testduplikate bedeutet, "nicht-spezifisch" die mittleren Zählungen pro Minute bedeutet, wenn kein CyclinD/Cdk4, usw. zugegeben war und "Gesamt" die mittleren Zählungen pro Minute bedeutet, wenn keine Verbindung zugegeben wurde. Der IC<sub>50</sub>-Wert ist die Konzentration der Testverbindung, die den Protein-Kinase induzierten Einbau der radioaktiven Markierung unter den angegebenen Testbedingungen um 50% verringert.

**[0309]** Die Ergebnisse des vorhergehenden in vitro-Versuchs (die IC<sub>50</sub>-Werte) sind in nachfolgender Tabelle I zusammengefasst.

#### Assays auf Zellbasis (Tetrazolium-Farbstoffproliferationsassay) ("MTT-Assay")

**[0310]** Proliferation wurde durch den Tetrazolium-Farbstoffassay gemäß dem Verfahren von Denizot und Lang (Denizot, F. und Lang, R. J. Immunol Methods 1986, 89, 271–277) beurteilt. Die verwendete Zelllinie war HCT116, eine Kolekteralkarzinom-Zelllinie, erhalten von der American Type Cell Culture Collection (ATCC; Rockville, MD). Die Zellen wurden in McCoy's 5A Medium, ergänzt mit 10% FCS und L-Glutamin, gezüchtet.

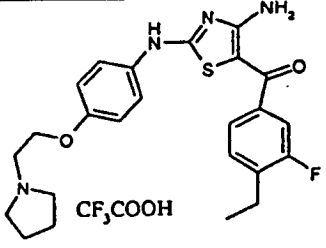
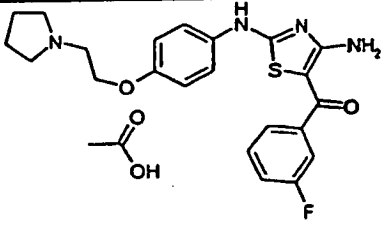
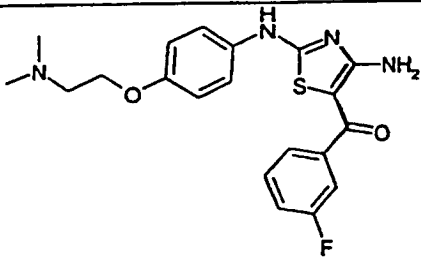
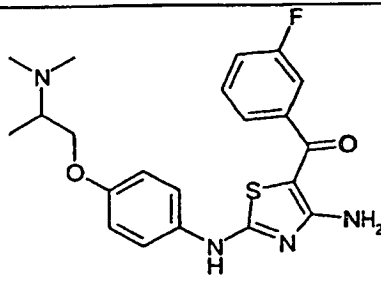
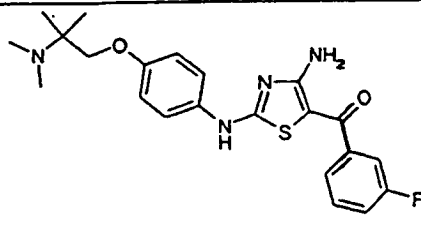
**[0311]** Zellen wurden bei der geeigneten Aussaatdichte plattiert, um logarithmisches Wachstum über den Verlauf des Assays in einer Gewebekulturplatte mit 96 Vertiefungen zu ergeben. Die Platten wurden über Nacht bei 37°C in einem Feucht-Inkubator mit 5% CO<sub>2</sub> inkubiert. Am nächsten Tag wurden die Verbindungen viermal verdünnt, sodass die Endkonzentration in dem geeigneten Medium 1,2% DMSO enthielt. Ein Viertel des Endvolumens jeder Verdünnung wurde zweifach in Platten, die Zellen enthielten, gegeben. Das gleiche Volumen von 1,2% DMSO in Medium wurde in eine Reihe von "Kontrollvertiefungen" gegeben, sodass die Endkonzentration von DMSO in jeder Vertiefung 0,3% war. Vertiefungen, in welche keine Zellen gegeben wurden, dienten als "Blindwert". Vertiefungen, in die kein Inhibitor gegeben wurde, dienten als "Kontrolle ohne Inhibitor". Die Platten wurden in den Inkubator zurückgegeben und zu angegebenen Zeitpunkten (bestimmt durch ihre Wachstumskurven) wurden Platten wie unten beschrieben, analysiert.

**[0312]** 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazoliumbromid (Thiazolylblau; MTT; Sigma) wurde in jede Vertiefung gegeben, um eine Endkonzentration von 1 mg/ml zu ergeben. Die Platten wurden in den Inkubator für 2,5 bis 3 Stunden bei 37°C zurückgegeben. Das MTT-enthaltende Medium wurde entfernt und der resultierende Formazan-Metabolit wurde in 100% Ethanol unter Schütteln für 15 Minuten bei Raumtemperatur solubilisiert. Absorptionsauslesungen wurden mit einem Mikrotiterplattenlesegerät durchgeführt (Dynatech- und Molecular Devices-Plattenlesegeräte wurden austauschbar verwendet), bei einer Wellenlänge von 570 nm mit einer 650 nm-Referenz. Die prozentuale Inhibierung (% INH) wurde berechnet durch Abziehen der Absorption der Blindwertvertiefung von allen Vertiefungen, dann Abziehen des Verhältnisses der mittleren Absorption von jedem Testdoppel (S<sub>AVE</sub>) durch das Mittel der Kontrollen (C<sub>AVE</sub>) von 1,00. Die Endzahl wird dann mit 100 (% INH = (1,00 – S<sub>AVE</sub>/C<sub>AVE</sub>) × 100 multipliziert). Die Konzentration, bei welcher 50% Inhibierung der Zellproliferation erhalten wird (der IC<sub>50</sub>) wird aus der linearen Regression einer Auftragung des Logarithmus der Konzentration gegen die prozentuale Inhibierung bestimmt. Die IC<sub>50</sub>-Werte sind ebenfalls in der Tabelle I unten gezeigt.

Tabelle I

[0313] Diese Tabelle fasst die  $IC_{50}$ s der Verbindungen gemäß der Erfindung in CDK4-, CDK2- und CDK1-Kinaseassays zusammen und auch die  $IC_{50}$ s in einem Zellbasis-("MTT")-Assay.

