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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/000665 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 239/54, 401/12, 403/06, 401/06, 487/04, 405/12, 401/14, 471/10, 487/14, 471/04, 403/12, A61K 31/505

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06325

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Juni 2002 (10.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 30 149.9 22. Juni 2001 (22.06.2001) DE
102 00 485.4 9. Januar 2002 (09.01.2002) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **FLUBACHER, Dietmar** [DE/DE]; Schongauer Weg 57, 79110 Freiburg (DE). **EHLERT, Kerstin** [DE/DE]; Pahlkestr. 5, 42115 Wuppertal (DE). **KUHL, Alexander** [DE/DE]; Im Langen Lohe 32, 58093 Hagen (DE). **SVENSTRUP, Niels** [DK/DE]; Laurentiusstr. 12, 42103 Wuppertal (DE). **BAUSER, Marcus** [DE/DE]; Heinrich-Bammel-Weg 40, 42327 Wuppertal (DE). **KELDENICH, Jörg** [DE/DE]; Damaschkeweg 49, 42113 Wuppertal (DE). **OTTENEDER, Michael** [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42113 Wuppertal (DE). **LADEL, Christoph** [DE/DE]; In den Birken 28, 42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

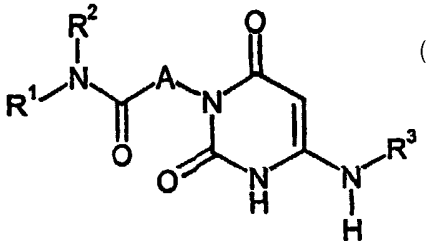
Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ANTIBACTERIAL URACIL DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: ANTIBAKTERIELLE URACILDERIVATE.



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the uracils of the general formula (I), wherein R^1, R^2 and R^3 are defined as in the description. The invention further relates to methods for producing the novel uracils, to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in the treatment of diseases in humans and animals.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Uracile der allgemeinen Formel(1), Verfahren zur ihrer Herstellung, sie umfassen pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen bei Menschen oder Tieren, worin R^1, R^2 und R^3 die in den Ansprüchen angegebene Bedeutung haben.

WO 03/000665 A1

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

ANTIBAKTERIELLE URACILDERIVATE

Die vorliegende Erfindung betrifft Uracile, Verfahren zur ihrer Herstellung, sie umfassen pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen bei Menschen oder Tieren.

Gram-positive Eubakterien enthalten drei unterschiedliche DNA-Polymerase-Exo-Nucleasen, die als Pol 1, Pol 2 und Pol 3 bezeichnet werden. Pol 3 ist ein Enzym, welches für die replikative Synthese der DNA notwendig ist.

Die WO 01/29 010 beschreibt 3-Aminocarbonyl-substituierte Phenylaminouracile.

Die WO 96/06614 beschreibt 3-Alkyliden-substituierte Uracile.

WO 00/71523 beschreibt 3-Alkanoyloxyalkyluracile.

Die WO 00/20556 beschreibt Uracile mit Zink-Finger-aktiver Einheit als antibakterielle Verbindungen.

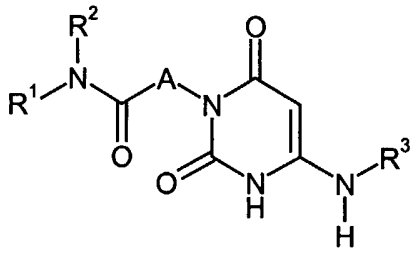
In *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 2035, *Antimicro. Agents and Chemotherapy*, **1999**, *43*, 1982 und *Antimicro. Agents and Chemotherapy*, **2000**, *44*, 2217 sind Phenylaminouracile als antibakterielle Verbindungen beschrieben.

Auf dem Markt sind zwar weitere, strukturell andersartige antibakteriell wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmässig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine bessere und wirksame Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antibakterieller Wirkung zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass Derivate dieser Verbindungsklasse, worin das Amid durch cyclische Amide ersetzt wird, antibakteriell hochwirksam sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden,

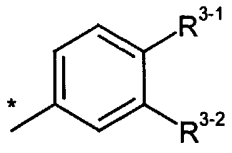
wobei dieser Heterocyclus gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_6-Cycloalkyl, $-(CH_2)_p$-C_6-C_{10}-Aryl, $-(CH_2)_n$-Heteroaryl, $-(CH_2)_m$-Heterocyclyl, 1,2-(Methylendioxy)-benzol, Oxo, Formyl, C_1-C_6-Alkylcarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, Phenylamino, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, Aminosulfonyl, C_1-C_6-Alkylaminosulfonyl, C_1-C_6-Dialkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Dicycloalkylaminosulfonyl, C_6-C_{10}-Arylaminosulfonyl, Heteroarylaminosulfonyl, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ und $-NR^{1-1}R^{1-2}$,

worin p, n und m gleich oder verschieden sind und 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeuten,

worin C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_6-Cycloalkyl, Phenylamino, -$(CH_2)_p$-C_6-C_{10}-Aryl, -$(CH_2)_m$-Heterocyclyl und -$(CH_2)_n$-Heteroaryl ihrerseits substituiert sein können mit 1 bis 4 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, Hydroxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, C_1-C_6-Alkylcarbonylamino, Oxo, Cyano, Nitro, Heterocyclyl, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Thioalkyl,

und worin R^{1-1} und R^{1-2} gleich oder identisch sind und aus der Gruppe ausgewählt werden bestehend aus Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, -OCH_2CH_2OH, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkylcarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, C_3-C_8-Cycloalkylcarbonyl, C_6-C_{10}-Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylsulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylsulfonyl, C_6-C_{10}-Arylsulfonyl und Heteroarylsulfonyl,

R^3 ein Substituent der folgenden Formel



worin

R^{3-1} und R^{3-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, C_2-C_6-Alkinyl, C_3-C_6-Cycloalkyl und Halogen, oder

R^{3-1} und R^{3-2} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_3-C_6-Cycloalkyl- oder Heterocyclyl-Ring, der gegebenenfalls mit bis zu 3 Halogen substituiert sein kann,

A ist eine C_1-C_6-Alkandiylkette, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält und in der gegebenenfalls ein Kohlenstoffatom durch ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom ersetzt ist, wobei sich sowohl zwischen dem Heteroatom in A und dem Stickstoffatom im Uracilring mindestens 2 Kohlenstoffatome befinden müssen, und wobei sich dem Heteroatom in A und dem Carbonylkohlenstoffatom, welches zu A benachbart ist, mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss,

und die gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, C_1-C_6-Acylamino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy substituiert ist,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Hydrate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in verschiedenen stereoisomeren Formen auftreten, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren als auch die Diastereomeren sowie deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Die erfindungsgemäßen Stoffe der allgemeinen Formel (I) können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche (pharmazeutisch verträgliche) Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeichnen sich durch ein breites Wirkspektrum gegenüber Gram-positiven Bakterien aus, wobei auch multiresistente Keime erfasst werden können, insbesondere Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken einschließlich Vancomycin-resistenter Stämme.

Die Verbindungen weisen dabei in der Regel ausreichende Löslichkeit auf, um Lösungen für die parenterale Applikation herzustellen.

Alkyl sowie die Alkylteile in Alkoxy, Mono- und Dialkylamino steht für geradliniges oder verzweigtes Alkyl und umfasst, wenn nicht anders angegeben, C_1-C_6-Alkyl, insbesondere C_1-C_4-Alkyl wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl.

Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4, besonders bevorzugt mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, n-Prop-1-en-1-yl und n-But-2-en-1-yl.

Alkinyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4, besonders bevorzugt mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: n-Prop-1-in-1-yl und n-But-2-in-1-yl.

Cycloalkyl umfasst polycyclische gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 14 C-Atomen, nämlich monocyclisches C_3-C_{12}-, vorzugsweise C_3-C_8-Alkyl, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, und polycyclisches Alkyl, d.h. vorzugsweise bicyclisches und tricyclisches, gegebenenfalls spirocyclisches C_7-C_{14}-Alkyl, wie z.B. Bicyclo[2.2.1]-hept-1-yl, Bicyclo[2.2.1]-hept-2-yl, Bicyclo[2.2.1]-hept-7-yl, Bicyclo[2.2.2]-oct-2-yl, Bicyclo-[3.2.1]-oct-2-yl, Bicyclo[3.2.2]-non-2-yl und Adamantyl.

Alkandiyl (Alkyliden) steht für eine Kohlenstoffkette, die an beiden Termini endständig substituiert ist. Sie kann gegebenenfalls ein- oder mehrfach ungesättigt sein, und zwar in Form von Doppel- oder Dreifachbindungen. Bevorzugt sind gesättigte Ketten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wenn nichts anderes angegeben ist. **$(CH_2)_n$-** steht als Präfix vor Substituenten für eine Alkandiylkette der Kettenlänge n.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest insbesondere mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, i-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Monoalkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino.

Dialkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die vorzugsweise jeweils 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

Mono- oder Dialkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit vorzugsweise jeweils 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, t-Butylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl und *N*-t-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl.

Alkylcarbonylamino (Acylamino) steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Monoacylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

C_6-C_{10}-Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Heteroaryl steht für einen 5- bis 10-gliedrigen, insbesondere für einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen mono- oder polycyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N, beispielsweise für Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, N-Triazolyl, Oxazolyl oder Imidazolyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Furyl, Thiazolyl und N-Triazolyl. Die Bezeichnung „Stickstoff-Heteroaryl", wie z.B. in „6-, 9 oder 10-gliedriges Stickstoff-$(CH_2)_n$-Heteroaryl", steht hierbei für einen Heteroarylring, der ausser Stickstoff keine anderen Heteroatome aufweist.

Heterocyclyl (Heterocyclus) steht für einen gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 3 bis 11 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 1 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO_2. Bei polycyclischen Resten können die Ringe kondensiert sein (z.B. mit einer [0]-Brücke) oder spiro-verknüpft sein. 4- bis 8-gliedriges, insbesondere 5- und 6-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclyl. Als Heteroatome sind N und O bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Die ungesättigten Vertreter können eine oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten oder, bei polycyclischen Systemen, in einem Ring aromatisch sein, wie z.B Benzoxazin. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom

gebunden sein. Er kann aus zwei Substituentengruppen zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, gebildet werden. Besonders bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, Piperidinyl, Thiopyranyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Bicyclo[2.2.1]diazaheptyl. Die Bezeichnung „Stickstoff-Heterocyclyl", wie z.B. in „6-gliedriges Stickstoff-$(CH_2)_n$-Heterocyclyl", steht hierbei für einen Heterocyclylring, der ausser Stickstoff keine anderen Heteroatome aufweist.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, wobei Fluor und Chlor bevorzugt sind, wenn nichts anderes angegeben ist.

Zwei Substituenten können auch an dem gleichen Kohlenstoffatom gebunden sein. Ebenso können cyclische Substituenten (Cycloalkyl, Heterocyclyl), wenn sie an cyclische Substituenten gebunden sind, spiro-verknüpft sein.

Ein Symbol * an einer Bindung bedeutet die Verknüpfungsstelle im Molekül.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restedefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restedefinitionen werden unabhängig von den jeweilig angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restedefinitionen anderer Kombinationen ersetzt.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an dass sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden,

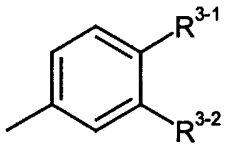
wobei dieser Heterocyclus gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, -$(CH_2)_n$-Heteroaryl, -$(CH_2)_m$-Heterocyclyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, Aminosulfonyl, C_1-C_6-Alkylaminosulfonyl, C_1-C_6-Dialkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Dicycloalkylaminosulfonyl, C_6-C_{10}-Arylaminosulfonyl, Heteroarylaminosulfonyl, -$CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, oder -$NR^{1-1}R^{1-2}$,

worin n und m gleich oder verschieden sind und 2, 3 oder 4 bedeuten,

worin C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heteroaryl ihrerseits substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, C_1-C_6-Alkylcarbonylamino,

und worin R^{1-1} und R^{1-2} gleich oder identisch sind und aus der Gruppe ausgewählt werden bestehend aus Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, -OCH_2CH_2OH, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkylcarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, C_3-C_8-Cycloalkylcarbonyl, C_6-C_{10}-Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylsulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylsulfonyl, C_6-C_{10}-Arylsulfonyl und Heteroarylsulfonyl,

R^3 ein Substituent der folgenden Formel



worin

R^{3-1} und R^{3-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, C_2-C_6-Alkinyl, C_3-C_6-Cycloalkyl oder Halogen, oder

R^{3-1} und R^{3-2} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_3-C_6-Cycloalkyl- oder Heterocyclyl-Ring, der gegebenenfalls mit bis zu 3 Halogen substituiert sein kann,

A ist eine C_1-C_6-Alkylidenkette, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält und in der gegebenenfalls ein Kohlenstoffatom durch ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom ersetzt ist, wobei sich sowohl zwischen dem Heteroatom in A und dem Stickstoffatom im Uracilring mindestens 2 Kohlenstoffatome befinden müssen, und wobei sich dem Heteroatom in A und dem Carbonylkohlenstoffatom, welches zu A benachbart ist, mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss,

und die gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, C_1-C_6-Acylamino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy substituiert ist,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Hydrate.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

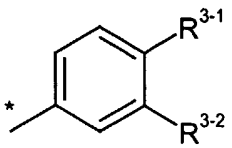
R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an dass sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

wobei dieser Heterocyclus gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Nitro, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_6-Cycloalkyl, -$(CH_2)_p$-C_6-Aryl, -$(CH_2)_n$-Heteroaryl, -$(CH_2)_m$-Heterocyclyl, 1,2-(Methylendioxy)-benzol, Oxo, Formyl, Methylcarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Phenylamino, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl und -$CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$

worin p, n und m gleich oder verschieden sind und 0, 1 oder 2 bedeuten,

worin C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_6-Cycloalkyl, Phenylamino, -$(CH_2)_p$-C_6-C_{10}-Aryl, -$(CH_2)_m$-Heterocyclyl und -$(CH_2)_n$-Heteroaryl ihrerseits substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, Hydroxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Amino, Dimethylamino, Oxo, Cyano, Nitro, Heterocyclyl, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Thioalkyl,

R^3 ein Substituent der folgenden Formel



worin

R^{3-1} und R^{3-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, Fluor und Chlor, oder

R^{3-1} und R^{3-2} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_3-C_6-Cycloalkyl- oder 3- bis 6-gliedrigen Heterocyclyl-Ring, der gegebenenfalls mit bis zu 3 Fluor oder Chlor substituiert sein kann,

A ist eine C_1-C_4-Alkandiylkette,

die gegebenenfalls mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor und Amino substituiert ist,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Hydrate.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

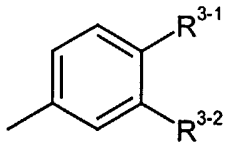
worin

R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an dass sie gebunden sind, einen sechsgliedrigen Heterocyclus bilden, wobei dieser Heterocyclus gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, Aminosulfonyl, C_1-C_6-Alkylaminosulfonyl, C_1-C_6-Dialkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Dicycloalkylaminosulfonyl, C_6-C_{10}-Arylaminosulfonyl, Heteroarylaminosulfonyl, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, oder $-NR^{1-1}R^{1-2}$,

worin C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heteroaryl ihrerseits substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, C_1-C_6-Alkylcarbonylamino,

und worin R^{1-1} und R^{1-2} gleich oder identisch sind und aus der Gruppe ausgewählt werden bestehend aus Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, $-OCH_2CH_2OH$, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkylcarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, C_3-C_8-Cycloalkylcarbonyl, C_6-C_{10}-Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylsulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylsulfonyl, C_6-C_{10}-Arylsulfonyl und Heteroarylsulfonyl,

R^3 ist ein Substituent der folgenden Formel



worin

R^{3-1} und R^{3-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl oder Halogen, oder

R^{3-1} und R^{3-2} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_3-C_6-Cycloalkyl-Ring,

A ist eine C_1-C_3-Alkylidenkette.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

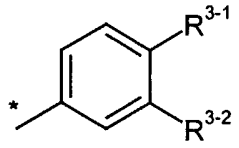
R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an dass sie gebunden sind, einen Pyrrolidin- Piperidin-, Piperazin- oder Thiomorpholinring bilden,

wobei dieser Pyrrolidin- Piperidin-, Piperazin- oder Thiomorpholinring gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Nitro, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, $-(CH_2)_p$-Phenyl, 6-, 9- oder 10-gliedriges Stickstoff-$(CH_2)_n$-Heteroaryl, 5- oder 6-gliedriges $-(CH_2)_m$- Heterocyclyl, 1,2-(Methylendioxy)-benzol, Oxo, Formyl, Methylcarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Phenylamino, Aminocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl und $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$

worin p, n und m gleich oder verschieden sind und 0, 1 oder 2 bedeuten,

worin Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Phenylamino, $-(CH_2)_p$-Phenyl, 6-, 9- oder 10-gliedriges Stickstoff-$(CH_2)_n$-Heteroaryl und 5- oder 6-gliedriges $-(CH_2)_m$- Heterocyclyl ihrerseits substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Isopropyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, Dimethylamino, Oxo, Cyano, Nitro, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl und Thiomethyl,

R^3 ein Substituent der folgenden Formel



worin

R^{3-1} und R^{3-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Fluor und Chlor, oder

R^{3-1} und R^{3-2} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopentylring,

A ist eine C_1-C_4-Alkandiylkette,

die gegebenenfalls mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor und Amino substituiert ist,

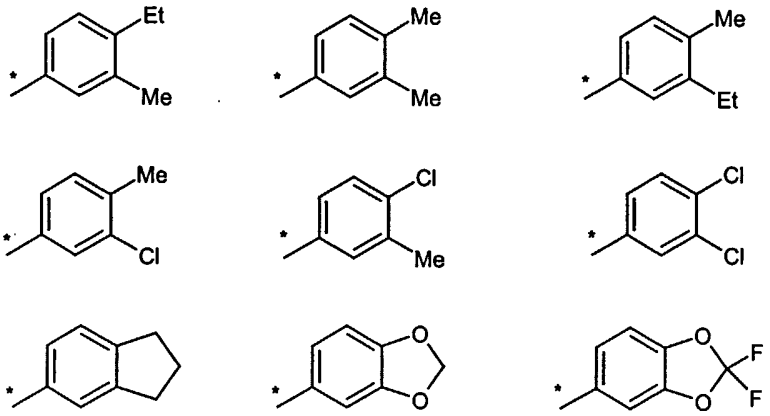
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Hydrate.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an dass sie gebunden sind, einen Piperidin- oder Piperazinring bilden, wobei dieser Piperidin- oder Piperazinring gegebenenfalls wie oben angeführt substituiert sein kann.

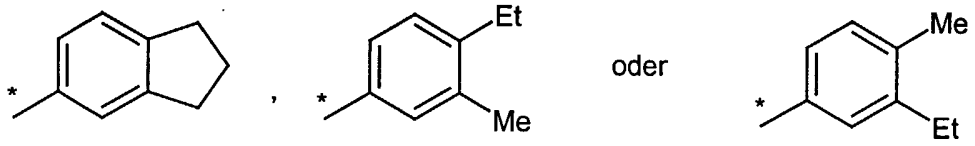
Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an dass sie gebunden sind, einen Piperazinring bilden, wobei dieser Piperazinring gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, Heteroaryl oder $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

R^3 ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus:

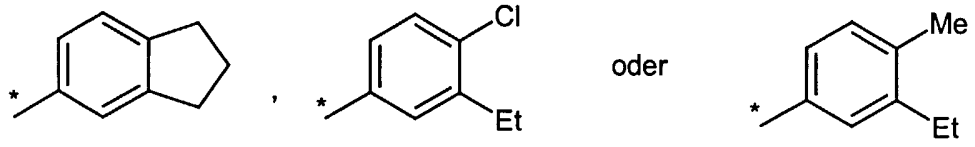


Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R^3 eine Gruppe



ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R^3 eine Gruppe



ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin A gleich Ethylen oder Propylen ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin A gleich Propan-1,3-diyl oder Butan-1,4-diyl, insbesondere Propan-1,3-diyl ist.