Tabelle Ia

Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 $IC_{50}$ ( $\mu M$ )	CDK2 $IC_{50}$ ( $\mu M$ )	CDK4 $IC_{50}$ ( $\mu M$ )	MTT $IC_{50}$ ( $\mu M$ )
6	 CF <sub>3</sub> COOH	1.134	3.170	0.043	3.70
36	 CH <sub>3</sub> COOH	0.338	0.800	0.027	0.477
37		0.126	0.892	0.032	0.52
38		0.576	1.384	0.097	0.436
39		0.613	0.850	0.092	

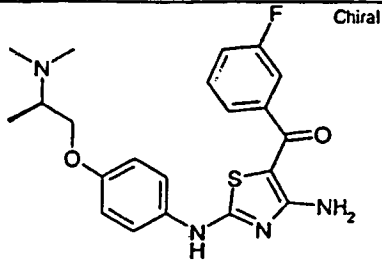
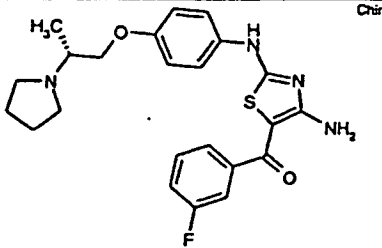
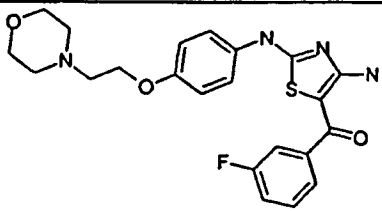
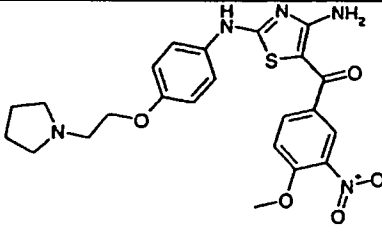
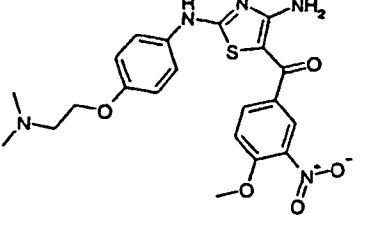
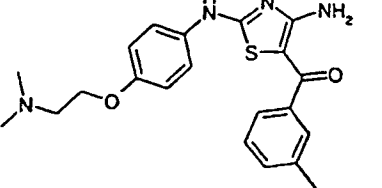
Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 IC <sub>50</sub> (μM)	CDK2 IC <sub>50</sub> (μM)	CDK4 IC <sub>50</sub> (μM)	MTT IC <sub>50</sub> (μM)
40		0.581	1.006	0.087	0.346
41		0.435	1.036	0.063	0.669
47		0.196	1.079	0.073	
48		1.555	3.163	0.085	
49		2.389	4.299	0.088	
50		1.697	3.356	0.060	1.04

Tabelle Ia

Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK4 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	MTT IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
51		1.060	2.926	0.053	0.614
52		3.229	1.213	0.027	0.526
53		2.993	0.930	0,022	0.402
54		0.381	1.244	0.036	1.637
55		0.610	3.196	0.085	

103/131

Tabelle Ia

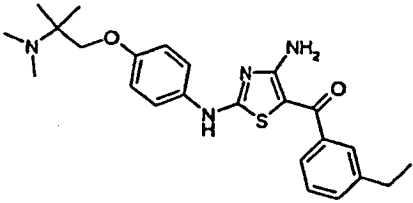
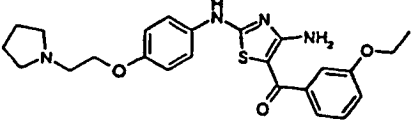
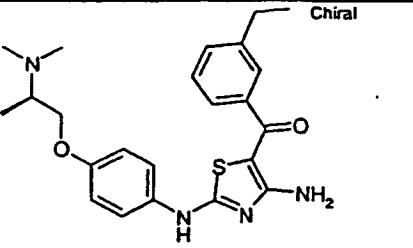
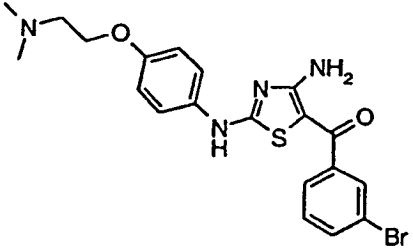
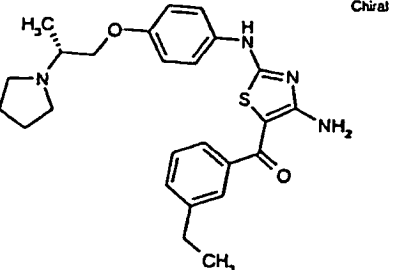
Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK4 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	MTT IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
61		1.215	1.557	0.046	0,954
62		1.806	4.445	0,033	1.296
63		2.572	1.899	0.080	0.623
65		1.071	1.688	0.085	3.243
67		2.759	1.483	0.070	0.846



Tabelle Ia

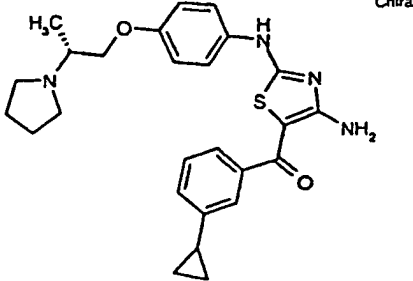
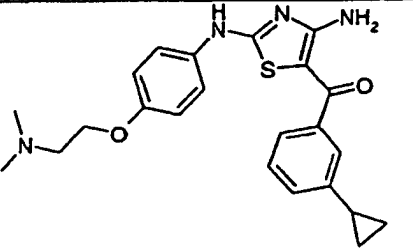
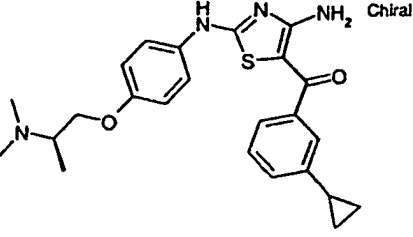
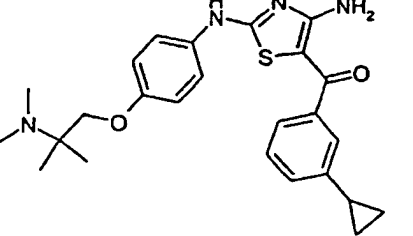
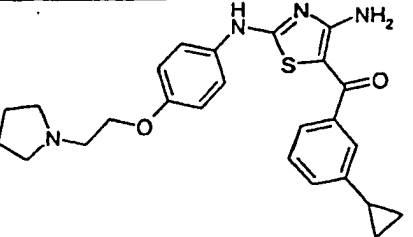
Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 IC <sub>50</sub> (μM)	CDK2 IC <sub>50</sub> (μM)	CDK4 IC <sub>50</sub> (μM)	MTT IC <sub>50</sub> (μM)
68	 <p>Chiral</p>	2.070	4.537	0.051	1.208
69		1.783	2.886	0.040	1.054
70	 <p>Chiral</p>	2.956	3.139	0.038	1.93
71		3.865	2.113	0.039	2.36
72		1.982	1.179	0.037	1.379

Tabelle Ia

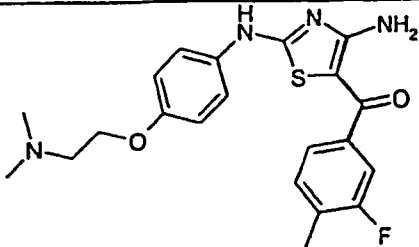
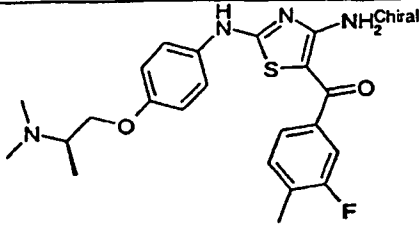
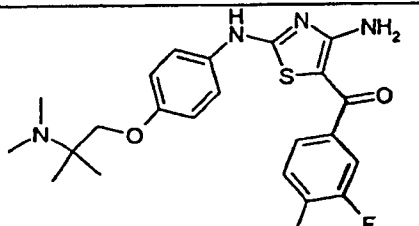
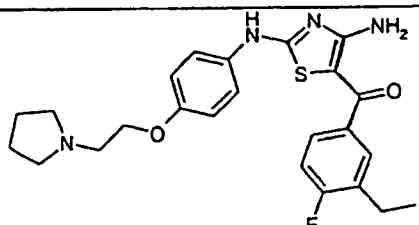
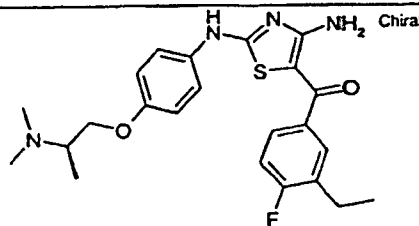
Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 IC <sub>50</sub> (μM)	CDK2 IC <sub>50</sub> (μM)	CDK4 IC <sub>50</sub> (μM)	MTT IC <sub>50</sub> (μM)
73		1.172	5.988	0.101	
74		0.869	5.131	0.092	
75		0.578	4.241	0.097	
76		3.894	10.00	0.063	3.686
77		7.801	10.00	0.080	4.40

Tabelle Ia

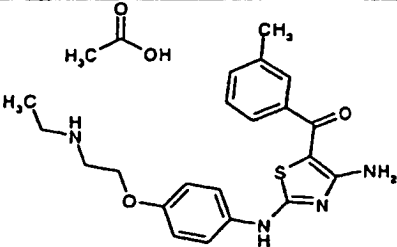
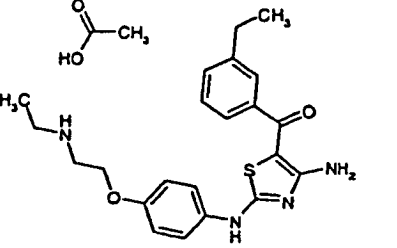
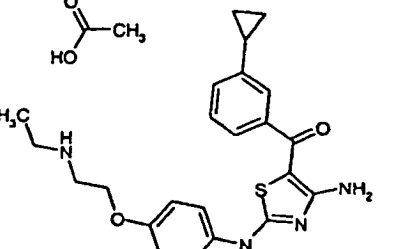
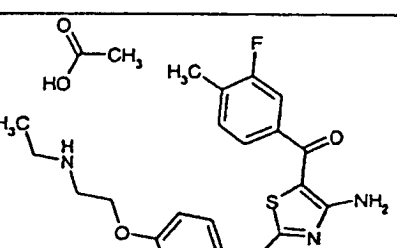
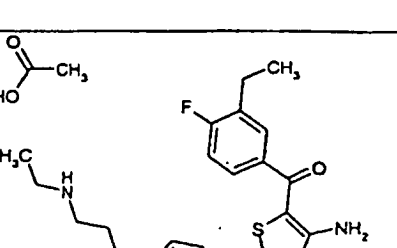
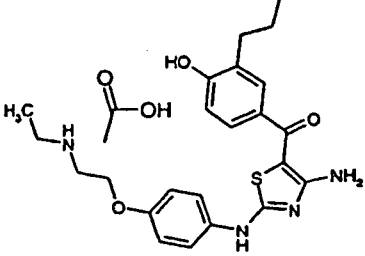
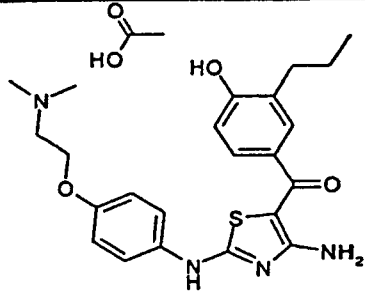
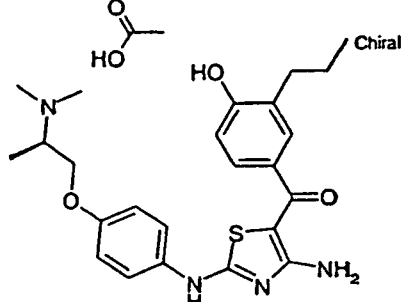
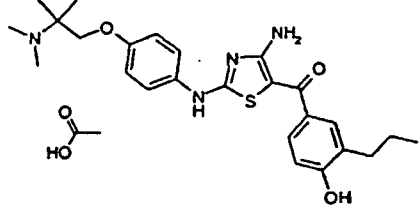
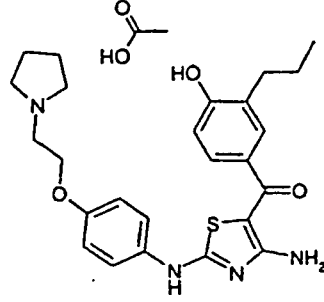
Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK4 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	MTT IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
100		0.731	1.233	0.043	0.880
101		0.660	1.114	0.021	0.685
102		0.883	1.694	0.026	0.738
103		0.432	1.762	0.041	1,429
104		3.509	3.307	0.052	2.452

Tabelle Ia

Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK4 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	MTT IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
105		0.112	0.176	0.018	0.390
106		0.344	0.272	0.017	
107		0.240	0.213	0.026	0.491
108		0.291	0.295	0.026	0.518
109		0.151	0.207	0.014	0.229

109/131

Tabelle Ia

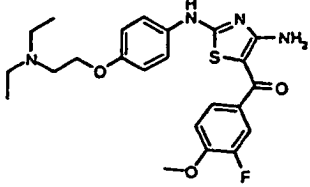
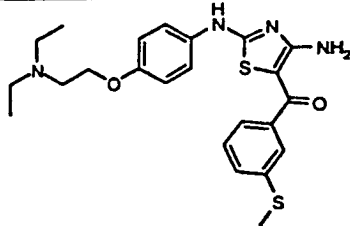
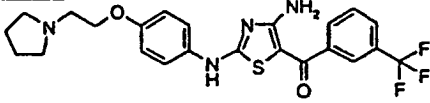
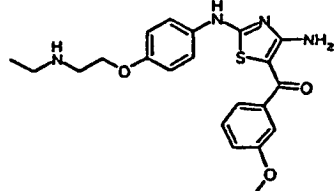
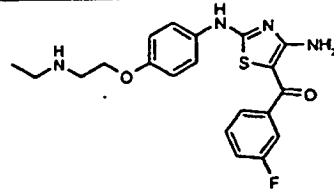
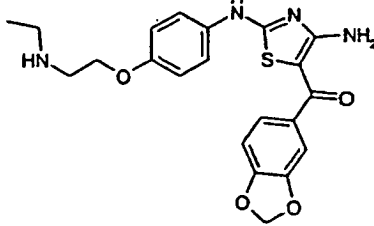
Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 IC <sub>50</sub> (μM)	CDK2 IC <sub>50</sub> (μM)	CDK4 IC <sub>50</sub> (μM)	MTT IC <sub>50</sub> (μM)
125		2.177	6.791	0.032	2.223
126		1.649	6.069	0.047	3.966
128		2.053	1.307	0.065	4.593
130		0.784	3.330	0.048	1.390
131		0.298	0.892	0.52	0.693
133		0.338	3.170	0.029	3.000

Tabelle Ia

Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK4 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	MTT IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
134		1.935	10.0	0.044	7.29
136		1.757	10.0	0.045	5.09
137		0.457	2.752	0.019	1.73
139		10.0	10.0	0.070	
140		10.0	10.0	0.063	4.629