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augen-präparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttel-

mixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B.Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 1 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 0,01 bis 500 mg/kg, vorzugsweise etwa 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

Besonders bevorzugt ist die parenterale, insbesondere die intravenöse Applikation, z.B. als iv Bolus Injektion (d.h. als Einzelgabe, z.B. per Spritze), Kurzzeitinfusion (d.h. Infusion über einen Zeitraum von bis zu einer Stunde) oder Langzeitinfusion (d.h. Infusion über einen Zeitraum von mehr als einer Stunde). Das applizierte Volumen kann dabei in Abhängigkeit von den speziellen Bedingungen zwischen 0,5 bis 30, insbesondere 1 bis 20 ml bei der iv Bolus Injektion, zwischen 25 bis 500, insbesondere 50 bis 250 ml bei der Kurzzeitinfusion und zwischen 50 bis 1000, insbesondere 100 bis 500 ml bei der Langzeitinfusion betragen. Hierzu kann es vorteilhaft

sein, den Wirkstoff in fester Form bereitzustellen (z.B. als Lyophilisat) und erst unmittelbar vor der Applikation im Lösungsmedium zu lösen.

Hierbei (müssen die Applikationsformen steril und pyrogenfrei sein. Sie können auf wäßrigen oder Mischungen aus wäßrigen und organischen Lösungsmitteln basieren.

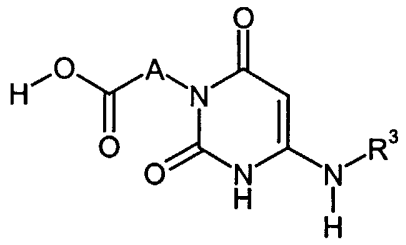
Dazu zählen z.B. wäßrige Lösungen, Mischungen aus wäßrigen und organischen Lösungsmitteln (insbesondere Ethanol, Polyethylenglykol (PEG) 300 oder 400), wäßrige Lösungen enthaltend Cyclodextrine oder wäßrige Lösungen enthaltend Emulgatoren (grenzflächenaktive Lösungsvermittler, z.B. Lecithin oder Pluronic F 68, Solutol HS15, Cremophor). Bevorzugt sind hierbei wäßrige Lösungen.

Für die parenterale Applikation eignen sich weitgehend isotone und euhydrische Formulierungen, z.B. solche mit einem pH-Wert zwischen 3 und 11, besonders 6 und 8, insbesondere um 7,4.

Die Verpackung der Injektionslösungen erfolgt in geeigneten Behältnissen aus Glas oder Kunststoff, z.B. in Durchstichflaschen (Vials). Diese können ein Volumen von 1 bis 1000, insbesondere 5 bis 50 ml aufweisen. Aus diesen kann die Lösung direkt entnommen und appliziert werden. Im Falle eines Lyophilisats wird sie in dem Vial aufgelöst durch Zuspritzen eines geeigneten Lösungsmittels und dann entnommen.

Die Verpackung der Infusionslösungen erfolgt in geeigneten Behältnissen aus Glas oder Kunststoff, z.B. in Flaschen oder kollabierenden Kunststoffbeuteln. Diese können ein Volumen von 1 bis 1000, insbesondere 50 bis 500 ml aufweisen.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



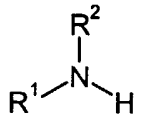
(II)

worin

A und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

und die Carbonsäure gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegt,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



(III)

worin

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben.

Die Umsetzung erfolgt in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von üblichen Kondensationsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton,

Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, 1,2-Dichlorethan oder Methylenchlorid.

Übliche Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N,'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexyl-carbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder 1-Benzotriazolyloxytripyrrolidinphosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP) oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenztriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluoro-phosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen.

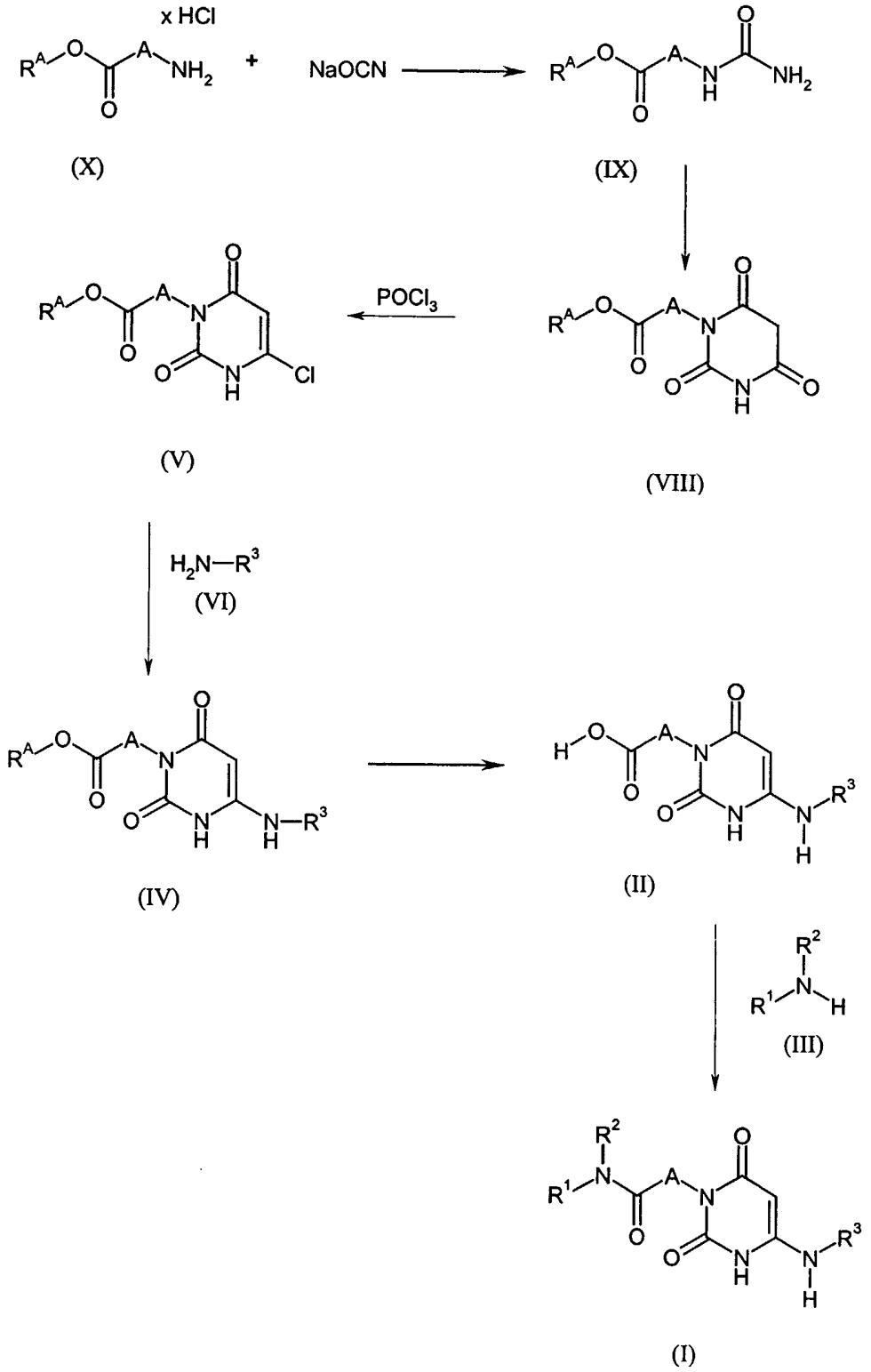
Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Besonders bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 1-Hydroxybenztriazol (HOBt) und Triethylamin in Dimethylformamid oder HATU und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid oder 1-Benzotriazolyloxytripyrrolidinphosphonium-hexafluoro-phosphat (PyBOP) und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid.

Die Amine (III) sind bekannt oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

Ein Verfahren zur Synthese der Verbindungen der Formel (II) befinden sich im Teil A. Beispiele (siehe allgemeine Arbeitsvorschriften 1 bis 6).

Ein Herstellungsweg soll durch folgendes Schema 1 beispielhaft erläutert werden:



Schema 1

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum. Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen, insbesondere Gram-positive Bakterien. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und gegebenenfalls systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch diese Erreger hervorgerufen werden.

Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:

Gram-positive Kokken, z.B. Staphylokokken (Staph. aureus, Staph. epidermidis) und Streptokokken (Strept. agalactiae, Strept. faecalis, Strept. pneumoniae, Strept. pyogenes) sowie strikt anaerobe Bakterien wie z.B. Clostridium, ferner Mykoplasmen (M. pneumoniae, M. hominis, M. urealyticum).

Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen. Als Krankheiten, die durch die genannten Erreger oder Mischinfektionen verursacht und durch die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindert, gebessert oder geheilt werden können, seien beispielsweise genannt:

Infektionskrankheiten beim Menschen wie z. B. septische Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Hautinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Abszesse, Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnoperationen, septische Arthritis, Mastitis, Tonsillitis, Genital-Infektionen und Augeninfektionen.

Außer beim Menschen können bakterielle Infektionen auch bei anderen Spezies behandelt werden. Beispielhaft seien genannt:

Schwein: Sepsis, Metritis-Mastitis-Agalaktiae-Syndrom, Mastitis;

Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Sepsis, Bronchopneumonie, Mykoplasmose, Genitalinfektionen;

Pferd: Bronchopneumonien, puerperale und postpuerperale Infektionen;

Hund und Katze: Bronchopneumonie, Dermatitis, Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;

Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervögel und andere): Mycoplasmose, chronische Luftwegserkrankungen, Psittakose.

Ebenso können bakterielle Erkrankungen bei der Aufzucht und Haltung von Nutz- und Zierfischen behandelt werden, wobei sich das antibakterielle Spektrum über die vorher genannten Erreger hinaus auf weitere Erreger wie z.B. Brucella, Campylobacter, Listeria, Erysipelothris, Nocardia erweitert.

A. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

in vitro-Wirkung

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

Klonierung, Expression und Reinigung von Pol III aus *S. aureus*

Zur Klonierung von *polC* mit einem N-terminalem His-Tag wird das Strukturgen *polC* mit Hilfe der PCR aus genomischer DNA von *S. aureus* amplifiziert. Mit Hilfe

der Primer SAPol31 5'-GCGCCATATGGACAGAGCAACAAAAATTTAA-3' und SAPolrev 5'-GCGCGGATCCTTACATATCAAATATCGAAA-3' werden die Restriktionsschnittstellen NdeI und BamHI vor bzw. hinter dem amplifizierten Gen eingeführt. Nachdem das 4300 bp große PCR-Produkt mit NdeI und BamHI verdaut worden ist, wird es in den ebenfalls mit NdeI und BamHI verdauten Vektor pET15b (Novagen, USA) ligiert und in *E. coli* XL-1 Blue transformiert.

Nach Transformation in *E. coli* BL21(DE3) werden die Zellen zur Expression von PolC bei 30°C in LB-Medium mit 100 µg/ml Ampicillin bis zu einer OD_{595nm} von 0,5 kultiviert, auf 18°C abgekühlt und nach Zusatz von 1 mM IPTG 20 Stunden weiter inkubiert. Die Zellen werden durch Zentrifugation geerntet, einmal in PBS mit 1 mM PMSF gewaschen und in 50 mM NaH_2PO_4 pH 8,0, 10 mM Imidazol, 2 mM ß-Mercaptoethanol, 1 mM PMSF, 20 % Glycerin aufgenommen. Die Zellen werden mit Hilfe einer French Press bei 12.000 psi aufgeschlossen, die Zelltrümmer abzentrifugiert (27.000xg, 120 min, 4°C) und der Überstand mit einer entsprechenden Menge Ni-NTA-Agarose (Fa. Quiagen, Deutschland) 1 Stunde bei 4°C gerührt. Nach dem Einfüllen in eine Säule wird die Gelmatrix mit 50 mM NaH_2PO_4 pH 8,0, 2 mM ß-Mercaptoethanol, 20 mM Imidazol, 10 % Glycerin gewaschen und das gereinigte Protein wird anschließend mit demselbem Puffer, welcher 100 mM Imidazol enthält, eluiert. Das gereinigte Protein wird mit 50 % Glycerin versetzt und bei –20°C gelagert.

Inhibitions Assay

Die Aktivität von PolC wird in einer enzymatisch gekoppelten Reaktion gemessen, wobei das während der Polymerisation gebildete Pyrophosphat mit Hilfe der ATP-Sulfurylsae in ATP umgewandelt wird, welches mit Hilfe der Firefly-Luciferase detektiert wird. Der Reaktionsansatz enthält in einem Endvolumen von 50 µl 50 mM Tris/Cl pH 7,5; 5 mM DTT, 10 mM $MgCl_2$, 30 mM NaCl, 0,1 mg/ml BSA, 10 % Glycerol, je 20 µM dATP, dTTP, dCTP, 2U/ml aktivierte Kalbsthymus-DNA (Fa. Worthington, USA), 20 µM APS und 0,06 mM Luciferin. Die Reaktion wird durch Zusatz von gereinigter PolC in einer Endkonzentration von ~2 nM, gestartet und

30 min bei 30°C inkubiert. Die Menge an gebildetem Pyrophosphat wird anschließend durch Zugabe von ATP-Sulfurylase (Sigma, USA) in einer Endkonzentration von 5 nM und Inkubation bei 30°C für 15 min in ATP umgewandelt. Nach Zugabe von 0,2 nM Firefly-Luciferase wird die Lumineszenz in einem Luminometer für 60 s gemessen. Als IC_{50} wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50%igen Inhibition der Enzymaktivität von PolC führt.

Tabelle A

Beispiel Nr.	IC_{50} (µM)
15	2.07
16	0.15
34	0.36
42	0.50
47	0.20
108	0.29

***in vivo*-Wirkung**

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung bakterieller Infektionen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) gegenüber einer Reihe von Keimen

Die MHK-Werte gegen verschiedene Bakterienstämme (*S. aureus, S. pneumoniae, E. faecalis*) werden unter Verwendung der Mikrodilutionsmethode in BHI-Bouillon durchgeführt. Die Bakterienstämme werden über Nacht in BHI-Bouillon (Staphylokokken) bzw. BHI-Bouillon + 10% Rinderserum (Streptokokken, Enterokokken) angezüchtet. Die Testsubstanzen werden in einem Konzentrationbereich von 0,5 bis

256 µg/ml geprüft. Nach serieller Verdünnung der Testsubstanzen werden die Microtiterplatten mit den Testkeimen beimpft. Die Keimkonzentration liegt bei ca. $1x10^6$ Keimen/ml Suspension. Die Platten werden bei 37°C unter 8 % CO_2 (für Streptokokken, Enterokokken) für 20 h inkubiert. Als MHK-Wert wird die niedrigste Konzentration protokolliert, bei der das sichtbare Wachstum der Bakterien vollständig inhibiert wird.

Systemische Infektion mit S.aureus 133

S.aureus 133 Zellen werden über Nacht in BH-Bouillon angezüchtet. Die Übernachtkultur wird 1:100 in frische BH-Bouillon verdünnt und für 3 Stunden hochgedreht. Die in der logarithmischen Wachstumsphase befindlichen Bakterien werden abzentrifugiert und 2 x mit gepufferter, physiologischer Kochsalzlösung (303) gewaschen. Danach wird am Photometer (Modell LP 2W, Fa. Dr. Lange, Deutschland) eine Zellsuspension mit einer Extinktion von 50 Einheiten in 303 eingestellt. Nach einem Verdünnungsschritt (1:15) wird diese Suspension 1:1 mit einer 10 % igen Mucinsuspension gemischt. Von dieser Infektionslösung werden 0,25 ml/20 g Maus ip appliziert. Dies entspricht einer Zellzahl von etwa 1 x $10E^6$ Keimen/Maus. Die ip-Therapie erfolgt 30 Minuten nach der Infektion. Für den Infektionsversuch werden weibliche CFW1-Mäuse verwendet. Das Überleben der Tiere wird über 6 Tage protokolliert.

B. Beispiele

Abkürzungen:

aq.	wäßrig
Bn	Benzyl
DIPEA	Diisopropylamin (Hünig Base)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
eq.	Äquivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
in vacuo	im Vakuum
HATU	*O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-Hexafluorphosphat
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MeCN	Acetonitril
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Pd/C	Palladium/Kohle
PS-Trisamin-Harz	N-[2-Amino-N',N'-bis(2-aminoethyl)-ethyl]aminopolystyrol
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium-Hexafluorophosphat
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)

HPLC- und LC-MS-Methoden:

Methode 1:

Gerätetyp MS:	Finnigan MAT 900S					
	Ionisierung: ESI positiv					
Gerätetyp HPLC:	TSP : P4000,AS3000,UV3000HR UV-Detektor 3000HR : 210 nm Ofentemp.: 70°C					
Säule:	Symmetry C 18 150 mm x 2.1 mm 5 µm					
Lieferfirma:	Waters					
Gradient:	Zeit (min)	A:%	B:%	C:%		Fluß (ml/min)
	0	2	49	49		0.9
	2.5	95	2.5	2.5		1.2
	5	95	2.5	2.5		1.2
	5.5	2	49	49		1.2
	6.5	2	49	49		1.2
	7	2	49	49		0.9
A:	CH_3CN Merck Lichrosolv					
B:	H_2O + 0.6g 35 % ige HCl					
C:	H_2O					

5

Methode 2:

Gerätetyp MS:	Micromass Platform LCZ				
	Ionisierung: ESI positiv /negativ				
Gerätetyp HPLC:	HP 1100				
	UV-Detektor DAD : 208-400 nm				
	Ofentemp.: 40°C				
Säule:	Symmetry C 18				
	50 mm x 2,1 mm 3,5 µm				
Lieferfirma:	Waters				
Gradient:	Zeit [min]	A:%	B:%		Fluß (ml/min)
	0, 00	10, 0	90, 0		0.50
	4, 00	90, 0	10, 0		0.50
	6, 00	90, 0	10, 0		0.50
	6, 10	10, 0	90, 0		1.00
	7, 50	10, 0	90, 0		0.50
A:	CH_3CN + 0,1 %Ameisensäure				
B:	H_2O + 0,1 %Ameisensäure				

Methode 3:

Gerätetyp MS:	Micromass Quattro LCZ				
	Ionisierung: ESI positiv /negativ				
Gerätetyp HPLC:	HP 1100				
	UV-Detektor DAD : 208-400 nm				
	Ofentemp.: 40°C				
Säule:	Symmetry C 18				
	50 mm x 2,1 mm 3,5 µm				
Lieferfirma:	Waters				
Gradient:	Zeit [min]	A:%	B:%		Fluß (ml/min)
	0, 00	10, 0	90, 0		0.50
	4, 00	90, 0	10, 0		0.50
	6, 00	90, 0	10, 0		0.50
	6, 10	10, 0	90, 0		1.00
	7, 50	10, 0	90, 0		0.50
A:	CH_3CN + 0,1 %Ameisensäure				
B:	H_2O + 0,1 %Ameisensäure				

Methode 4:

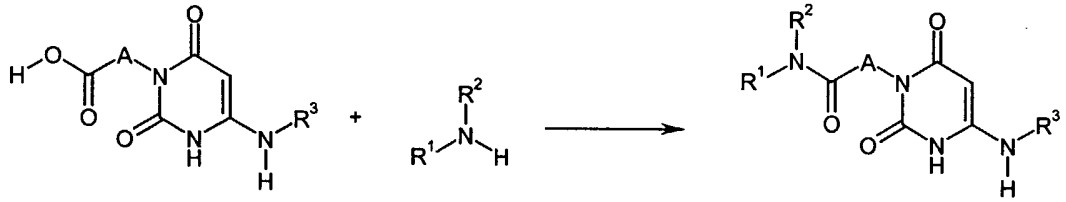
Gerätetyp MS:	Micromass TOF-MUX-Interface 4-fach-Parallel-Einspritzung				
	Ionisierung: ESI positiv				
Gerätetyp HPLC:	Waters600				
	UV-Detektor : 210nm				
	Ofentemp.: Raumtemperatur				
Säule:	YMC-ODS-AQ				
	50 mm x 2,1 mm 3,0 µm				
Lieferfirma:	YMC				
Gradient: (pro Säule)	Zeit [min]	A:%	B:%		Fluß (ml/min)
	0	100	0		0, 8
	0,2	100	0		0, 8
	2,90	30	70		0, 8
	3,10	10	90		0, 8
	4,50	10	90		0, 8
	4,51	100	0		0, 8
	6,5	100	0		0, 8
A:	H_2O + 0,05%Ameisensäure				
B:	ACN + 0,05%Ameisensäure				

Allgemeine Synthesevorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1:

Amidkupplung

Die Darstellung von Aminocarbonyl-substituierten Phenylaminouracilen (I) erfolgt ausgehend von Carboxy-substituierten Phenylaminouracilen (II) durch Amidbildung:



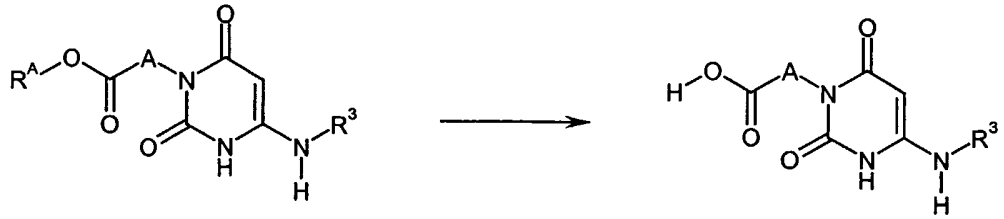
(II) (III) (I)

Die Carbonsäure (0,10 mmol), das Amin (0,11 mmol) und PyBOP (0,11 mmol) werden in trockenem DMF (3 mL) unter Argonatmosphäre aufgelöst und gerührt, während Hünigs Base (DIPEA; 0,2 mmol) tropfenweise zugegeben wird. Die Reaktion wird für 12 Stunden gerührt und das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wird mit präparativer HPLC (Standardprogramm, Gradient von 10 % bis 90 % MeCN in Wasser) gereinigt. Die Produkte werden nach Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* als Öle, Gläser oder Schäume in Ausbeuten von 5 bis 90 % erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2:

Hydrolyse von Estern des Typs IV

Die Carboxy-substituierten Phenylaminouracile (II) werden aus den entsprechenden Alkoxycarbonyl-substituierten Phenylaminouracilen (IV) durch Hydrolyse dargestellt:



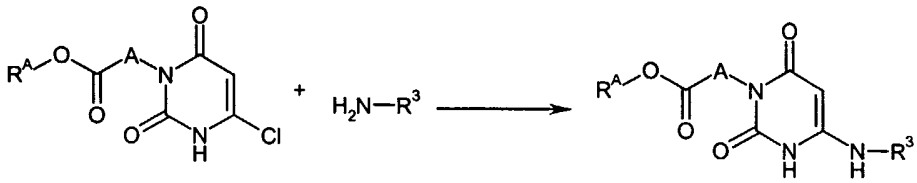
(IV) (II)

Der entsprechende Ester IV (10 mmol) wird in 4N-Natiumhydroxydlösung unter Argon bei Raumtemperatur aufgelöst, und bis zur vollständigen Umsetzung laut Dünnschichtchromatographie oder HPLC gerührt, im Normalfall zwischen einer halben und zwei Stunden. Die resultierende klare Lösung wird mit konzentrierter Salzsäure bis zum pH 3 angesäuert, wobei gekühlt wird, so dass die Temperatur nicht über 30°C steigt. Die Lösung wird für eine Stunde auf 0° abgekühlt und der resultierende Niederschlag wird abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet, um die resultierende Carbonsäure II als weißes Pulver in Ausbeuten zwischen 60 und 100 % zu erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3:

Alkoxycarbonyl-substituierte Phenylamino-Uracile (IV)

Ausgehend von 3-Alkoxycarbonyl-substituierten 6-Chlor-2,4-(1*H*,3*H*)-Pyrimidindionen (V):



(V) (VI) (IV)

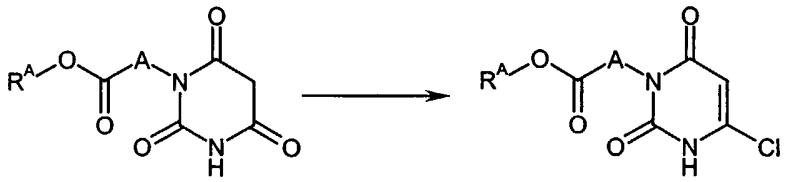
Eine Mischung aus 3-substituiertem 6-Chlor-2,4-(1*H*,3*H*)-Pyrimidindion (V) (1.0 eq.) und Anilin-Derivat (VI) (1.5 bis 2.5 eq) wird, gegebenenfalls unter Zusatz einer tertiären Aminbase (ca. 2.0 eq.), in einem hochsiedenden Lösungsmittel (z.B.: 1,4-Dioxan, Diglyme oder 1-Methylpyrrolidinon) 1 h bis 36 h bei 100 bis 150°C ge-

rührt, bevor nach wässriger Aufarbeitung im Vakuum konzentriert wird. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Silicagel (Eluenten: Gemische von Dichlormethan und Methanol) oder durch präparative RP-HPLC gereinigt werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4:

6-Chloruracile

Die entsprechenden 3-substituierten 6-Chlor-2,4-(1*H*,3*H*)-Pyrimidindionen (V) (6-Chloruracile) lassen sich folgendermaßen herstellen:



(VIII) (V)

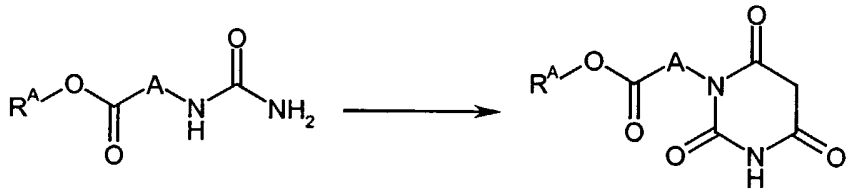
Eine Mischung aus 1-substituiertem 2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-Pyrimidintrion (1.0 eq.), Benzyltriethylammoniumchlorid (ca. 2.0 eq.) und Phosphoroxychlorid (ca. 8 bis 12.0 eq.) wird unter Inertgas 2 bis 4 h auf 50-60°C erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegeben und vorsichtig mit konzentrierter Natronlauge (alternativ mit konzentrierter Ammoniak-Lösung) auf neutral eingestellt (pH-Papier). Das Gemisch wird gründlich mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und im Vakuum konzentriert. Gegebenenfalls kann entweder eine Reinigung des Produkts durch Chromatographie an Silicagel (Eluenten: Gemische von Dichlormethan und Methanol oder Essigester und Ethanol) oder durch Kristallisation aus Dichlormethan erfolgen.

Alternativ lassen sich 3-substituierte 6-Chlor-2,4-(1*H*,3*H*)-Pyrimidindione (V) gemäß Literaturvorschriften auch durch Reaktion mit Phenylphosphoroxychlorid (*J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, 22, 873) oder durch Phosphoroxychlorid in Gegenwart geringer

Mengen Wasser (*J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5036; *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, 8, 2319) aus den entsprechenden 1-substituierten 2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-Pyrimidintrionen darstellen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 5:

Die Darstellung der 1-substituierten 2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-Pyrimidintrione (VIII) ausgehend von Harnstoffen (IX) kann auf verschiedenen Wegen (Methoden [5A] und [5B]) geschehen:



(IX) (VIII)

[5A] *Basische Reaktionsführung mit Ethanolat und Malonsäurediester*:

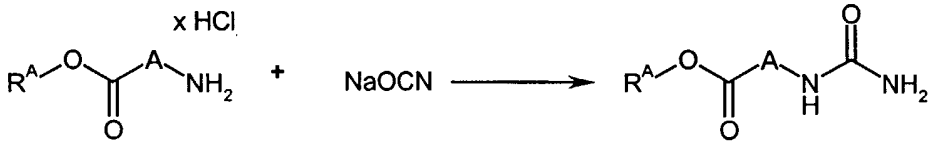
Zu einer aus Natrium und absolutem Ethanol frisch bereiteten Lösung (1.0 bis 1.8 mol/l) von Natriumethanolat (1.8 bis 2.5 eq.) in Ethanol werden unter Inertgas Harnstoff-Derivat (1.0 eq.) und Malonsäurediethylester (1.0 bis 1.2 eq) hinzugefügt. Die Mischung wird ca. 4 bis 8 h unter Rückfluss erhitzt und nach dem Erkalten mit Salzsäure auf ca. pH = 1 gestellt. Im Vakuum werden alle flüchtigen Komponenten entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Gegebenenfalls kann eine Reinigung des Produkts durch Chromatographie an Silicagel (Eluent: Gemische von Dichlormethan und Methanol unter Zusatz von Essigsäure) erfolgen.

[5B] *Saure Reaktionsführung mit Acetanhydrid und Malonsäure* (*J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, 22, 873):

Zu einer Lösung von entsprechendem Harnstoff-Derivat (IX) (1.0 eq.) und Malonsäure (1.3 bis 1.8 eq) in Eisessig (ca. 1 bis 3 mol/l) wird unter Inertgas bei ca. 60°C Essigsäureanhydrid (ca. 3.0 eq.) hinzugefügt. Nach Ende der Zugabe wird die Temperatur erhöht und die Mischung 4-8 h bei ca. 90°C gerührt. Nach Abkühlen werden die flüchtigen Bestandteile der Reaktionsmischung im Vakuum entfernt. Aus dem Rückstand kann durch Umkristallisieren (gegebenenfalls wiederholt) aus alkoholischen Lösungsmitteln (z.B. Ethanol) das Produkt isoliert werden. Alternativ kann das Produkt durch RP-HPLC aus dem Eindampfrückstand gewonnen werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 6:

Darstellung von Harnstoffen (IX) ausgehend von Ammoniumhydrochloriden (X)



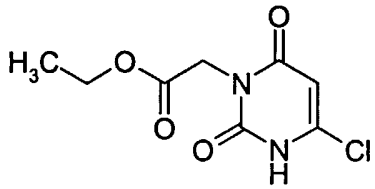
(X) (IX)

Zu einer Mischung von primärem Amin in Wasser (ca. 0.5 bis 2.0 mol/l) wird unter Eiskühlung konz. Salzsäure bis zur leicht sauren Reaktion eingetragen. Alternativ kann auch direkt das Hydrochlorid des primären Amins verwendet und in Wasser gelöst werden (0.5 bis 2.0 mol/l). Zur Lösung werden bei Raumtemperatur Kalium- oder Natriumcyanat (1.0 bis 1.25 eq.) gegeben und die Lösung wird für 2.0 bis 6.0 h auf Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten setzt zumeist direkt und oder nach Einengen Ausfall von Feststoff ein. Der Feststoff wird durch Filtration gewonnen, es wird nachgewaschen mit Wasser und gründlich im Vakuum getrocknet. Alternativ kann nach Entfernen des Wassers im Vakuum und Aufnahme des Rückstands mit Ethanol in der Hitze abfiltriert werden; aus dem Rückstand des Filtrats kann dann durch Chromatographie an Silicagel (typischerweise mit Lösungsmittelgemischen wie Toluol/Methanol oder Dichlormethan/ Methanol) das Produkt in reiner Form erhalten werden.

Ausgangsverbindungen

Beispiel I

(4-Chlor-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl)essigsäureethylester



1.5 g (7 mmol) (2,4,6-Trioxotetrahydro-1(2H)-pyrimidinyl)essigsäureethylester werden mit 1.19 ml (8.41 mmol) Phenylphosphoroxychlorid versetzt und 20 Minuten bei 150 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 10 g Eis gegeben und mit Ammoniak neutralisiert. Man extrahiert zweimal mit Dichlormethan, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Es wird über Kieselgel 60 gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat).

Ausbeute: 79% d. Th.

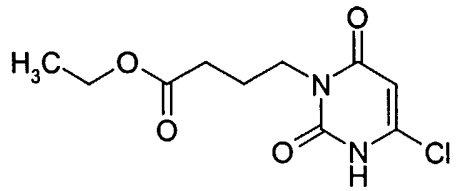
^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ = 1.2 (t, 3H), 4.13 (q, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.0 (s, 1H), 12.63 (s, 1H).

MS (EI): m/z = 232 $(M)^+$

(vgl. Literatur: *J.Heterocycl. Chem.*, **1985**, *22*, 873-878)

Beispiel II

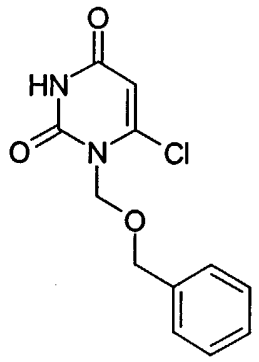
4-(4-Chlor-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl)butansäureethylester



Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel I beschrieben aus den entsprechenden Edukten.

Beispiel III

1-[(Benzyloxy)methyl]-6-chlor-2,4(1H,3H)-pyrimidindion



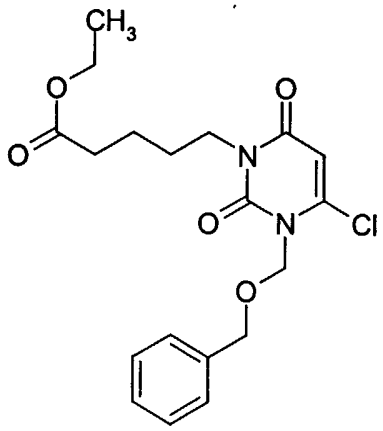
4.00 g (27.3 mmol) Chloruracil werden mit 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt. Man kühlt auf 0°C und gibt vorsichtig 0.33 g (41.5 mmol) Lithiumhydrid hinzu (stark exotherm). Man rührt 10 Minuten nach. Dann werden 7.26 g Chlormethylbenzylether in einem Zeitraum von 10 Minuten langsam zugetropft. Man rührt 90 Minuten bei 0°C nach. Die Reaktionslösung wird mit 200 ml 2%iger Natriumhydroxidlösung verdünnt und mit 250 ml Toluol extrahiert. Die organische Phase wird noch einmal mit 100 ml 2%iger Natriumhydroxidlösung gewaschen. Die vereinigte wässrige Phase wird mit 1 N Schwefelsäure auf pH 3 gestellt. Der entstehende Niederschlag wird filtriert und getrocknet.

Man erhält 3.6 g (49 % d. Th.) Produkt.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.69 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 8.45 (s, 1H).

Beispiel IV

5-[3-[(Benzyloxy)methyl]-4-chlor-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]pentansäureethylester



1.33 g (5 mmol) der Verbindung aus Beispiel III werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst. Man gibt 3.25 g (10 mmol) Cäsiumcarbonat hinzu und rührt 10 Minuten nach. Dann versetzt man mit 1.045 g (5 mmol) 5-Bromvaleriansäureethylester. Man rührt 3 Tage bei Raumtemperatur.

Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen. Es wird einmal mit 150 ml Ethylacetat extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet.

Es wird über Kieselgel 60 gereinigt. (Laufmittel : Cyclohexan / Ethylacetat = 2:1).

Man erhält 1.04 g (53 % d. Th.) Produkt.

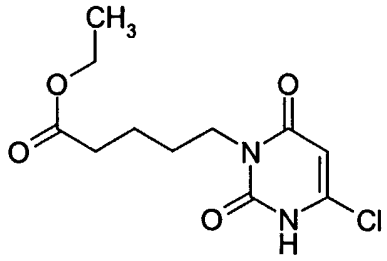
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.24 (t, 3H), 1.63-1.66 (m, 4H), 2.33 (t, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.11 (q, 2H), 4.69 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.32-7.33 (m, 5H).

LCMS (Methode 1): R_t = 2.71 min

MS (ESIpos): m/z = 395 $(M+H)^+$

Beispiel V

5-(4-Chlor-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl)pentansäureethylester



0.99 g (2.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV werden mit 19 ml (250 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und 2 Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 10 ml Methanol aufgenommen und erneut einrotiert. Der erhaltene Feststoff wird aus 10 ml Methanol umkristallisiert.

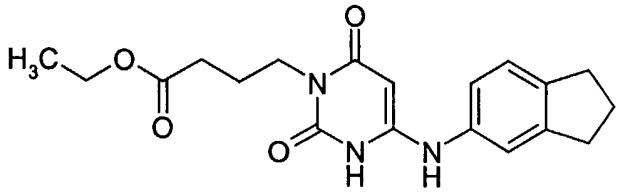
Man erhält 0.176 g (25 % d. Th.) Produkt.

LCMS (Methode 3): R_t = 2.94 min

MS (ESIneg): m/z = 273 (M-H)

Beispiel VI

4-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]butan-säureethylester



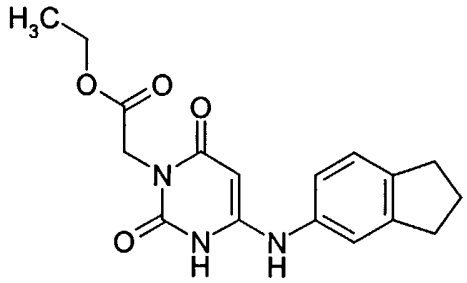
7.67 g (29.42 mmol) der Verbindung aus Beispiel II und 15.68 g (117.69 mmol) 5-Aminoindan werden zusammen auf 150°C erhitzt. Man rührt 40 min. nach. Die Reaktionslösung wird mit 5 ml Ethanol versetzt und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Man engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan -> Dichlormethan/Methanol 100:5).

Man erhält 10 g (95 % d. Th.) Produkt.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.17 (t, 3H), 1.75 (quintett, 2H), 2.02 (quintett, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.85 (q, 4H), 3.72 (t, 2H), 4.03 (q, 2H), 4.70 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.34 (s, 1H).

Beispiel VII

[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]essigsäure-ethylester



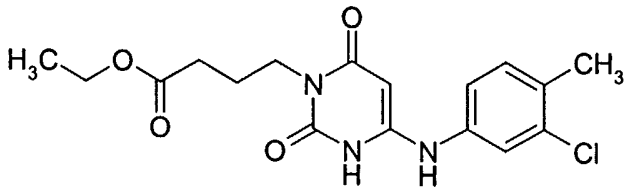
Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel VI aus 3.23 g (13.885 mmol) der Verbindung aus Beispiel I und 7.39 g (55.54 mmol) 5-Aminoindan.

Man erhält 2.37 g (51 % d. Th.) Produkt.

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.19 (t, 3H), 2.02 (quintett, 2H), 2.85 (q, 4H), 4.11 (q, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 10.66 (s,1H).

Beispiel VIII

4-[4-[(3-Chlor-4-methylphenyl)amino]-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-butansäure-ethylester



Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel VI aus 0.476 g (1.826 mmol) der Verbindung aus Beispiel II und 1.03 g (7.3 mmol) 3-Chlor-4-methylanilin.

Man erhält 0.35 g (52 % d. Th.) Produkt.

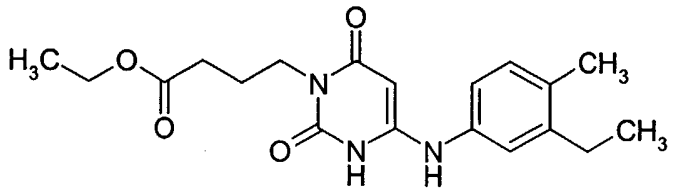
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.17 (t, 3H), 1.76 (quintett, 2H), 2.24-2.31 (m, 5H), 3.73 (t, 2H), 4.03 (q, 2H), 4.78 (s, 1H), 7.08-7.35 (m, 3H), 8.31 (s, 1H), 10.56 (s, 1H).

LCMS (Methode 2): R_t = 3.63 min

MS (ESIpos): m/z = 366 $(M+H)^+$

Beispiel IX

4-[4-[(3-Ethyl-4-methylphenyl)amino]-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-butansäure-ethylester



Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel VI aus 1.46 g (5.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel II, 1.16 g (6.75 mmol) 3-Ethyl-4-methylanilin Hydrochlorid und 2.15 ml (12.39 mmol) N,N-Diisopropylethylamin.

Man erhält 1.86 g (91 % d. Th.) Produkt.

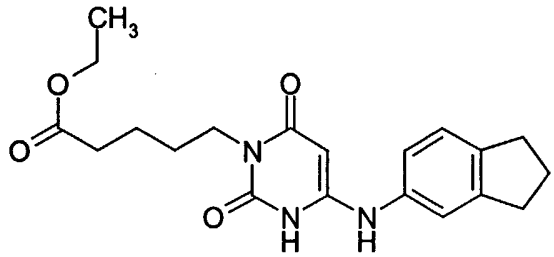
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.09-1.20 (m, 6H), 1.75 (quintett, 2H), 2.17-2.5 (m, 5H), 3.72 (t, 2H), 4.03 (q, 2H), 4.71 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.05 (dd, 2H), 8.10 (s, 1H), 10.4 (s, 1H).