Tabelle Ia

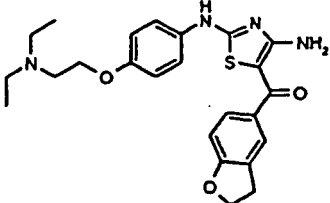
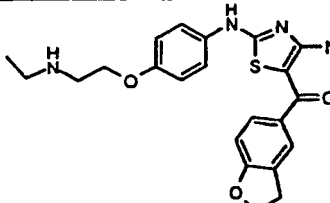
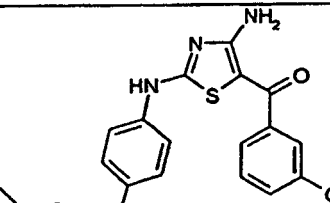
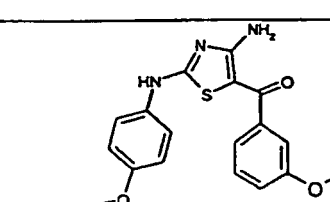
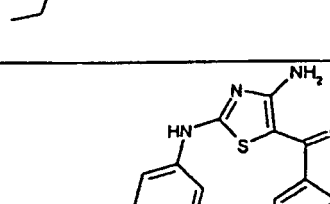
Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK4 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	MTT IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
142		6.428	10.0	0.100	
143		2.362	3.016	0.091	
144		2.49	4.54	0.087	
145		0.219	0.900	0.041	
146		0.600	0.814	0.067	4.186



Tabelle Ia

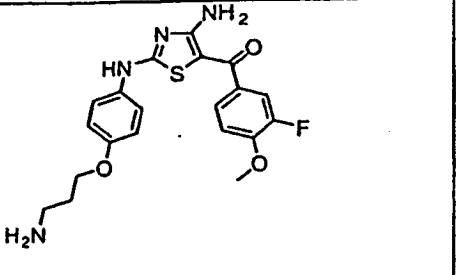
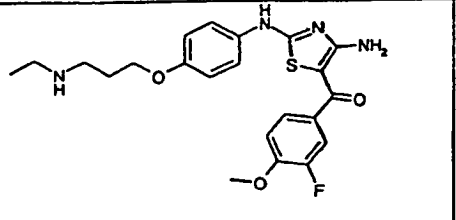
Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK4 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	MTT IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
147		0.578	1.733	0.097	
148		0.519	1.908	0.067	

Tabelle Ib

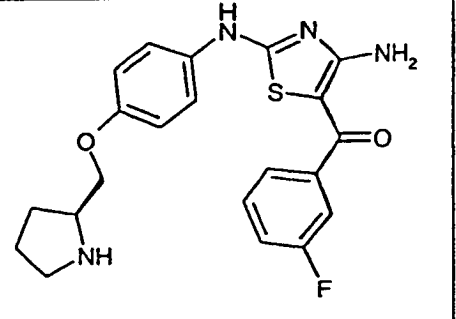
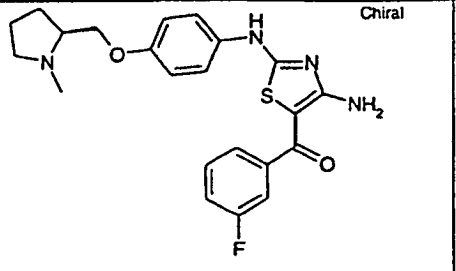
Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK4 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	MTT IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
3		0.440	1.168	0.038	
44	 Chiral	0.594	1.270	0.065	0.390

Tabelle Ib

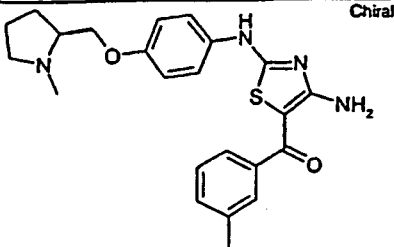
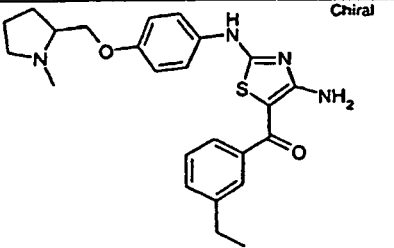
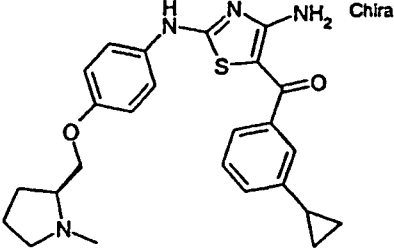
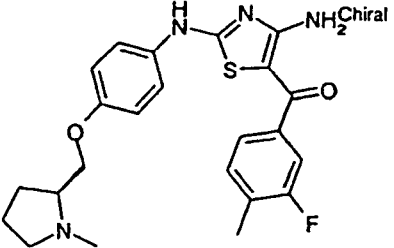
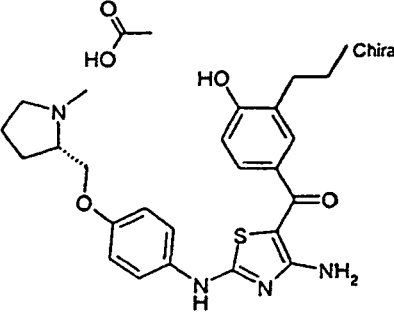
Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK4 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	MTT IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
111		1.558	2.992	0.086	
112		1.892	2.315	0.042	0.419
113		3.903	3.342	0.062	1.068
114		0.850	5.033	0.063	2.068
115		0.357	0.267	0.027	0.169

Tabelle Ic

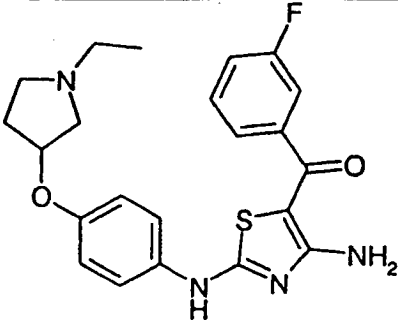
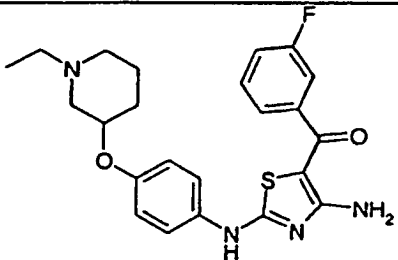
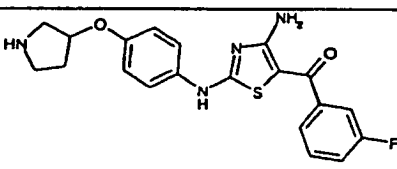
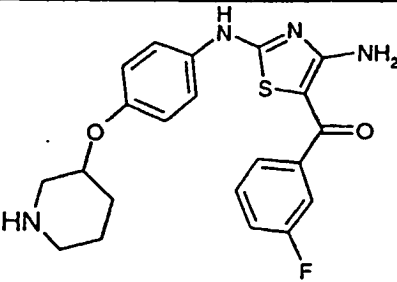
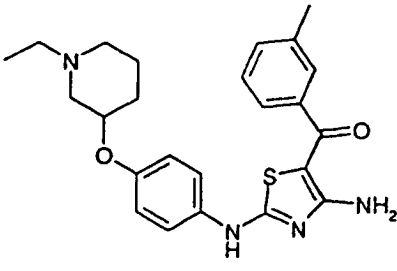
Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK4 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	MTT IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
42		0.298	0.496	0.057	0.859
43		0.700	1.148	0.059	0.760
45		0.158	0.589	0.039	1.240
46		0.416	1.137	0.065	
78		0.806	1.084	0.041	1.507