LCMS (Methode 3): R_t = 3.69 min

MS (ESIpos): m/z = 360 $(M+H)^+$

Beispiel X

5-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-pentan-säureethylester



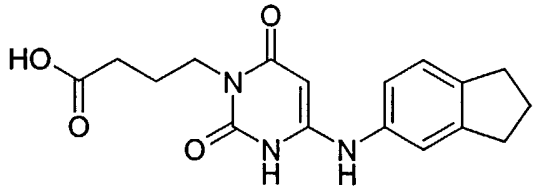
Die Darstellung erfolgt analog Beispiel VI.

LCMS (Methode 2): R_t = 3.85 min

MS (ESIpos): m/z = 372 $(M+H)^+$

Beispiel XI

4-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-butansäure



0.3 g (0.84 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI werden mit 20 ml 2M Natriumhydroxidlösung versetzt und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird filtriert. Das Filtrat wird mit konzentrierter Salzsäure auf pH 3-4 gestellt und im Kühlschrank abgekühlt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Man trocknet im Hochvakuumofen bei 60°C.

Man erhält 0.256 g (99 % d. Th.) Produkt.

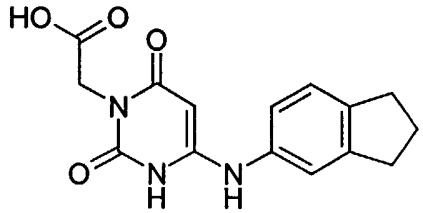
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.72 (quintett, 2H), 2.02 (quintett, 2H), 2.19 (t, 2H), 2.84 (q, 4H), 3.72 (t, 2H), 4.72 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 12.0 (s, 1H).

LCMS (Methode 2): R_t = 3.16 min

MS (ESIpos): m/z = 330 $(M+H)^+$

Beispiel XII

[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]essigsäure



Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel XI aus 2.37 g (7.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII.

Man erhält 1.71 g (78 % d. Th.) Produkt.

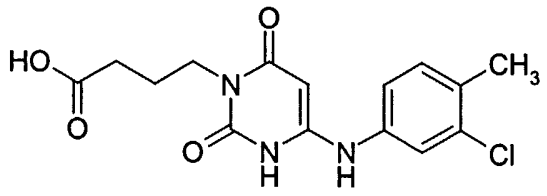
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.02 (quintett, 2H), 2.85 (q, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 12.81 (s, 1H).

LCMS (Methode 3): R_t = 3.06 min

MS (ESIpos): m/z = 302 $(M+H)^+$

Beispiel XIII

4-[4-[(3-Chlor-4-methylphenyl)amino]-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]butansäure



Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel XI aus 10 g (27.33 mmol) der Verbindung aus Beispiel VIII .

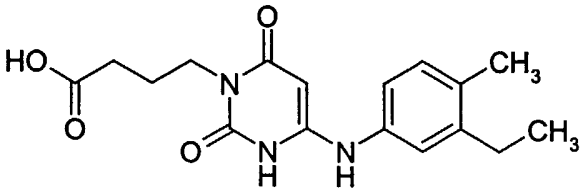
Man erhält 6.26 g (67 % d. Th.) Produkt.

LCMS (Methode 2): R_t = 3.13 min

MS (ESIpos): m/z = 338 $(M+H)^+$

Beispiel XIV

4-[4-[(3-Ethyl-4-methylphenyl)amino]-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]butansäure



Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel XI aus 6.96 g (19.36 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX.

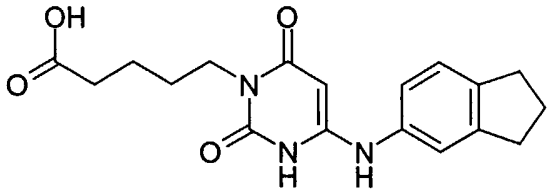
Man erhält 5.37 g (83 % d. Th.) Produkt.

LCMS (Methode 3): R_t = 3.23 min

MS (ESIpos): m/z = 332 $(M+H)^+$

Beispiel XV

5-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]pentan-säure



545 mg (1.46 mmol) der Verbindung aus Beispiel X werden in 54 ml Methanol gelöst und mit 27 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung versetzt. Man rührt 6 Stunden bei Raumtemperatur.

Methanol wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird unter rühren, bei 0°C auf 85 ml 1 M Schwefelsäure gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum bei 50°C getrocknet.

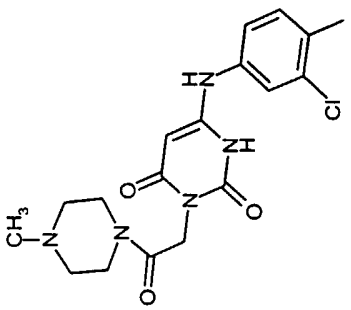
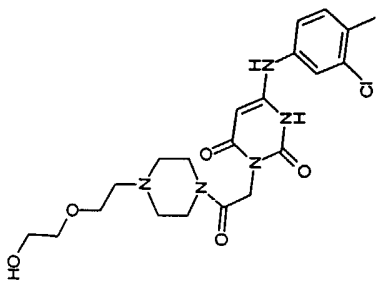
Man erhält 470 mg (93 % d. Th.) Produkt.

LCMS (Methode 3): R_t = 3.21 min

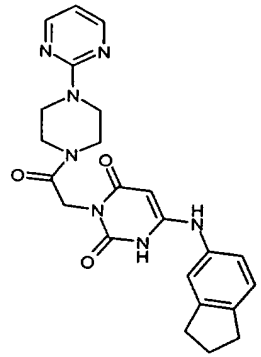
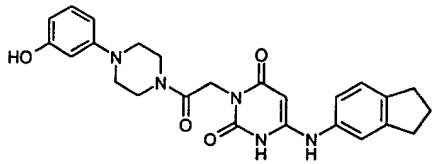
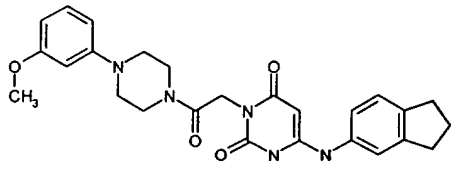
MS (ESIpos): m/z = 344 $(M+H)^+$

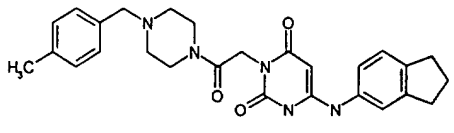
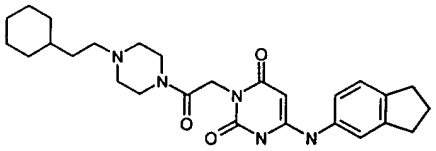
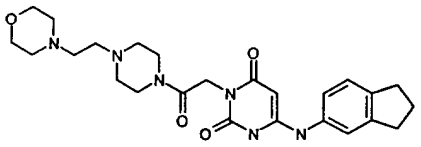
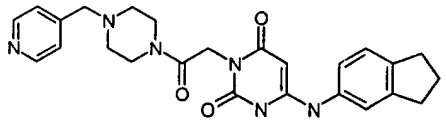
Herstellungsbeispiele

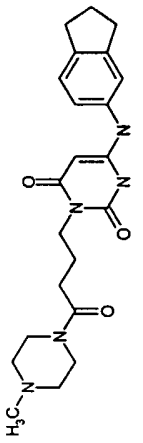
Die nachfolgenden Beispiele wurden entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften aus kommerziell erhältlichen Startmaterialien hergestellt:

Beispiel-Nr.	Molstruktur	Ausbeute	Retentionszeit	Masse	Methode	1H NMR
1		5	2.31	392.2(M+H)	MHZ2Q	
2		5	2.29	466.2(M+H)	MHZ2Q	

Beispiel-Nr.	Molstruktur	Ausbeute	Retentionszeit	Masse	Methode	1H NMR
3		31	2.25	384.3(M+H)	MHZ2Q	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): d = 2.04 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.25 (br m, 2H), 2.33 (br m, 2H), 2.86 (m, 4H), 3.39 (br m, 2H), 3.48 (br m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 10.53 (br s, 1H).
4		8	2.48	458.3(M+H)	MHZ2Q	

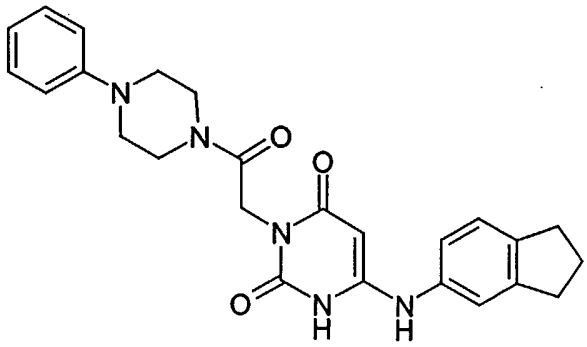
Beispiel-Nr.	Molstruktur	Ausbeute	Retentionszeit	Masse	Methode	1H NMR
5		100	3.22	448.2(M+H)	MHZ2Q	
6		82	3.30	462.2(M+H)	MHZ2P	
7		87	3.70	476.2(M+H)	MHZ2P	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): d = 2.03 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 3.11 (br m, 2H), 3.19 (br m, 2H), 3.56 (br m, 2H), 3.65 (br m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 6.41 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.55 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H), 10.54 (br s, 1H).

Beispiel-Nr.	Molstruktur	Ausbeute	Retentionszeit	Masse	Methode	1H NMR
8		80	2.70	474.5(M+H)	MHZ2P	
9		86	2.90	480.8(M+H)	MHZ2P	
10		78	2.10	483.3(M+H)	MHZ2P	
11		65	2.20	461.2(M+H)	MHZ2P	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): d = 2.04 (m, 2H), 2.86 (m, 4H), 4.27 (br s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (br s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.76 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 10.61 (s, 1H).

Beispiel-Nr.	Molstruktur	Ausbeute	Retentionszeit	Masse	Methode	1H NMR
12		94	2.37	412.4(M+H)	MHZ2P	

Beispiel 13

6-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-3-[2-oxo-2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethyl]-2,4 (1H,3H)-pyrimidindion

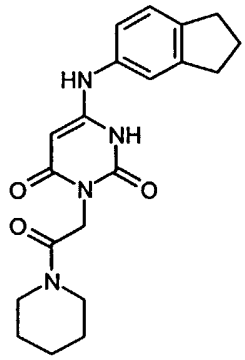
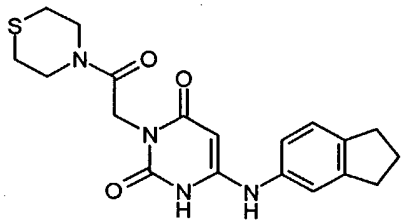
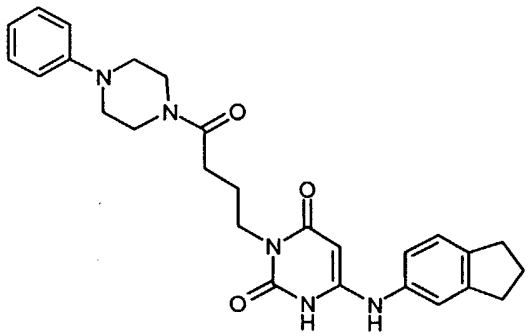
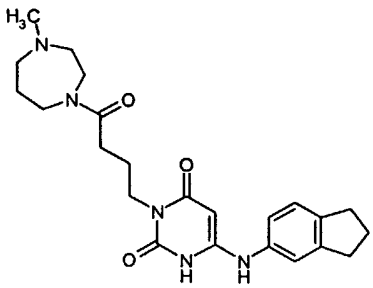


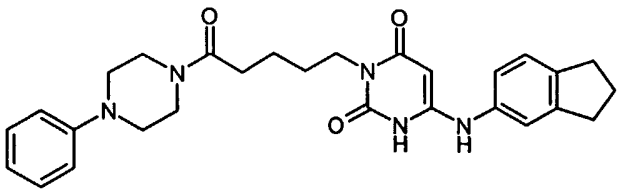
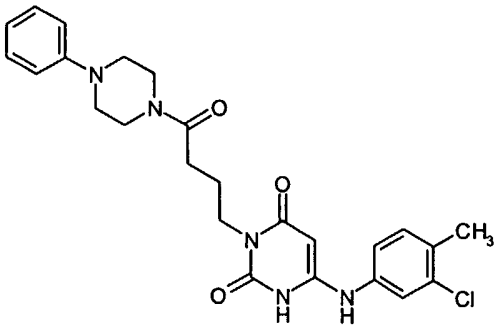
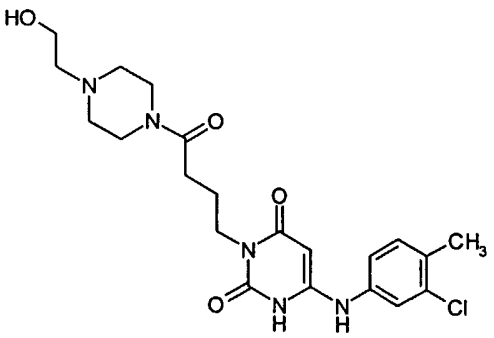
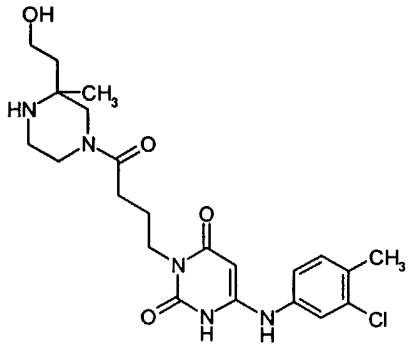
0.043 g (0.143 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII, 0.025 g (0.157 mmol) 1-Phenylpiperazin und 0.081 g (0.157 mmol) 1-Benzotriazolyloxytripyrrolidinphosphoniumhexafluorophosphat werden in 4 ml Dimethylformamid zusammengegeben und mit 0.037 g (0.285 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Acetonitril versetzt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 42.7 mg (59 d. Th.) Produkt.

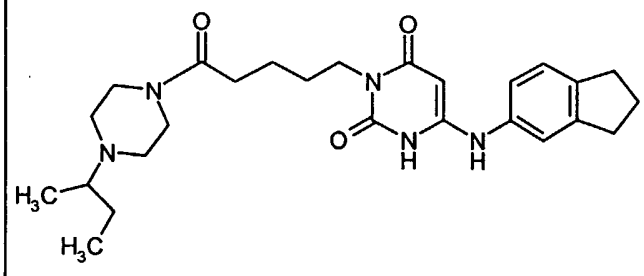
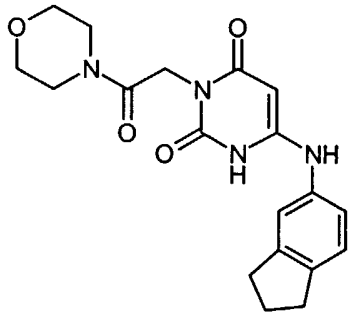
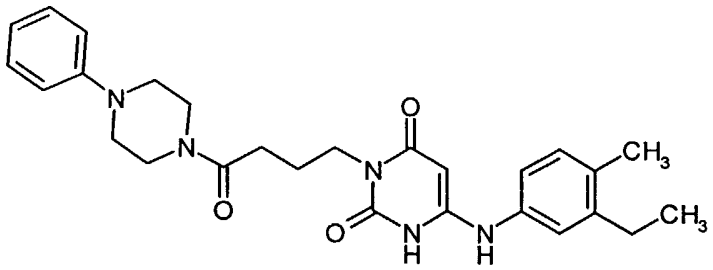
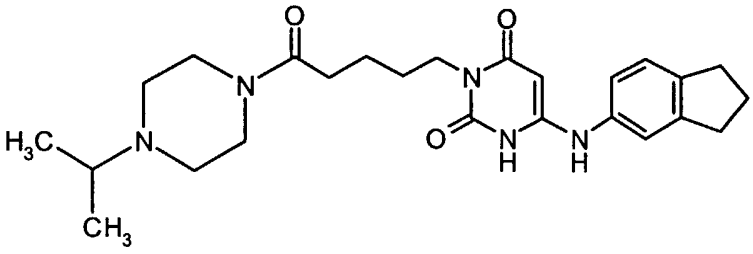
LCMS (Methode 3): $R_t = 3.56$ min

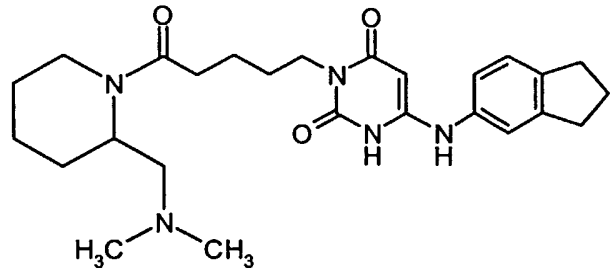
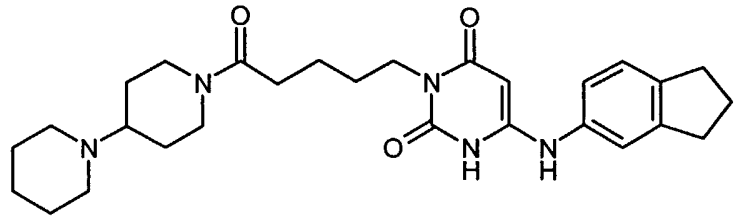
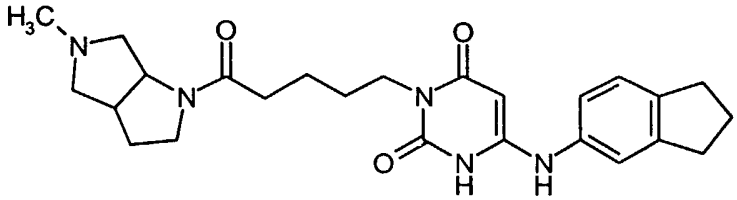
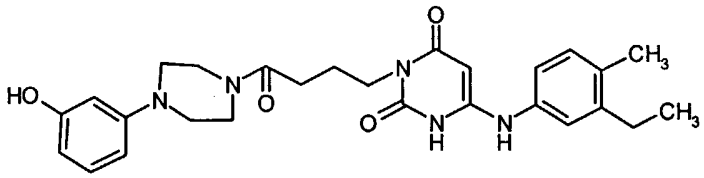
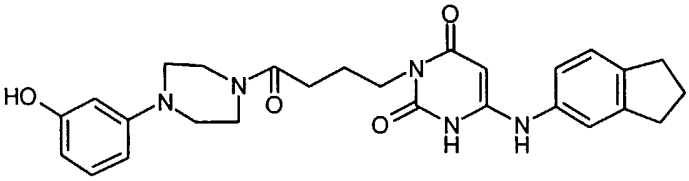
MS (ESIpos): $m/z = 446$ $(M+H)^+$