Tabelle Ic

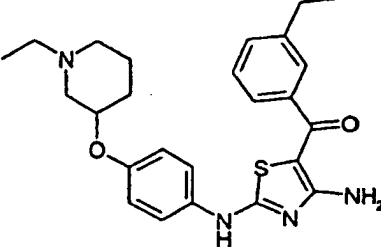
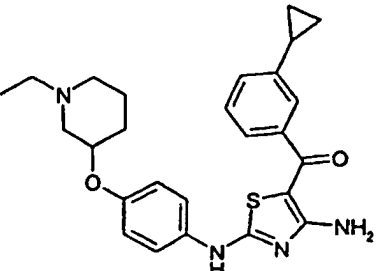
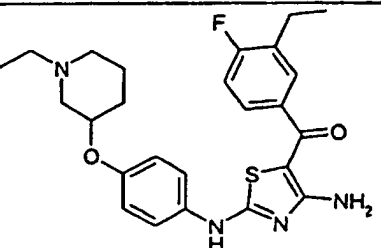
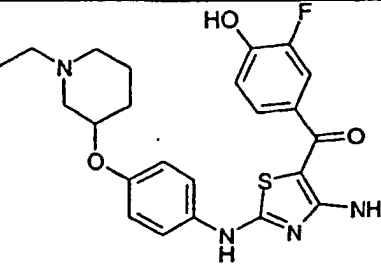
Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK4 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	MTT IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
79		1.077	1.169	0.023	1.469
80		1.841	2.282	0.019	1.718
81		10.0	6.400	0.055	4.237
82		1.021	1.497	0.071	

Tabelle Ic

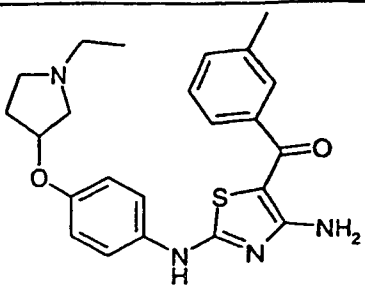
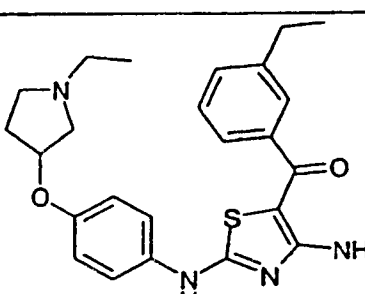
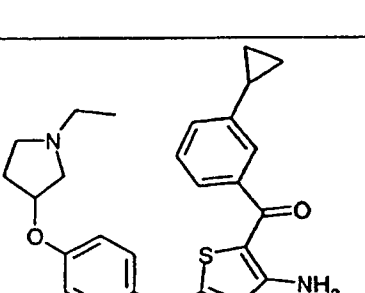
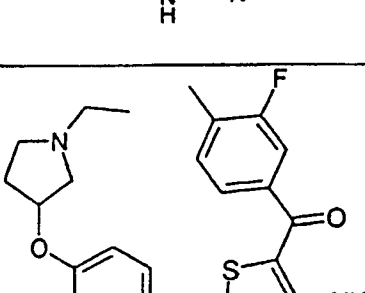
Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK4 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	MTT IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
83		0.980	0.499	0.049	1.563
84		0.655	0.278	0.046	1.511
85		1.075	0.887	0.051	2.006
86		0.977	1.644	0.097	

Tabelle Ic

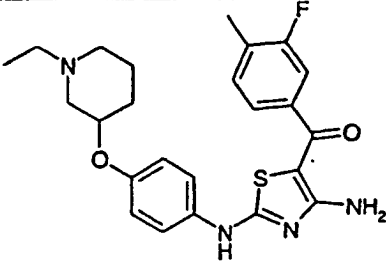
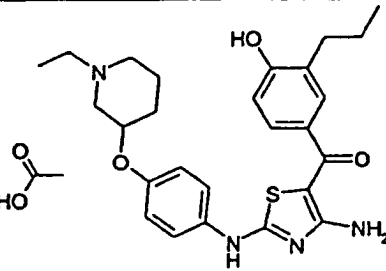
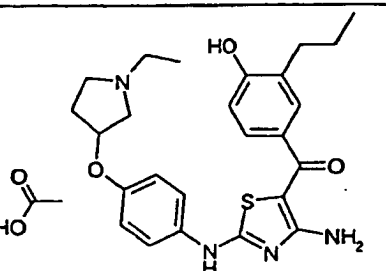
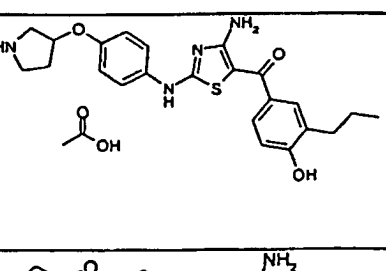
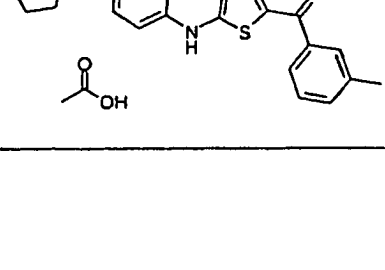
Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CDK4 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	MTT IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
87		0.451	0.957	0.074	
88		0.241	0.234	0.039	0.280
89		0.261	0.175	0.019	0.327
90		0.228	0.130	0.043	
91		0.471	0.817	0.067	

Tabelle Ic

Beispiel Nummer	Struktur	CDK1 IC <sub>50</sub> (μM)	CDK2 IC <sub>50</sub> (μM)	CDK4 IC <sub>50</sub> (μM)	MTT IC <sub>50</sub> (μM)
92		0.538	0.495	0.051	1.567
93		0.859	1.198	0.042	2.024
94		0.682	2.036	0.086	
96		0.668	1.438	0.039	3.290
97		1.718	3.739	0.096	

### Beispiel 150

Position	Bestandteile	mg/Tablette					
1	Verbindung A*	5	25	100	250	500	750
2	wasserfreie Lactose	103	83	35	19	38	57
3	Croscarmellose- Natrium	6	6	8	16	32	48
4	Povidon K30	5	5	6	12	24	36
5	Magnesium- stearat	1	1	1	3	6	9
	Gesamtgewicht	120	120	150	300	600	900

## Herstellungsverfahren

- 120/131



## Beispiel 151

## Kapselformulierung

Position	Bestandteile	mg/Kapsel				
1	Verbindung A*	5	25	100	250	500
2	wasserfreie Lactose	159	123	148	--	--
3	Maisstärke	25	35	40	35	70
4	Talk	10	15	10	12	24
5	Magnesiumstearat	1	2	2	3	6
	Gesamtfüllgewicht	200	200	300	300	600

\* Verbindung A bedeutet eine Verbindung der Erfindung.

## Herstellungsverfahren

1. Mischen der Positionen 1, 2 und 3 in einem geeigneten Mischer für 15 Minuten.
2. Zugabe der Positionen 4 und 5 und Mischen für 3 Minuten.
3. Füllen in eine geeignete Kapsel.