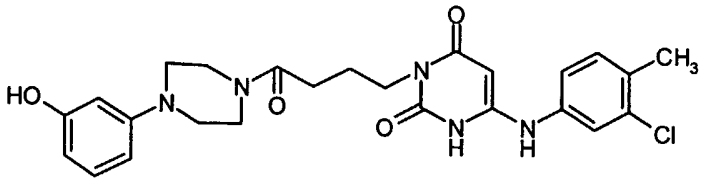
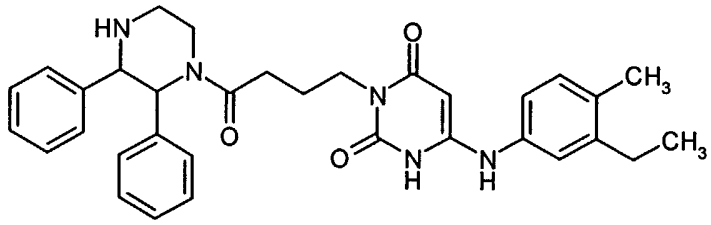
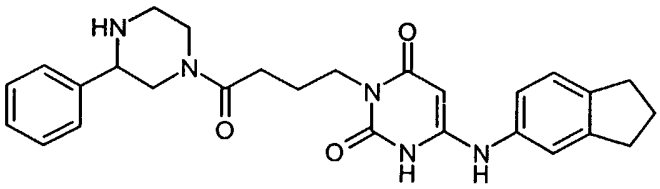
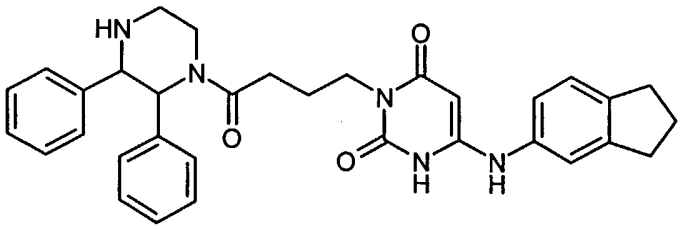
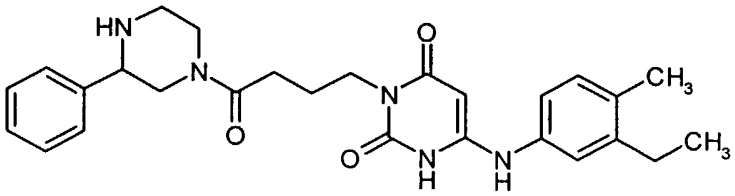
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen werden in analoger Weise zu Beispiel 13 aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

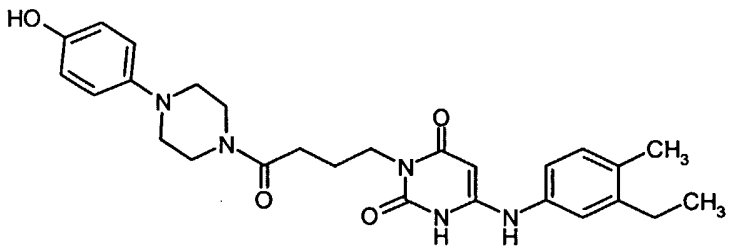
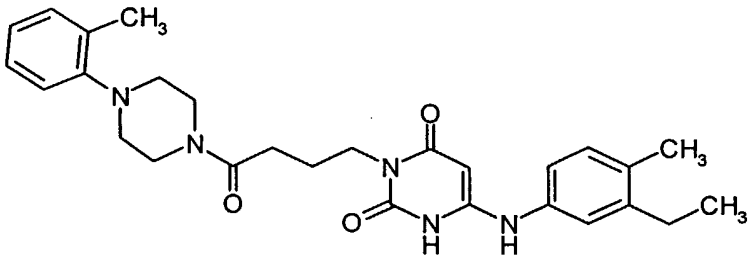
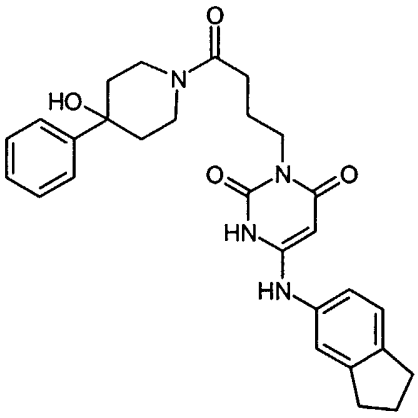
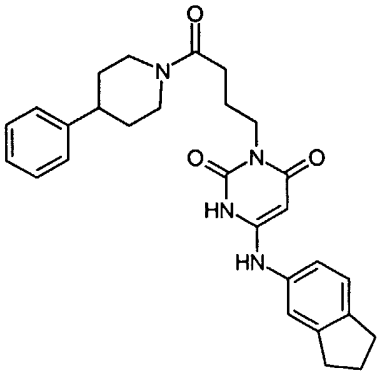
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
14		LCMS (Methode 3): Rt = 3.33 min MS (ESIpos): m/z = 369 (M+H)
15		LCMS (Methode 3): Rt = 3.29 min MS (ESIpos): m/z = 387 (M+H)
16		1H-NMR (300 MHz, DMSO) = 1.54 (quintett, 2H), 1.80 (quintett, 2H), 2.12 (t, 3H), 2.62 (q, 4H), 2.95 (d, 4H), 3.52 (t, 2H), 4.49 (s, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.72 (d, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.98-7.03 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 4H liegen unter dem H2O-Peak
17		LCMS (Methode 3): Rt = 2.37 min MS (ESIpos): m/z = 426 (M+H)

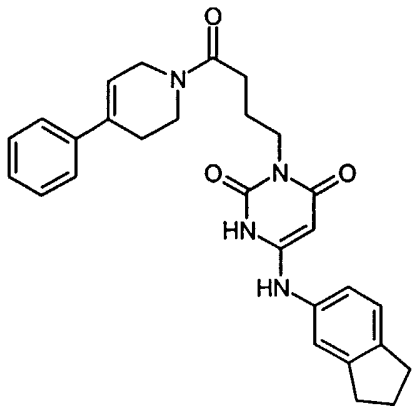
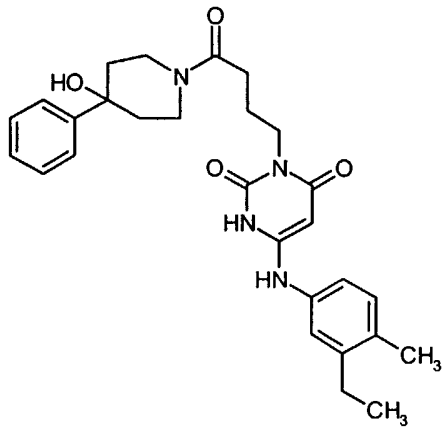
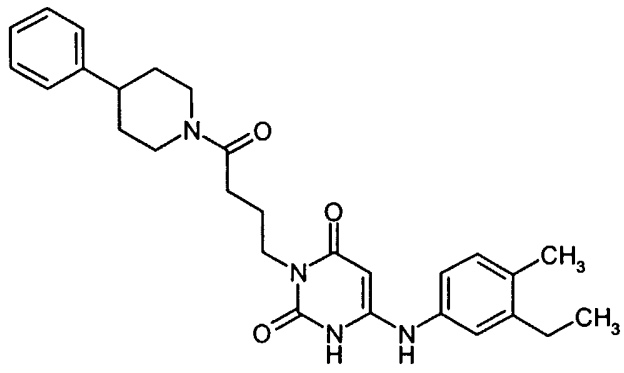
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
18		LCMS (Methode 3): Rt = 3.81 min MS (ESIpos): m/z = 488 (M+H)
19		LCMS (Methode 3): Rt = 3.81 min MS (ESIpos): m/z = 482 (M+H)
20		LCMS (Methode 3): Rt = 2.41 min MS (ESIpos): m/z = 450 (M+H)
21		LCMS (Methode 3): Rt = 2.49 min MS (ESIpos): m/z = 464 (M+H)

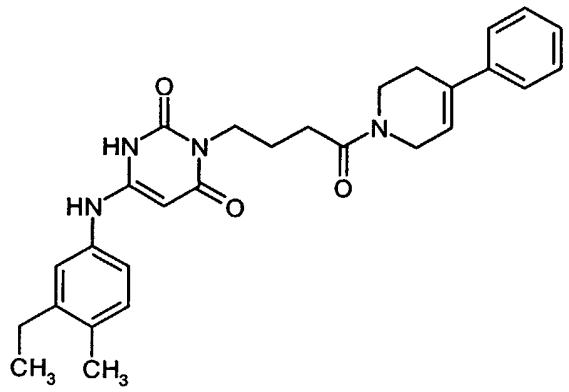
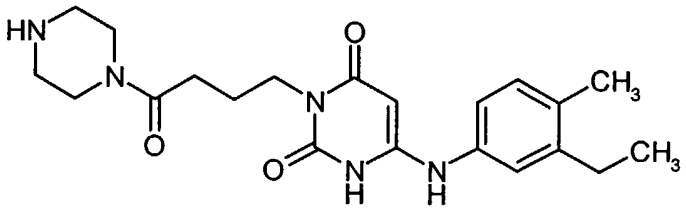
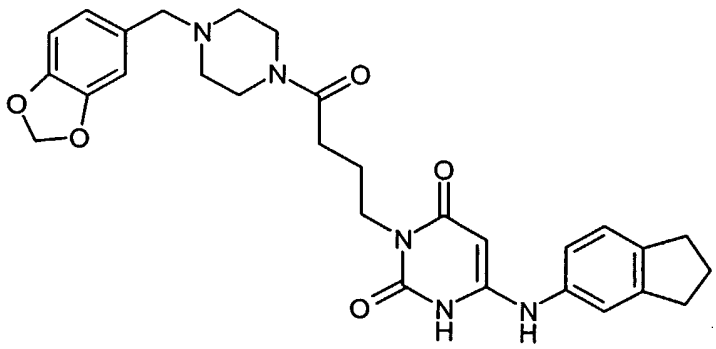
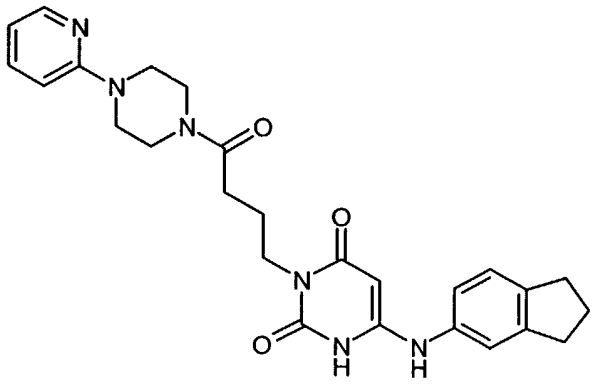
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
22		LCMS (Methode 2): Rt = 2.58 min MS (ESIpos): m/z = 468 (M+H)
23		LCMS (Methode 1): Rt = 2.07 min MS (ESIpos): m/z = 371 (M+H)
24		LCMS (Methode 3): Rt = 3.84 min MS (ESIpos): m/z = 476 (M+H)
25		LCMS (Methode 2): Rt = 2.53 min MS (ESIpos): m/z = 454 (M+H)

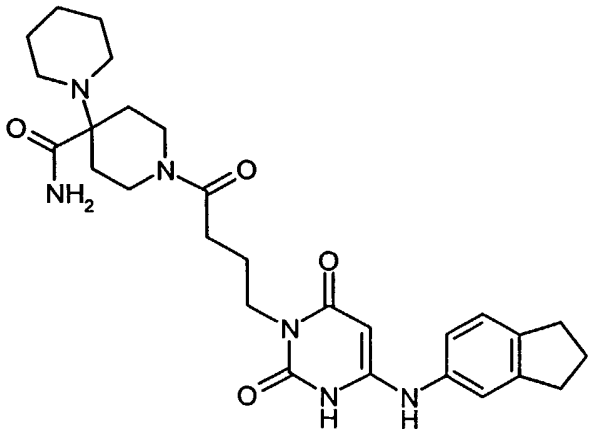
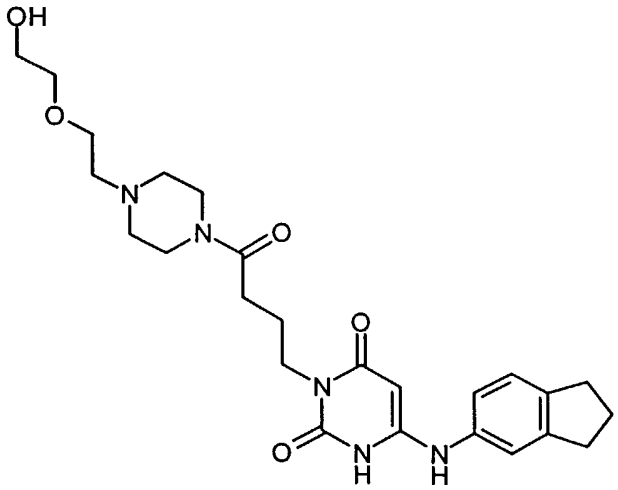
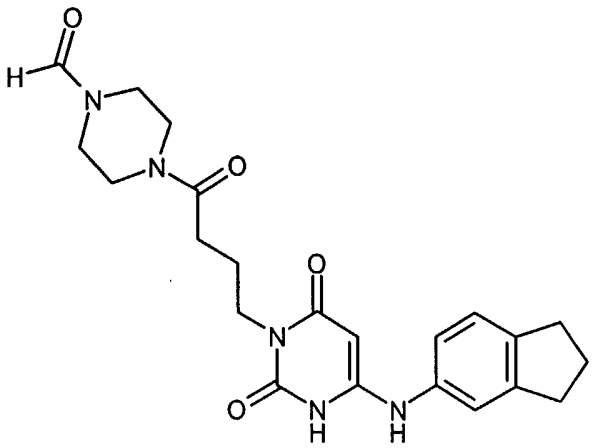
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
26		LCMS (Methode 2): Rt = 2.69 min MS (ESIpos): m/z = 468 (M+H)
27		LCMS (Methode 2): Rt = 2.61 min MS (ESIpos): m/z = 494 (M+H)
28		LCMS (Methode 2): Rt = 2.55 min MS (ESIpos): m/z = 452 (M+H)
29		LCMS (Methode 2): Rt = 3.49 min MS (ESIpos): m/z = 492 (M+H)
30		LCMS (Methode 3): Rt = 3.33 min MS (ESIpos): m/z = 490 (M+H)

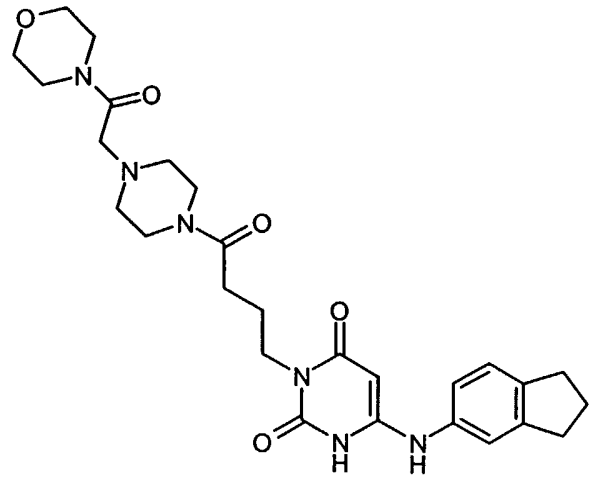
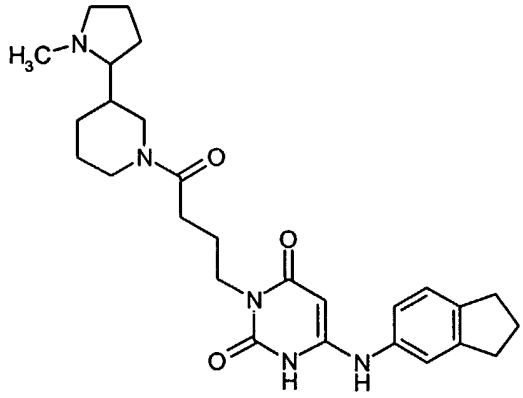
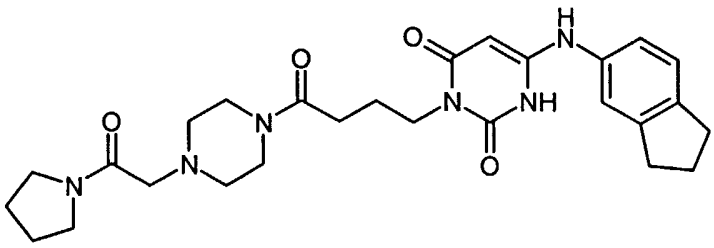
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
31		LCMS (Methode 3): Rt = 3.33 min MS (ESIpos): m/z = 498 (M+H)
32		LCMS (Methode 2): Rt = 3.05 min MS (ESIpos): m/z = 552 (M+H)
33		LCMS (Methode 1): Rt = 1.71 min MS (ESIpos): m/z = 474 (M+H)
34		LCMS (Methode 3): Rt = 2.93 min MS (ESIpos): m/z = 550 (M+H)
35		LCMS (Methode 2): Rt = 2.71 min MS (ESIpos): m/z = 476 (M+H)

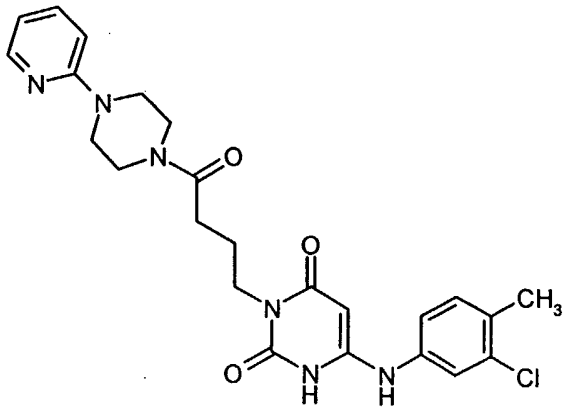
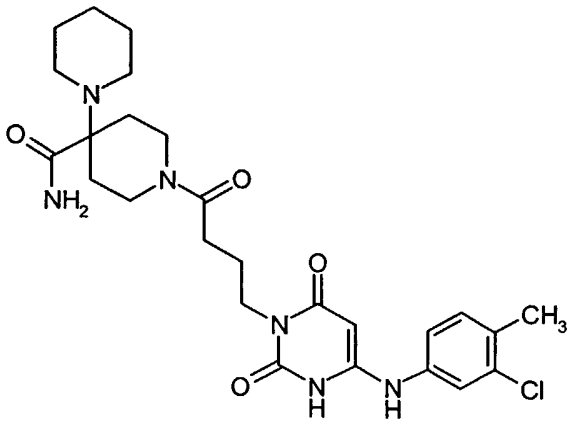
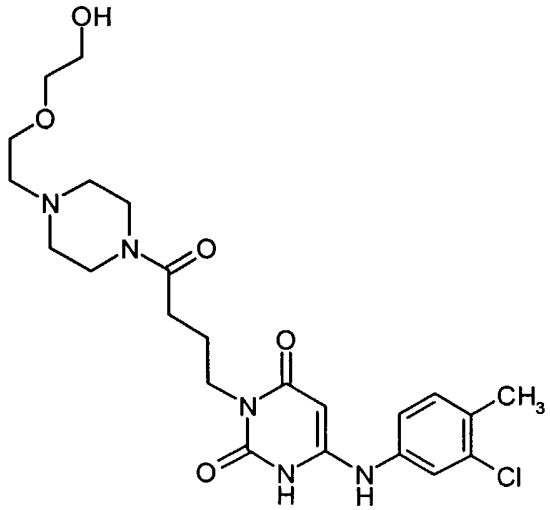
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
36		LCMS (Methode 1): Rt = 1.97 min MS (ESIpos): m/z = 492 (M+H)
37		LCMS (Methode 3): Rt = 4.31 min MS (ESIpos): m/z = 490 (M+H)
38		LCMS (Methode 3): Rt = 3.53 min MS (ESIpos): m/z = 489 (M+H)
39		LCMS (Methode 3): Rt = 4.05 min MS (ESIpos): m/z = 473 (M+H)

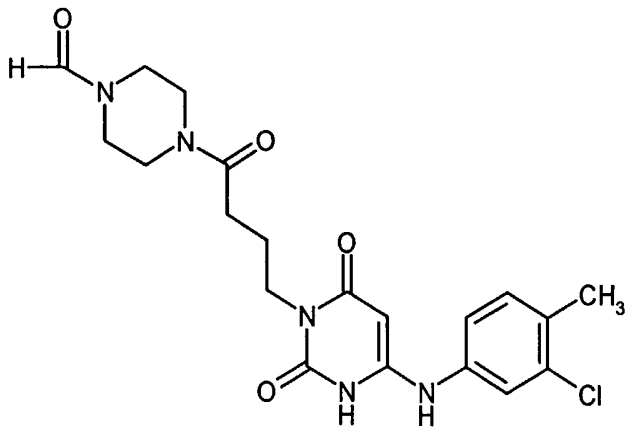
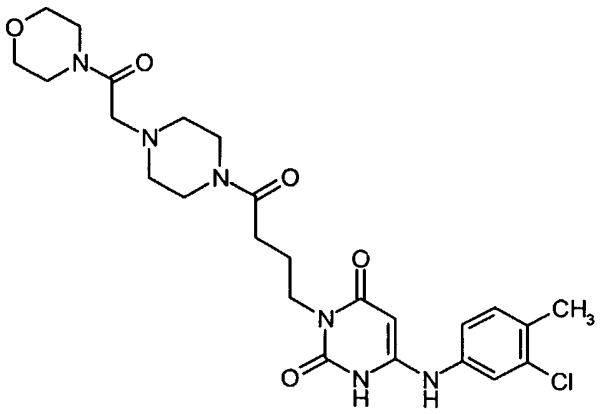
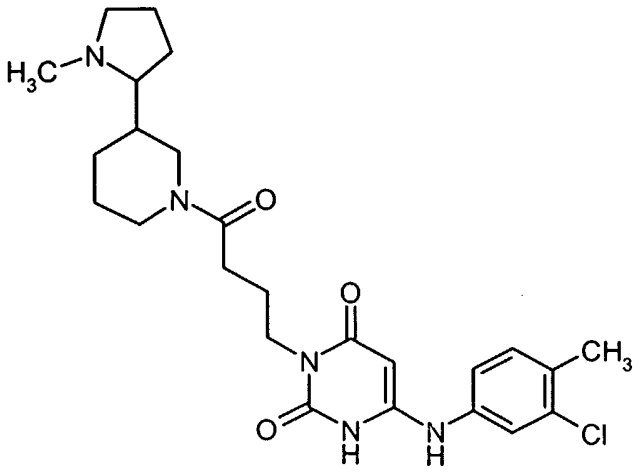
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
40		LCMS (Methode 3): Rt = 4.05 min MS (ESIpos): m/z = 471 (M+H)
41		LCMS (Methode 3): Rt = 3.61 min MS (ESIpos): m/z = 491 (M+H)
42		LCMS (Methode 3): Rt = 4.12 min MS (ESIpos): m/z = 475 (M+H)

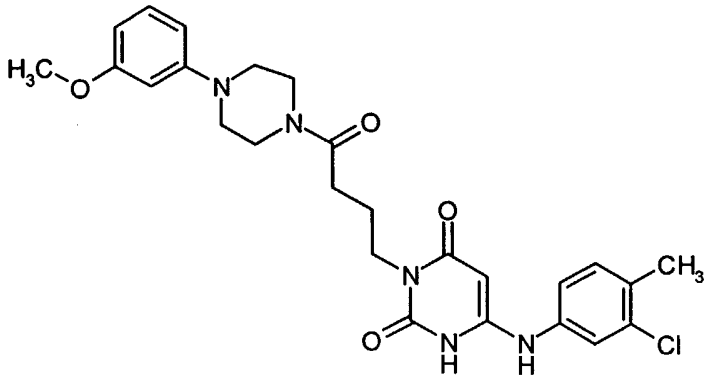
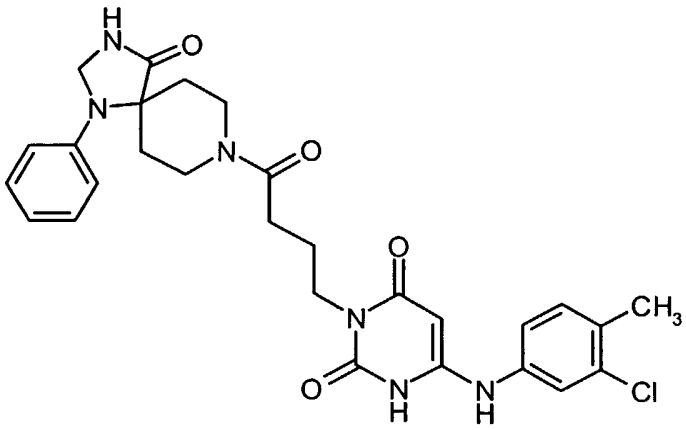
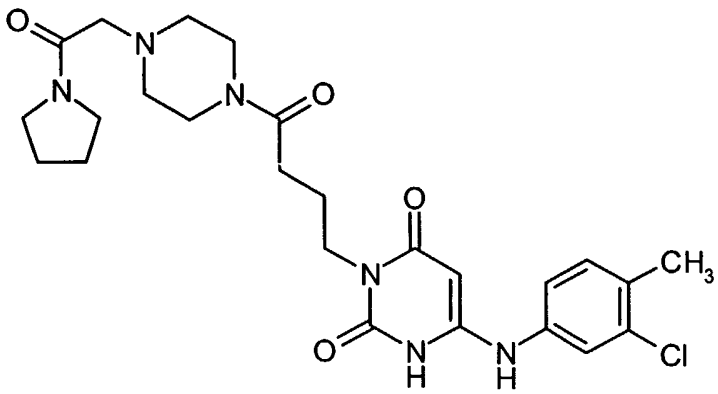
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
43		LCMS (Methode 3): Rt = 4.13 min MS (ESIpos): m/z = 473 (M+H)
44		LCMS (Methode 2): Rt = 2.50 min MS (ESIpos): m/z = 400 (M+H)
45		LCMS (Methode 3): Rt = 2.69 min MS (ESIpos): m/z = 532 (M+H)
46		LCMS (Methode 3): Rt = 2.61 min MS (ESIpos): m/z = 475 (M+H)

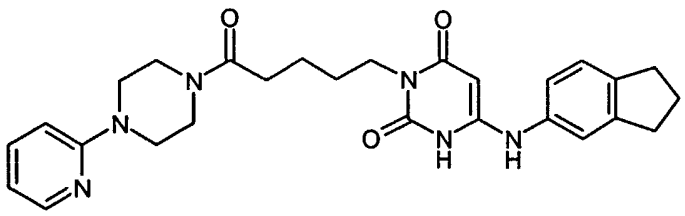
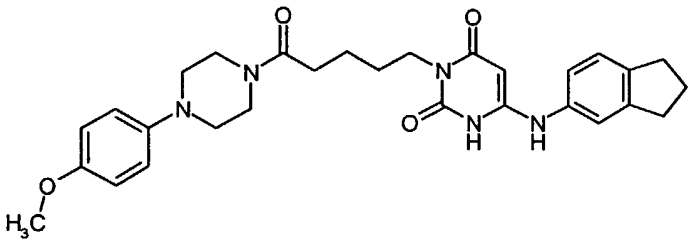
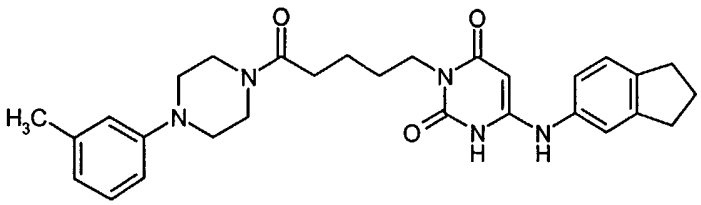
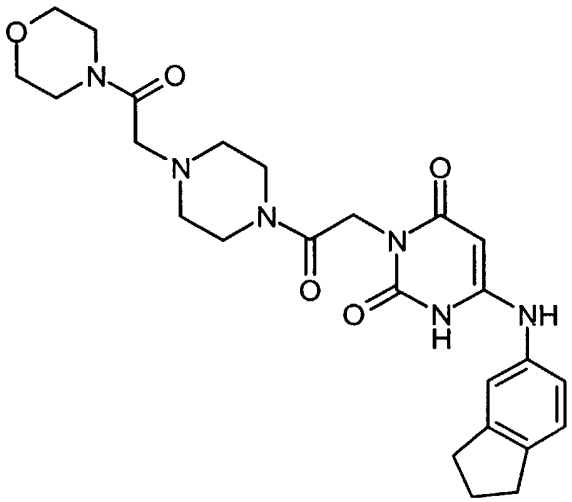
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
47		LCMS (Methode 3): Rt = 2.45 min MS (ESIpos): m/z = 523 (M+H)
48		LCMS (Methode 3): Rt = 2.37 min MS (ESIpos): m/z = 486 (M+H)
49		LCMS (Methode 3): Rt = 2.97 min MS (ESIpos): m/z = 426 (M+H)

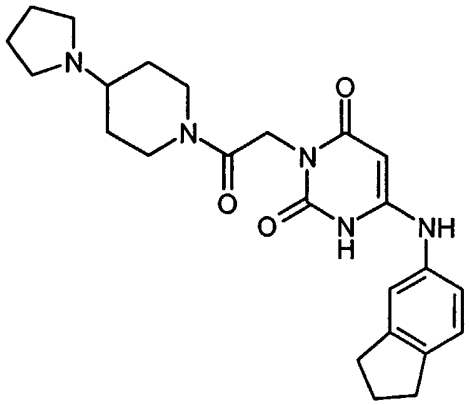
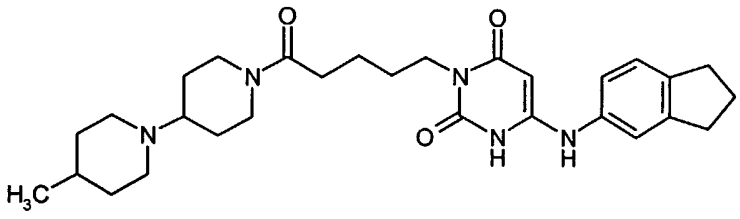
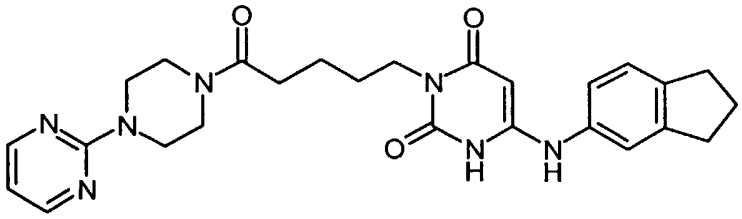
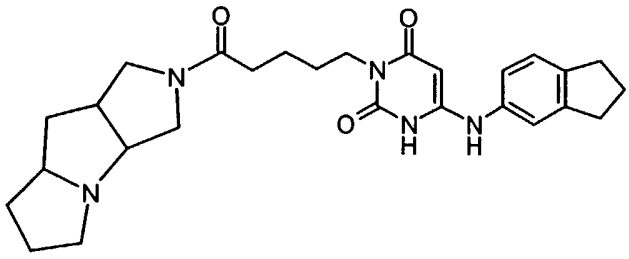
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
50		LCMS (Methode 3): Rt = 2.41 min MS (ESIpos): m/z = 525 (M+H)
51		LCMS (Methode 3): Rt = 2.53 min MS (ESIpos): m/z = 480 (M+H)
52		LCMS (Methode 3): Rt = 2.49 min MS (ESIpos): m/z = 509 (M+H)

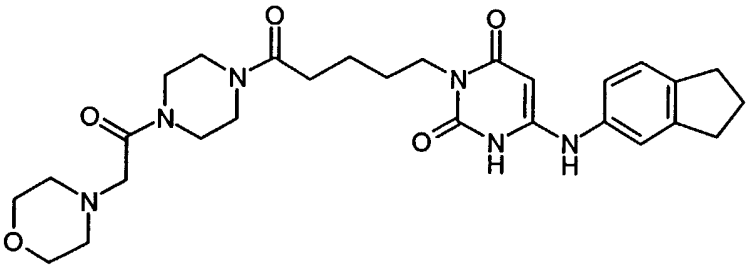
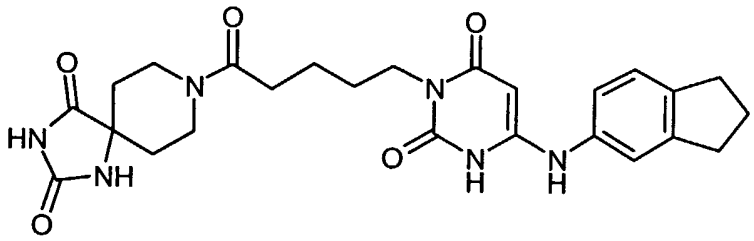
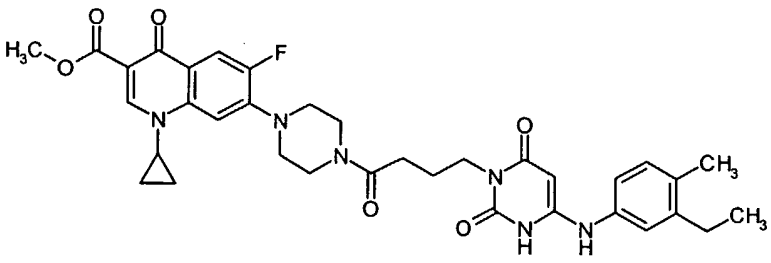
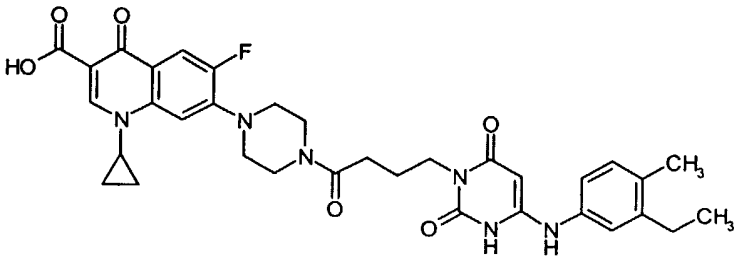
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
53		LCMS (Methode 3): Rt = 2.69 min MS (ESIpos): m/z = 483 (M+H)
54		LCMS (Methode 3): Rt = 2.55 min MS (ESIpos): m/z = 531 (M+H)
55		LCMS (Methode 3): Rt = 2.47 min MS (ESIpos): m/z = 494 (M+H)

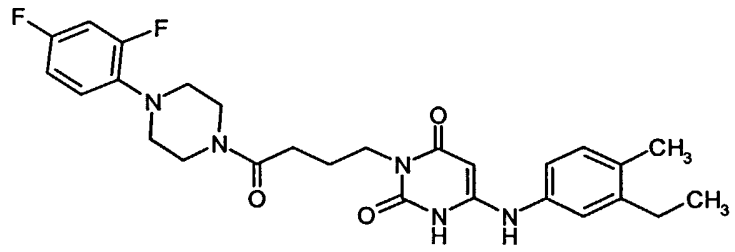
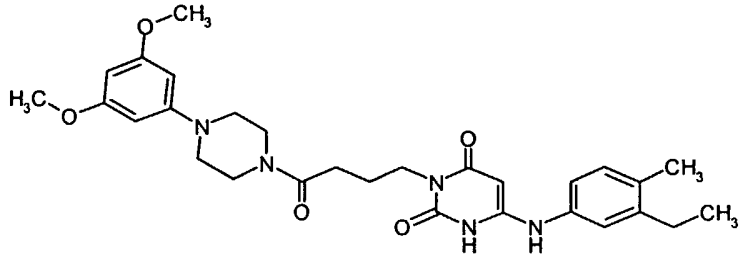
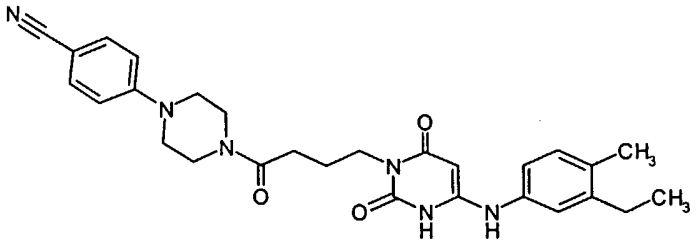
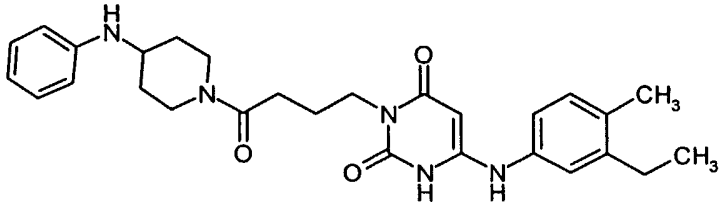
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
56		LCMS (Methode 3): Rt = 3.09 min MS (ESIpos): m/z = 434 (M+H)
57		LCMS (Methode 3): Rt = 2.53 min MS (ESIpos): m/z = 533 (M+H)
58		LCMS (Methode 3): Rt = 2.65 min MS (ESIpos): m/z = 488 (M+H)

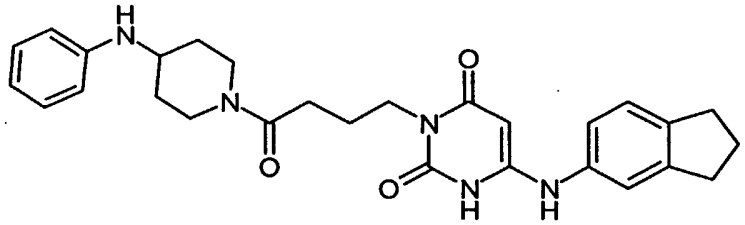
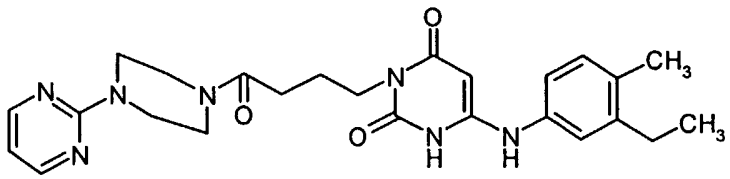
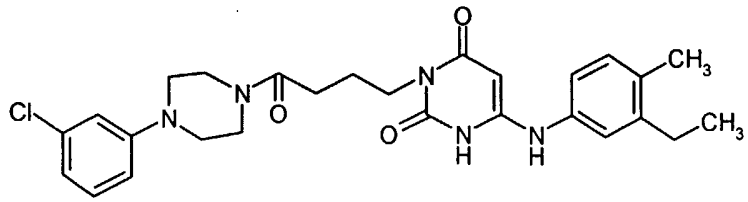
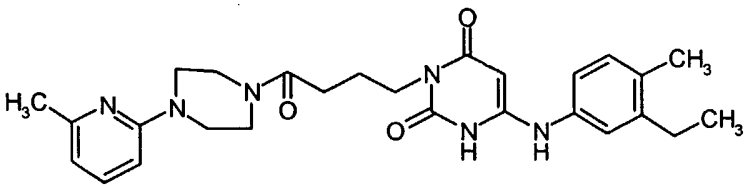
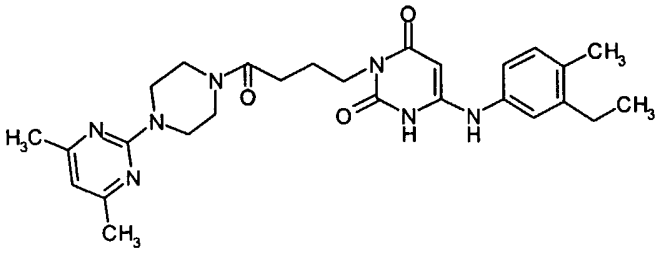
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
59		LCMS (Methode 3): Rt = 3.81 min MS (ESIpos): m/z = 512 (M+H)
60		LCMS (Methode 3): Rt = 3.61 min MS (ESIpos): m/z = 551 (M+H)
61		LCMS (Methode 3): Rt = 2.61 min MS (ESIpos): m/z = 517 (M+H)

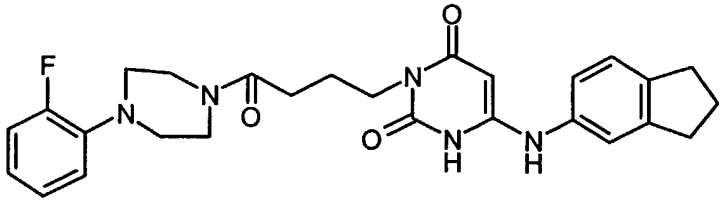
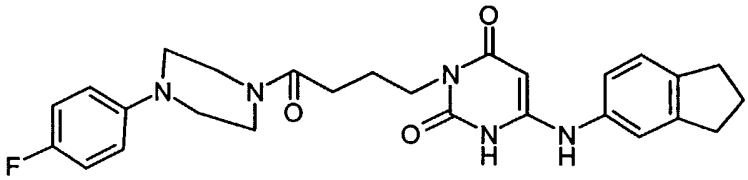
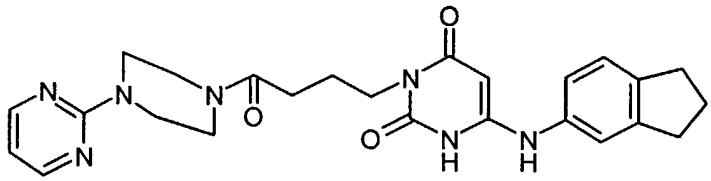
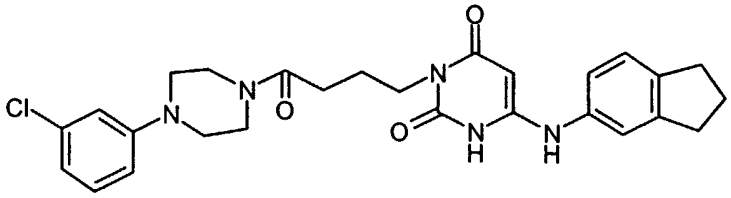
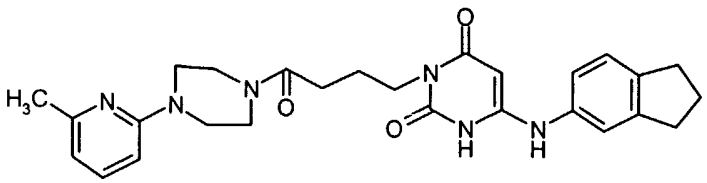
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
62		LCMS (Methode 2): Rt = 2.70 min MS (ESIpos): m/z = 489 (M+H)
63		LCMS (Methode 2): Rt = 3.63 min MS (ESIpos): m/z = 518 (M+H)
64		LCMS (Methode 2): Rt = 4.29 min MS (ESIpos): m/z = 502 (M+H)
65		LCMS (Methode 1): Rt = 1.86 min MS (ESIpos): m/z = 497 (M+H)

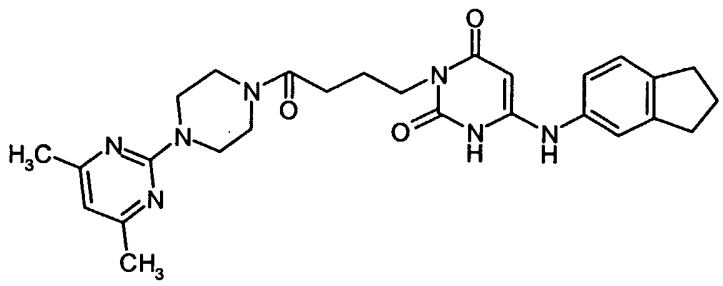
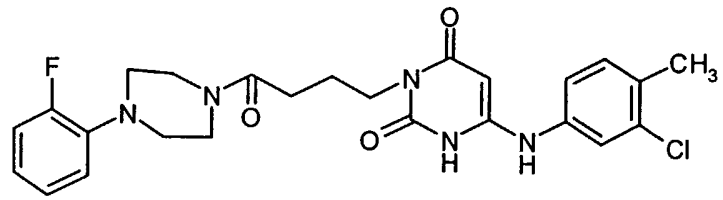
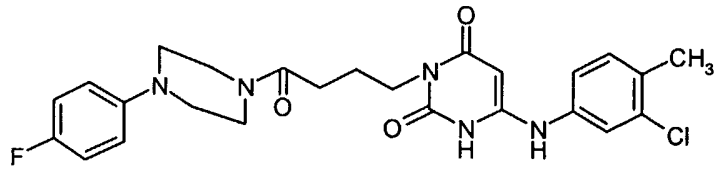
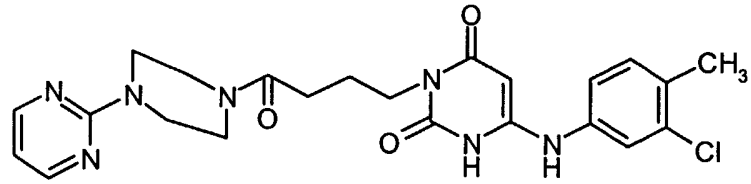
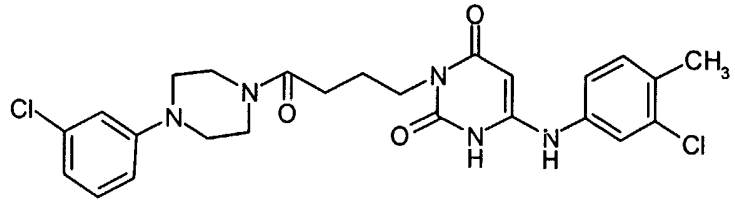
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
66		LCMS (Methode 1): Rt = 1.60 min MS (ESIpos): m/z = 438 (M+H)
67		LCMS (Methode 2): Rt = 2.69 min MS (ESIpos): m/z = 508 (M+H)
68		LCMS (Methode 2): Rt = 3.49 min MS (ESIpos): m/z = 490 (M+H)
69		LCMS (Methode 2): Rt = 2.57 min MS (ESIpos): m/z = 478 (M+H)

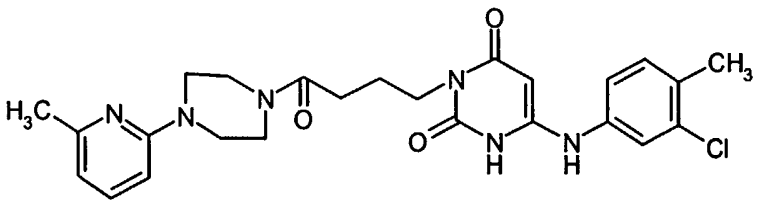
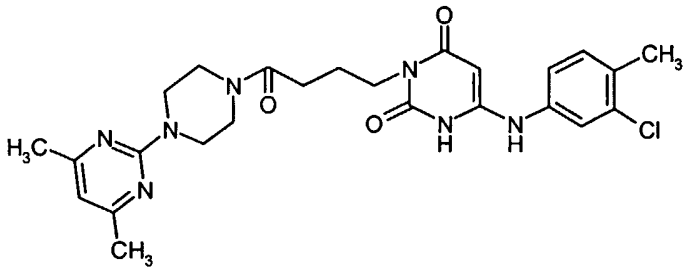
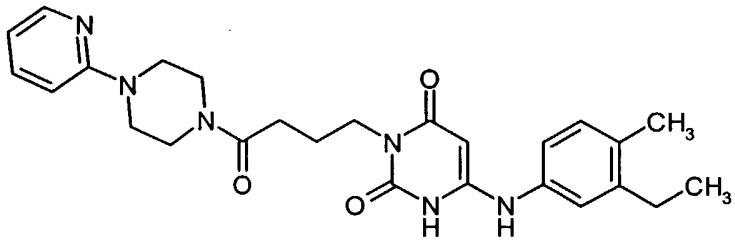
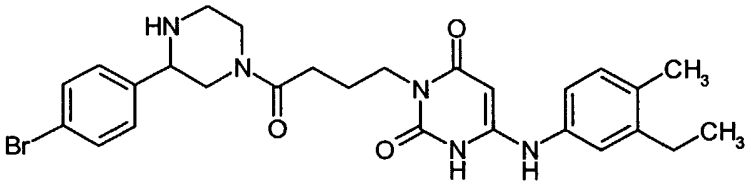
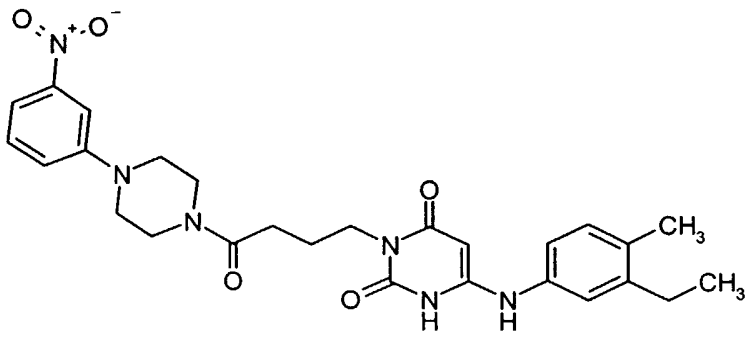
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
70		LCMS (Methode 2): Rt = 2.53 min MS (ESIpos): m/z = 539 (M+H)
71		LCMS (Methode 2): Rt = 3.13 min MS (ESIpos): m/z = 495 (M+H)
72		LCMS (Methode 3): Rt = 3.47 min MS (ESIpos): m/z = 659 (M+H)
73		LCMS (Methode 3): Rt = 3.69 min MS (ESIpos): m/z = 645 (M+H)

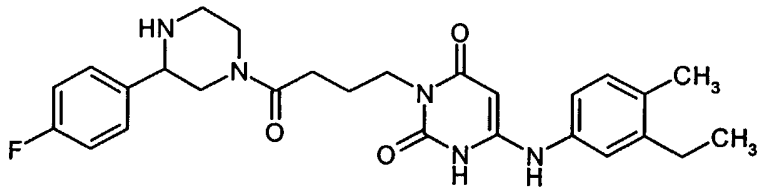
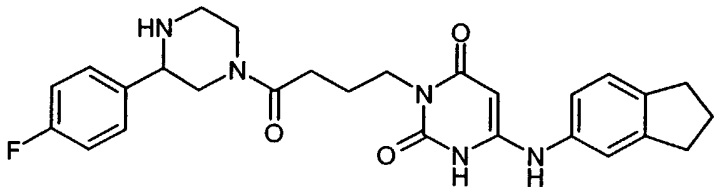
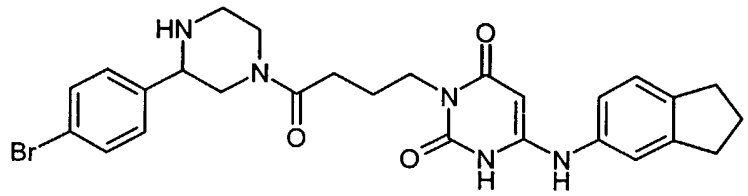
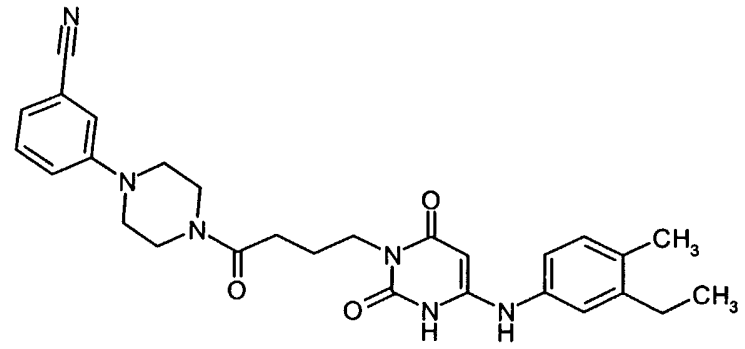
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
74		LCMS (Methode 3): Rt = 4.05 min MS (ESIpos): m/z = 512 (M+H)
75		LCMS (Methode 2): Rt = 3.93 min MS (ESIpos): m/z = 536 (M+H)
76		LCMS (Methode 3): Rt = 3.75 min MS (ESIpos): m/z = 501 (M+H)
77		LCMS (Methode 2): Rt = 3.56 min MS (ESIpos): m/z = 490 (M+H)

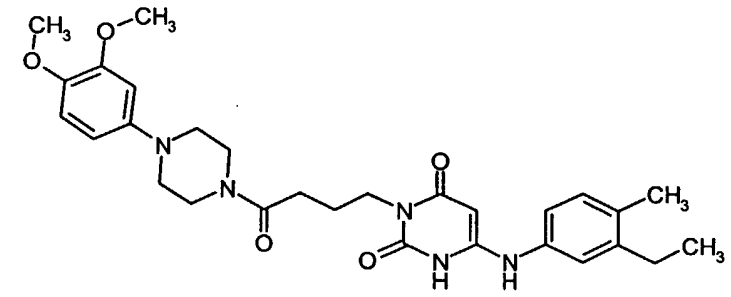
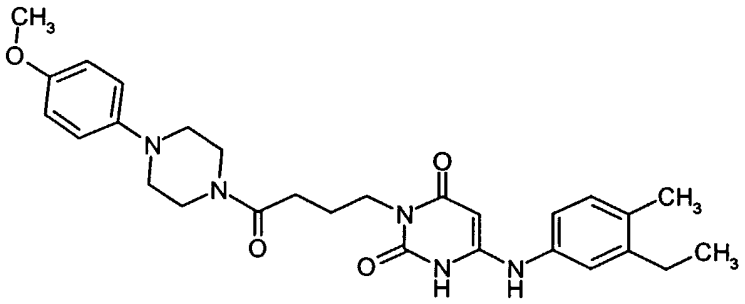
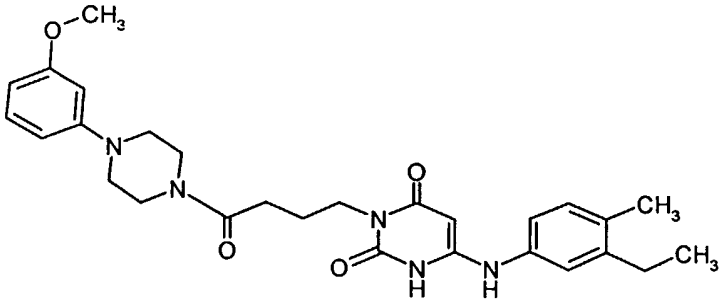
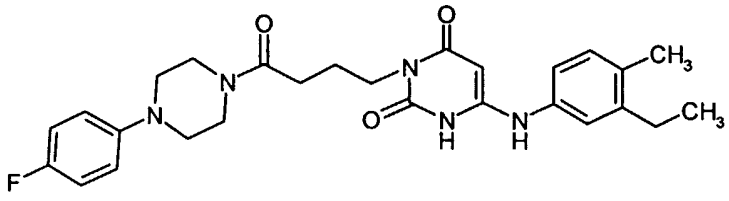
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
78		LCMS (Methode 2): Rt = 3.47 min MS (ESIpos): m/z = 488 (M+H)
79		LCMS (Methode 2): Rt = 3.49 min MS (ESIpos): m/z = 478 (M+H)
80		LCMS (Methode 2): Rt = 4.25 min MS (ESIpos): m/z = 510 (M+H)
81		LCMS (Methode 2): Rt = 2.81 min MS (ESIpos): m/z = 491 (M+H)
82		LCMS (Methode 2): Rt = 3.61 min MS (ESIpos): m/z = 506 (M+H)

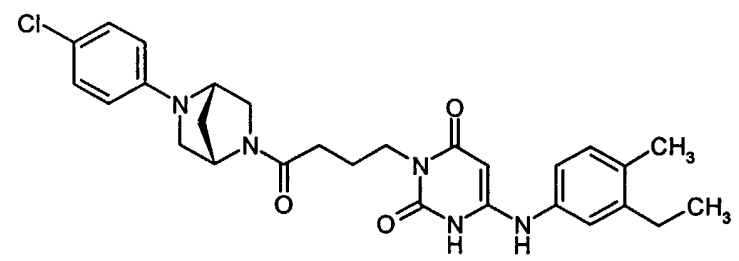
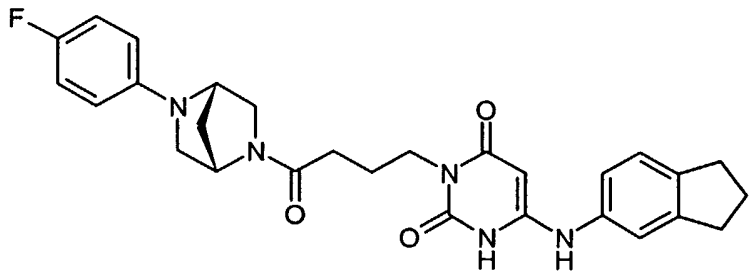
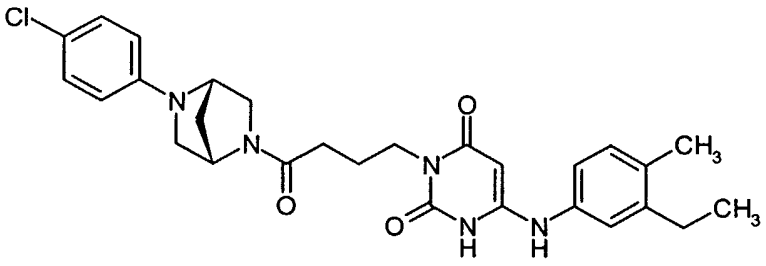
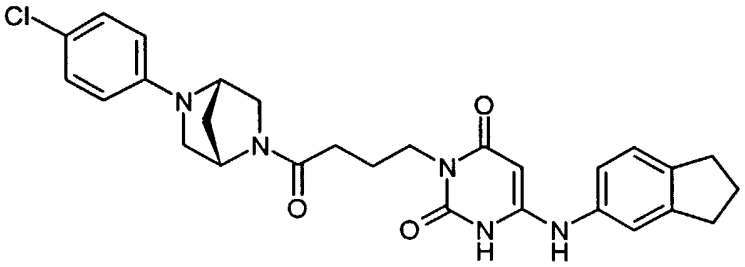
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
83		LCMS (Methode 2): Rt = 3.97 min MS (ESIpos): m/z = 492 (M+H)
84		LCMS (Methode 2): Rt = 3.93 min MS (ESIpos): m/z = 492 (M+H)
85		LCMS (Methode 2): Rt = 3.45 min MS (ESIpos): m/z = 476 (M+H)
86		LCMS (Methode 2): Rt = 4.21 min MS (ESIpos): m/z = 508 (M+H)
87		LCMS (Methode 2): Rt = 2.69 min MS (ESIpos): m/z = 489 (M+H)

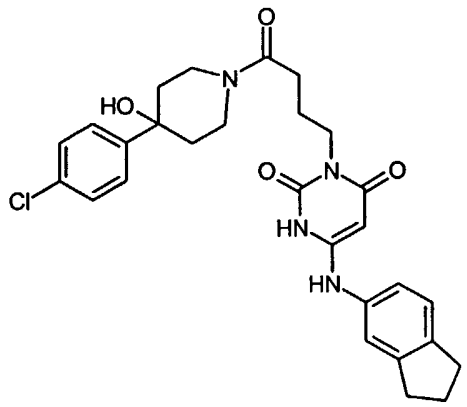
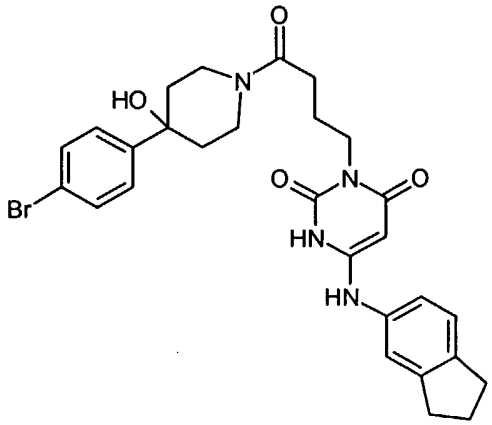
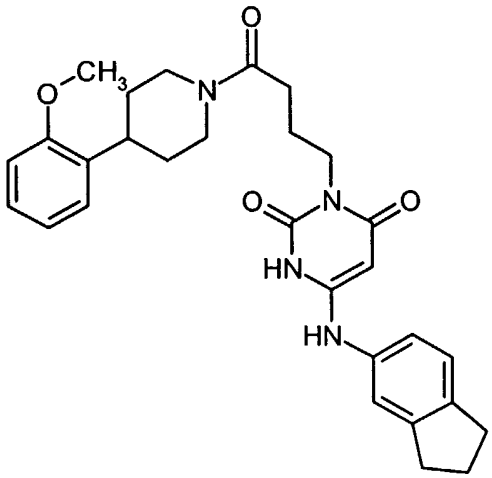
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
88		LCMS (Methode 2): Rt = 3.53 min MS (ESIpos): m/z = 504 (M+H)
89		LCMS (Methode 2): Rt = 3.97 min MS (ESIpos): m/z = 500 (M+H)
90		LCMS (Methode 2): Rt = 3.93 min MS (ESIpos): m/z = 500 (M+H)
91		LCMS (Methode 2): Rt = 3.45 min MS (ESIpos): m/z = 484 (M+H)
92		LCMS (Methode 2): Rt = 4.21 min MS (ESIpos): m/z = 516 (M+H)