## Beispiel 152

## Injektionslösungs/Emulsions-Präparat

Position	Bestandteil	mg/ml
1	Verbindung A*	1 mg
2	PEG 400	10-50 mg
3	Lecithin	20-50 mg
4	Sojaöl	1-5 mg
5	Glycerol	8-12 mg
6	Wasser, qs ...	1 ml

\* Verbindung A bedeutet eine Verbindung der Erfindung.

## Herstellungsverfahren

1. Lösen von Position 1 in Position 2.
2. Zugabe der Positionen 3, 4 und 5 zu Position 6 und Mischen bis zur Dispersion, dann Homogenisieren.
3. Zugabe der Lösung aus Schritt 1 zu dem Gemisch aus Schritt 2 und Homogenisieren bis die Dispersion transluzent ist.
4. Sterilfiltration durch einen 0,2 µm-Filter und Füllen in Gläschen.

## Beispiel 153

## Injektionslösung/Emulsion-Herstellung

Position	Bestandteile	mg/ml
1	Verbindung A*	1 mg
2	Glycofurol	10-50 mg
3	Lecithin	20-50 mg
4	Sojaöl	1-5 mg
5	Glycerol	8-12 mg
6	Wasser	qs, 1 ml

\* Verbindung A bedeutet eine Verbindung der Erfindung.

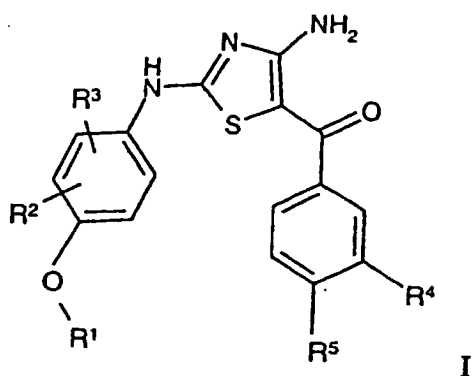
## Herstellungsverfahren:

1. Lösen von Position 1 in Position 2.
2. Zugabe der Positionen 3, 4 und 5 zu Position 6 und Mischen bis zur Dispersion, dann Homogenisieren.
3. Zugabe der Lösung aus Schritt 1 zu dem Gemisch aus Schritt 2 und Homogenisieren bis die Dispersion transluzent ist.
4. Sterilfiltration durch ein 0,2 µm-Filter und Füllen in Gläschen.

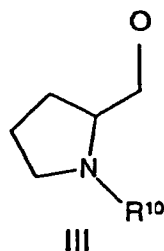
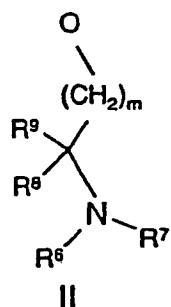
**[0314]** Wenngleich die Erfindung unter Bezugnahme auf spezifische und bevorzugte Ausführungsformen veranschaulicht worden ist, wird der Fachmann in der Technik verstehen, dass Variationen und Modifikationen durch Routineversuche und die Praxis der Erfindung gemacht werden können. Daher soll die Erfindung nicht durch die vorhergehende Beschreibung begrenzt werden, sondern soll durch die anhängigen Ansprüche und ihre Äquivalente definiert werden.

## Patentansprüche

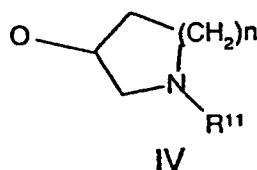
1. Verbindung der Formel



worin,  
O-R<sup>1</sup> eine Gruppe darstellt, ausgewählt aus



und



$R^2$  und  $R^3$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus H, niederes Alkyl und Halogen;

$R^4$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

niederes Alkyl,

niederes Alkyl-Cycloalkyl,

Cycloalkyl,

-O-niederes Alkyl,

Halogen,

-NO<sub>2</sub>,

-S-niederes Alkyl,

-CF<sub>3</sub>; und

-CN;

$R^5$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,

-O-niederes Alkyl,

niederes Alkyl,

Halogen und

-OH,

oder alternativ

$R^4$  und  $R^5$  zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen und der Bindung zwischen ihnen in dem Benzolring (C), an welchen  $R^4$  und  $R^5$  gebunden sind, einen Ring mit 5–7 Atomen bilden können, wobei der Ring mit 5–7 Atomen optional ein oder zwei Heteroatome aufweisen kann und optional substituiert ist durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

$R^6$  und  $R^7$  jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

H,

niederes Alkyl,

niederes Alkyl, das durch -OH substituiert ist, und

COOR<sup>12</sup>,

oder, alternativ

die Gruppe -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> ein Ring mit 5–7 Atomen sein kann, wobei der Ring optional ein oder zwei zusätzliche Heteroatome enthält und optional substituiert ist durch niederes Alkyl;

$R^8$  und  $R^9$  jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und niederes Alkyl;

$R^{10}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,

niederes Alkyl,

niederes Alkyl, das substituiert ist durch -OH, und

COOR<sup>12</sup>;

$R^{11}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,

niederes Alkyl, und

niederes Alkyl, das durch -OH substituiert ist, und

COOR<sup>12</sup>;

$R^{12}$  niederes Alkyl ist;

m 1 oder 2 ist;

n 0, 1 oder 2 ist;

mit der Maßgabe, dass wenn m 2 ist und  $R^4$  F ist,  $R^5$  nicht H ist und unter der weiteren Maßgabe, dass wenn m 2 und  $R^4$  niederes Alkyl ist,  $R^5$  nicht OH ist;

worin niederes Alkyl einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Kohlenwasserstoff bedeutet;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder ein pharmazeutisch verträglicher Ester davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $R^2$  niederes Alkyl ist.

3. Verbindung nach Anspruch 2, worin  $R^2$  Methyl ist.

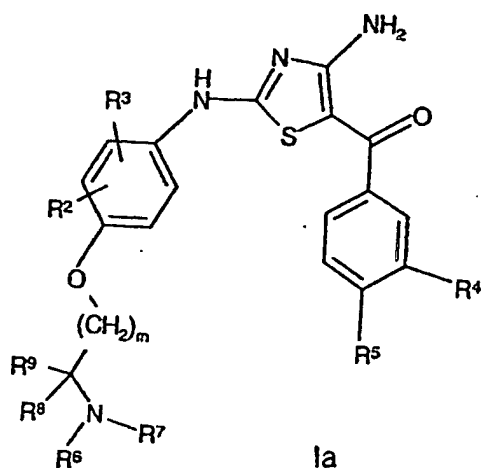
4. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $R^2$  Halogen ist.

5. Verbindung nach Anspruch 4, worin  $R^2$  F ist.

6. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $R^3$  H ist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $R^4$  Halogen ist.

8. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $R^4$  F ist.
9. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $R^4$  niederes Alkyl ist.
10. Verbindung nach Anspruch 9, worin  $R^4$  Methyl ist.
11. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $R^5$  Halogen oder H ist.
12. Verbindung nach Anspruch 11, worin  $R^5$  F ist.
13. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $R^4$  F ist und  $R^5$  O-Methyl ist.
14. Verbindung der Formel



$R^2$  und  $R^3$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus H, niederes Alkyl und Halogen;

$R^4$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

niederes Alkyl,

niederes Alkyl-Cycloalkyl,

Cycloalkyl,

-O-niederes Alkyl,

Halogen,

$-\text{NO}_2$ ,

-S-niederes Alkyl,

$-\text{CF}_3$ ; und

$-\text{CN}$ ;

$R^5$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,

-O-niederes Alkyl,

niederes Alkyl,

Halogen und

$-\text{OH}$ ,

oder alternativ

$R^4$  und  $R^5$  zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen und der Bindung zwischen ihnen in dem Benzolring (C), an welchen  $R^4$  und  $R^5$  gebunden sind, einen Ring mit 5–7 Atomen bilden können, wobei der Ring mit 5–7 Atomen optional ein oder zwei Heteroatome aufweisen kann und optional substituiert ist durch  $\text{C}_1$ – $\text{C}_4$ -Alkyl;

$R^6$  und  $R^7$  jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

H,

niederes Alkyl,

niederes Alkyl, das durch  $-\text{OH}$  substituiert ist, und

$\text{COOR}^{12}$ ,

oder, alternativ

die Gruppe  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  ein Ring mit 5–7 Atomen sein kann, wobei der Ring optional ein oder zwei zusätzliche Heteroatome enthält und optional substituiert ist durch niederes Alkyl;

$R^8$  und  $R^9$  jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und niederes Alkyl; und

m 1 oder 2 ist;

worin niederes Alkyl einen  $\text{C}_1$ – $\text{C}_6$  Kohlenwasserstoff bedeutet;

mit der Maßgabe, dass wenn m 2 ist und R<sup>4</sup> F ist, R<sup>5</sup> nicht H ist und unter der weiteren Maßgabe, dass wenn m 2 und R<sup>4</sup> niederes Alkyl ist, R<sup>5</sup> nicht OH ist;  
oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder ein pharmazeutisch verträglicher Ester davon.

15. Verbindung nach Anspruch 14, worin m 1 ist.

16. Verbindung der Formel Ia nach Anspruch 14, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-ethyl-3-fluorphenyl)-methanon; Verbindung mit Trifluoressigsäure;  
[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon;  
(R)-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon;  
(R)-[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluorphenyl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-methoxy-3-nitrophenyl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-methoxy-3-nitrophenyl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-3-ethyl-phenyl-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-nitro-phenyl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-benzo[1,3]dioxol-5-yl-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-benzo[1,3]dioxol-5-yl-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-benzo[1,3]dioxol-5-yl-methanon;  
3-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-carbonyl]-benzonitril;  
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethoxyphenyl)-methanon;  
(R)-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-bromphenyl)-methanon;  
(R)-[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon;  
(R)-[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon;  
(R)-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methyl-phenyl)-methanon;  
(R)-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methyl-phenyl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methyl-phenyl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-4-fluorphenyl)-methanon;  
(R)-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-4-fluorphenyl)-methanon;  
[4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon; Verbindung mit Essigsäure;  
[4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure;  
[4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure;  
[4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure;  
[4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-4-fluorphenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure;  
[4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure;

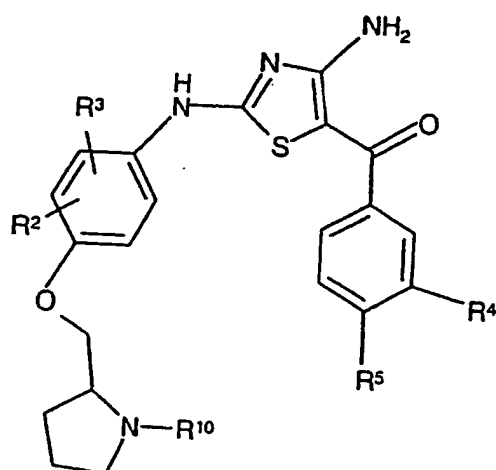
[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon;  
 Verbindung mit Essigsäure;  
 (R)-[4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon;  
 Verbindung mit Essigsäure;  
 [4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon;  
 Verbindung mit Essigsäure;  
 [4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon;  
 Verbindung mit Essigsäure;  
 (R)-[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon;  
 Verbindung mit Essigsäure;  
 [4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure;  
 [4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure;  
 (R)-[4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxy-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure;  
 [4-Amino-2-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methylsulfanyl-phenyl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-trifluormethyl-phenyl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxy-phenyl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-benzo[1,3]dioxol-5-yl-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(2-isopropylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(2-isopropylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-benzo[1,3]dioxol-5-yl-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxy-phenyl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxy-phenyl)-methanon; und  
 [4-Amino-2-[4-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-methoxy-phenyl)-methanon;

17. Verbindung nach Anspruch 14, worin m 2 ist.

18. Verbindung nach Anspruch 17, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus

[4-Amino-2-[4-(3-aminopropoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon; und  
 [4-Amino-2-[4-(3-ethylamino-propoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)methanon.

19. Verbindung der Formel



Ib

worin

$R^2$  und  $R^3$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus H, niederes Alkyl und Halogen;

$R^4$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

niederes Alkyl,

niederes Alkyl-Cycloalkyl,

Cycloalkyl,

-O-niederes Alkyl,

Halogen,

-NO<sub>2</sub>,

-S-niederes Alkyl,

-CF<sub>3</sub>; und

-CN;

$R^5$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,

-O-niederes Alkyl,

niederes Alkyl,

Halogen und

-OH,

oder alternativ

$R^4$  und  $R^5$  zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen und der Bindung zwischen ihnen in dem Benzolring (C), an welchen  $R^4$  und  $R^5$  gebunden sind, einen Ring mit 5–7 Atomen bilden können, wobei der Ring mit 5–7 Atomen optional ein oder zwei Heteroatome aufweisen kann und optional substituiert ist durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

$R^{10}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,

niederes Alkyl,

niederes Alkyl, das durch -OH substituiert ist, und

-COOR<sup>12</sup>; und

$R^{12}$  niederes Alkyl ist;

worin niederes Alkyl einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Kohlenwasserstoff bedeutet;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder ein pharmazeutisch verträglicher Ester davon.

20. Verbindung nach Anspruch 19, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus

[4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon;

(S)-[4-Amino-2-[4-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon;

(S)-[4-Amino-2-[4-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon;

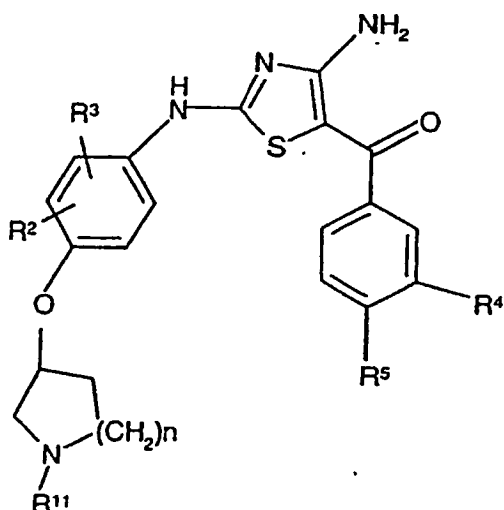
(S)-[4-Amino-2-[4-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon;

(S)-[4-Amino-2-[4-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon;

(S)-[4-Amino-2-[4-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methyl-phenyl)-methanon; und