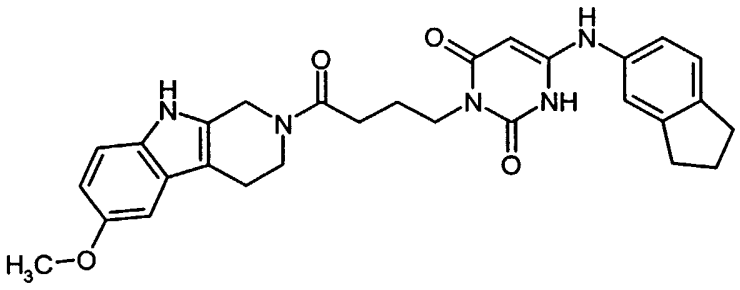
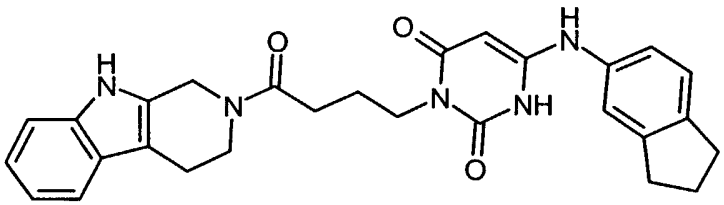
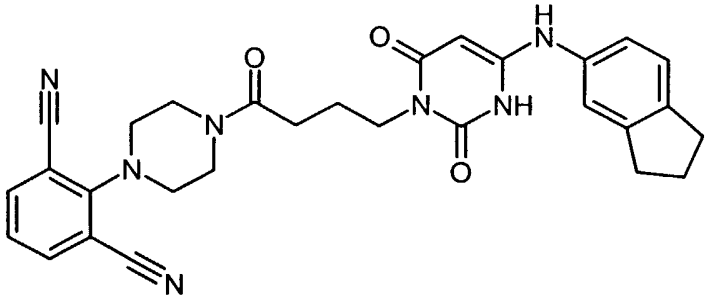
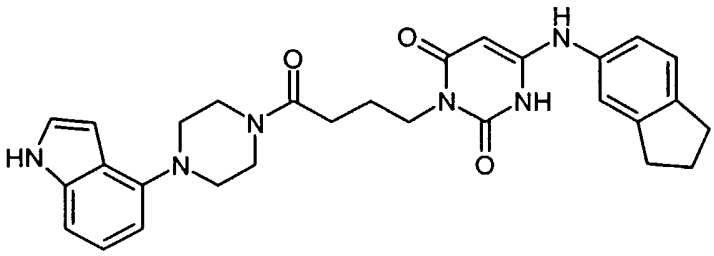
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
93		LCMS (Methode 2): Rt = 2.69 min MS (ESIpos): m/z = 497 (M+H)
94		LCMS (Methode 2): Rt = 3.49 min MS (ESIpos): m/z = 512 (M+H)
95		LCMS (Methode 2): Rt = 2.75 min MS (ESIpos): m/z = 477 (M+H)
96		LCMS (Methode 2): Rt = 2.91 min MS (ESIpos): m/z = 554 (M+H)
97		LCMS (Methode 2): Rt = 4.03 min MS (ESIpos): m/z = 521 (M+H)

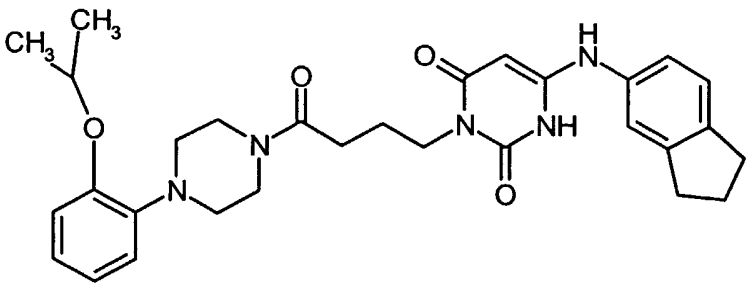
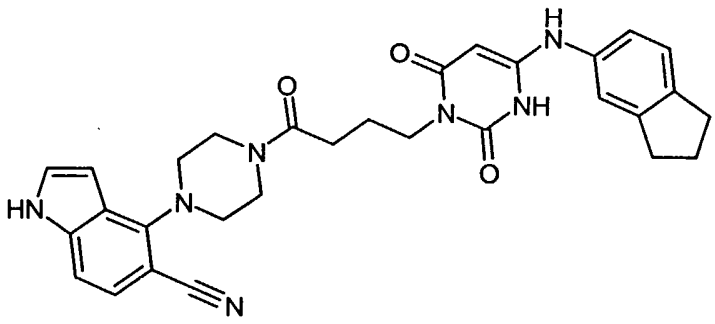
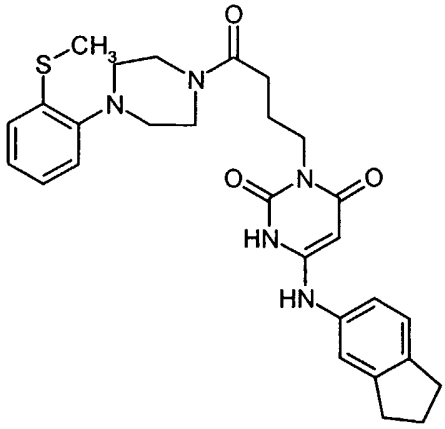
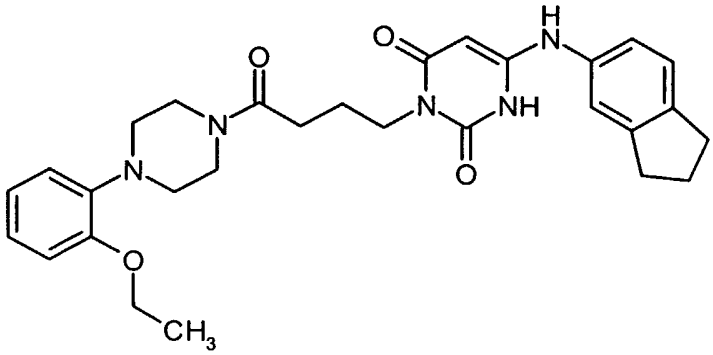
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
98		LCMS (Methode 1): Rt = 1.87 min MS (ESIpos): m/z = 494 (M+H)
99		LCMS (Methode 1): Rt = 1.75 min MS (ESIpos): m/z = 492 (M+H)
100		LCMS (Methode 1): Rt = 2.78 min MS (ESIpos): m/z = 552 (M+H)
101		LCMS (Methode 1): Rt = 2.52 min MS (ESIpos): m/z = 501 (M+H)

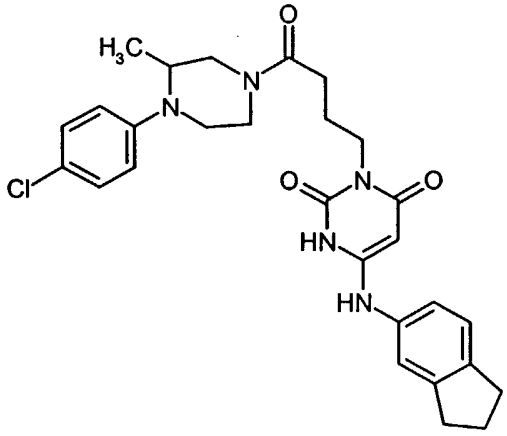
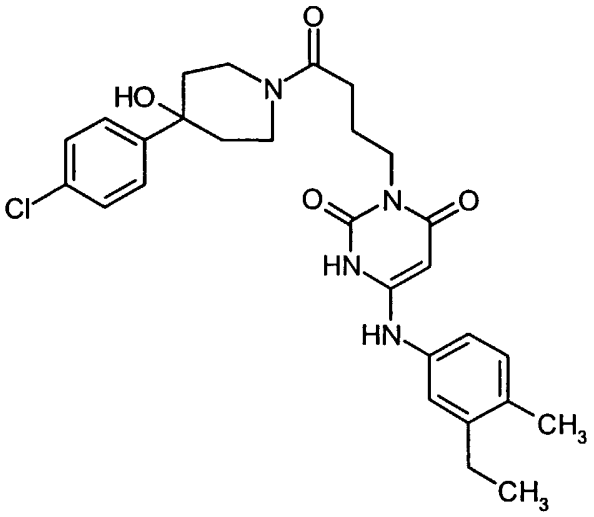
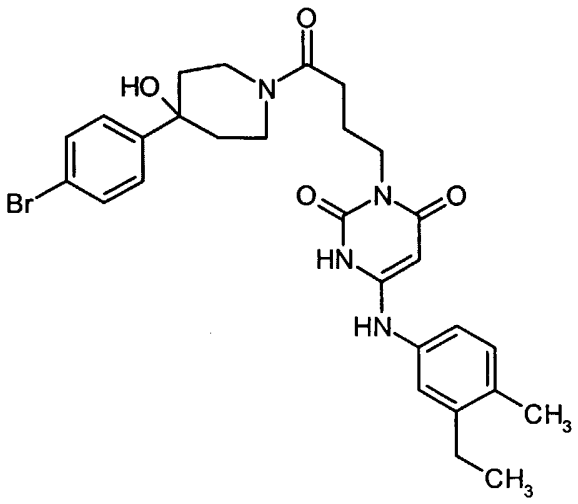
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
102		LCMS (Methode 1): Rt = 2.24 min MS (ESIpos): m/z = 536 (M+H)
103		LCMS (Methode 1): Rt = 2.25 min MS (ESIpos): m/z = 506 (M+H)
104		LCMS (Methode 3): Rt = 3.98 min MS (ESIpos): m/z = 506 (M+H)
105		LCMS (Methode 3): Rt = 3.87 min MS (ESIpos): m/z = 494 (M+H)

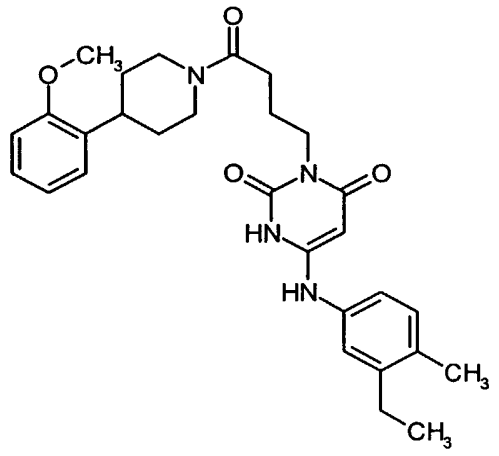
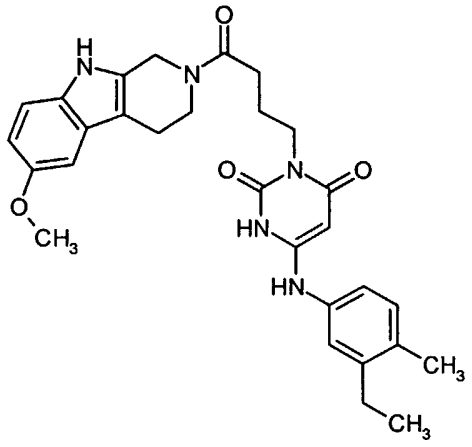
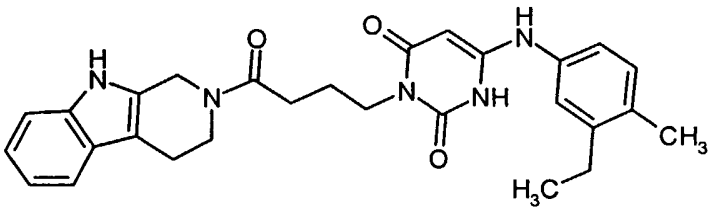
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
106		LCMS (Methode 3): Rt = 3.97 min MS (ESIpos): m/z = 506 (M+H)
107		LCMS (Methode 3): Rt = 3.89 min MS (ESIpos): m/z = 504 (M+H)
108		LCMS (Methode 3): Rt = 4.11 min MS (ESIpos): m/z = 522 (M+H)
109		LCMS (Methode 3): Rt = 4.03 min MS (ESIpos): m/z = 520 (M+H)

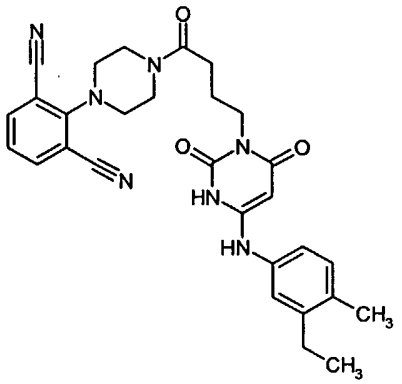
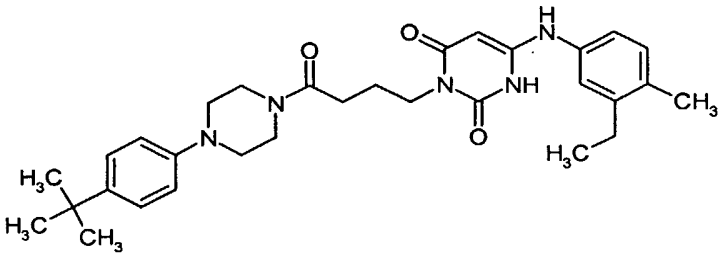
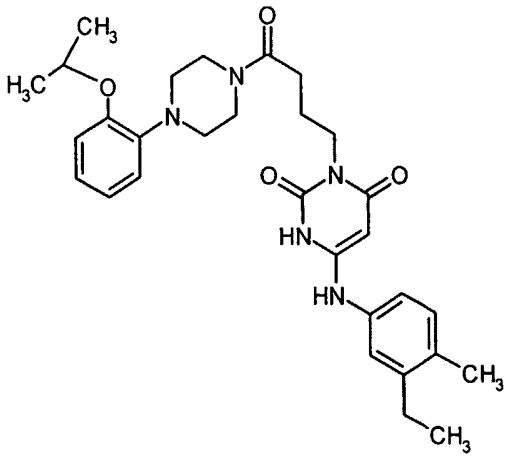
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
110		LCMS (Methode 3): Rt = 3.77 min MS (ESIpos): m/z = 523 (M+H)
111		LCMS (Methode 3): Rt = 3.81 min MS (ESIpos): m/z = 567 (M+H)
112		LCMS (Methode 3): Rt = 4.09 min MS (ESIpos): m/z = 503 (M+H)

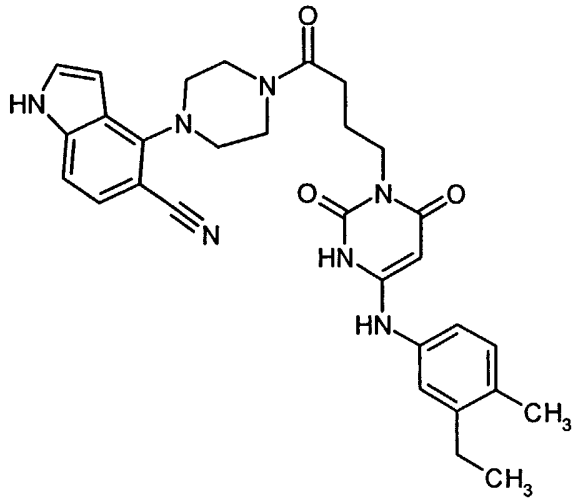
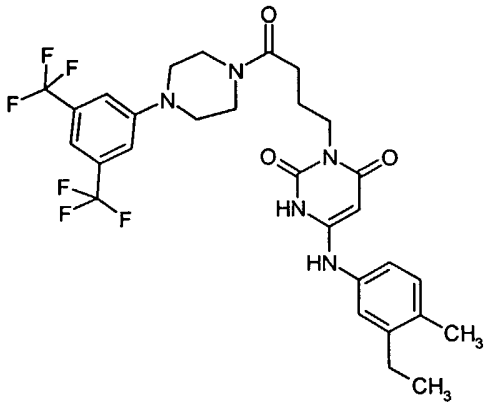
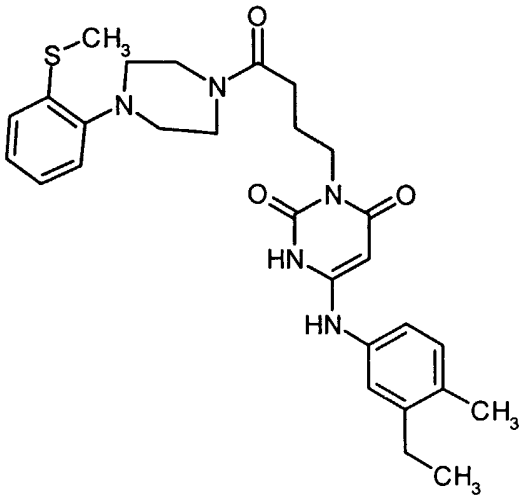
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
113		LCMS (Methode 3): Rt = 3.81 min MS (ESIpos): m/z = 514 (M+H)
114		LCMS (Methode 3): Rt = 3.89 min MS (ESIpos): m/z = 484 (M+H)
115		LCMS (Methode 3): Rt = 3.73 min MS (ESIpos): m/z = 524 (M+H)
116		LCMS (Methode 4): Rt = 3.22 min MS (ESIpos): m/z = 513 (M+H)

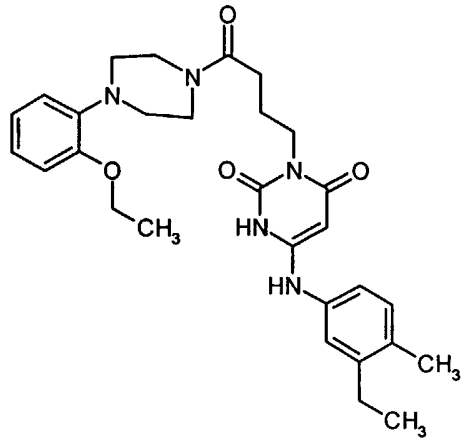
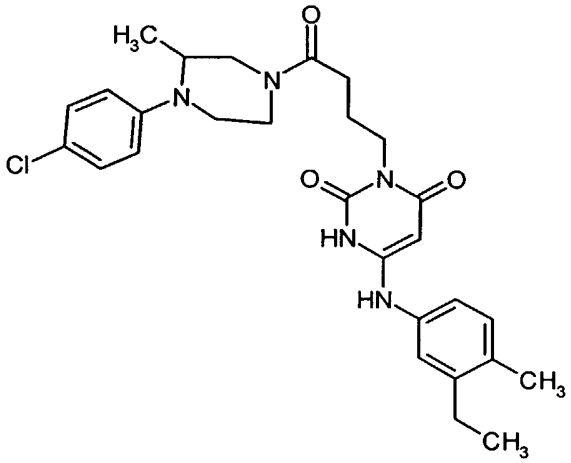
Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
117		LCMS (Methode 3): Rt = 4.05 min MS (ESIpos): m/z = 532 (M+H)
118		LCMS (Methode 4): Rt = 3.41 min MS (ESIpos): m/z = 538 (M+H)
119		LCMS (Methode 4): Rt = 3.69 min MS (ESIpos): m/z = 520 (M+H)
120		LCMS (Methode 4): Rt = 3.47 min MS (ESIpos): m/z = 518 (M+H)

Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
121		LCMS (Methode 4): Rt = 3.88 min MS (ESIpos): m/z = 522 (M+H)
122		LCMS (Methode 3): Rt = 3.86 min MS (ESIpos): m/z = 525 (M+H)
123		LCMS (Methode 3): Rt = 3.89 min MS (ESIpos): m/z = 569 (M+H)

Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
124		LCMS (Methode 3): Rt = 4.18 min MS (ESIpos): m/z = 505 (M+H)
125		LCMS (Methode 3): Rt = 3.85 min MS (ESIpos): m/z = 516 (M+H)
126		LCMS (Methode 3): Rt = 3.98 min MS (ESIpos): m/z = 486 (M+H)

Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
127		LCMS (Methode 3): Rt = 3.77 min MS (ESIpos): m/z = 526 (M+H)
128		LCMS (Methode 3): Rt = 4.49 min MS (ESIpos): m/z = 532 (M+H)
129		LCMS (Methode 3): Rt = 4.13 min MS (ESIpos): m/z = 534 (M+H)

Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
130		LCMS (Methode 4