(S)-[4-Amino-2-[4-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanonacetat;

## 21. Verbindung der Formel



Ic

worin

$R^2$  und  $R^3$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus H, niederes Alkyl und Halogen;

$R^4$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

niederes Alkyl,

niederes Alkyl-Cycloalkyl,

Cycloalkyl,

-O-niederes Alkyl,

Halogen,

-NO<sub>2</sub>,

-S-niederes Alkyl,

-CF<sub>3</sub>; und

-CN;

$R^5$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,

-O-niederes Alkyl,

niederes Alkyl,

Halogen und

-OH,

oder alternativ

$R^4$  und  $R^5$  zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen und der Bindung zwischen ihnen in dem Benzolring (C), an welchen  $R^4$  und  $R^5$  gebunden sind, einen Ring mit 5–7 Atomen bilden können, wobei der Ring mit 5–7 Atomen optional ein oder zwei Heteroatome aufweisen kann und optional substituiert ist durch C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl;

$R^{11}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

H,

niederes Alkyl, und

niederes Alkyl, das durch -OH substituiert ist, und

-COOR<sup>12</sup>; und

$R^{12}$  niederes Alkyl ist; und

$n$  0, 1 oder 2 ist;

worin niederes Alkyl einen C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> Kohlenwasserstoff bedeutet; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder ein pharmazeutisch verträglicher Ester davon.

## 22. Verbindung nach Anspruch 21, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus

[4-Amino-2-[4-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon;

[4-Amino-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon;

[4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon;

[4-Amino-2-[4-(piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon;

[4-Amino-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon;

[4-Amino-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon;

[4-Amino-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon;

[4-Amino-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-4-fluor-phenyl)-methanon;



[4-Amino-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methyl-phenyl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methyl-phenyl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon;  
 Verbindung mit Essigsäure  
 [4-Amino-2-[4-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon;  
 Verbindung mit Essigsäure  
 [4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure  
 [4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-m-tolyl-methanon; Verbindung mit Essigsäure  
 [4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure  
 [4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-cyclopropyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure  
 [4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methyl-phenyl)-methanon; Verbindung mit Essigsäure  
 [4-Amino-2-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-ethyl-phenyl)-methanon;  
 [4-Amino-2-[4-(piperidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-methanon;  
 3-{4-[4-Amino-5-(3-fluor-benzoyl)-thiazol-2-ylamino]-phenoxy}-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester; und  
 [4-Amino-2-[4-(azetidin-3-yloxy)-phenylamino]-thiazol-5-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon.

23. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend als einen aktiven Bestandteil eine wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder ein pharmazeutisch verträgliches Hilfsmittel.

24. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 23, die für parenterale Verabreichung geeignet ist.

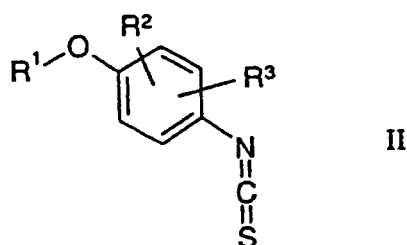
25. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Verwendung als Medikamente.

26. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung und Bekämpfung von Krebs.

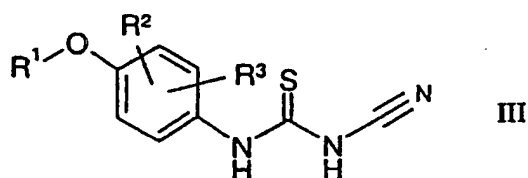
27. Verwendung nach Anspruch 26 zur Behandlung und Bekämpfung von festen Brust-, Lungen-, Darm oder Prostata Tumoren.

28. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, wobei das Verfahren umfasst:

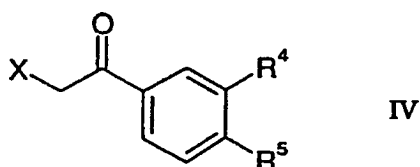
a) Umsetzen einer Verbindung der Formel



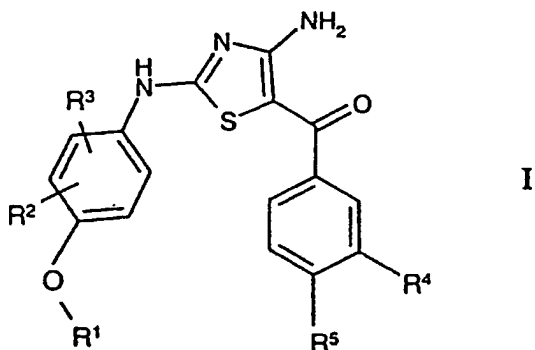
worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  wie in Anspruch 1 definiert sind, mit Cyanamid, um einen N-Cyanothioharnstoff der Formel



zu erhalten, und Umsetzen dieser Verbindung mit einem Halogenmethylarylketon der Formel

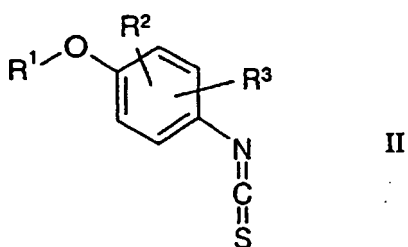


worin X Halogen und R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, um eine Verbindung der Formel

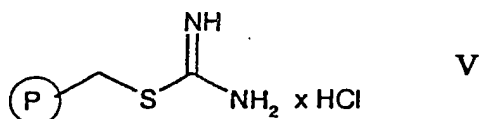


zu erhalten, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind,  
oder alternativ

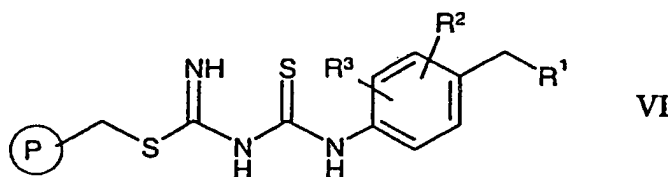
b) Umsetzen einer Verbindung der Formel



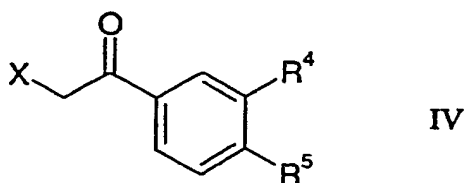
worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Harz-gebundenen Thioniumsalkylsalz der Formel



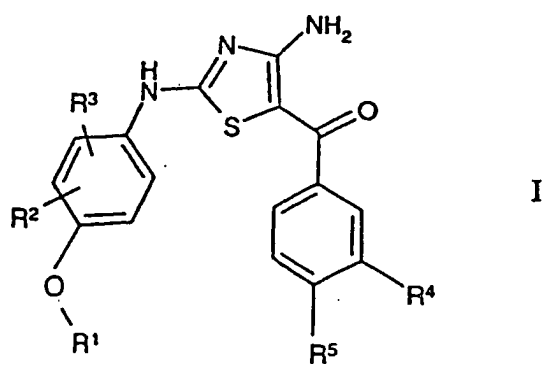
um eine Harz-gebundene Verbindung der Formel



zu erhalten, und Umsetzen dieser Verbindung mit einem Halogenmethylarylketon der Formel



worin X Halogen ist und R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, um eine Verbindung der Formel



zu erhalten, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen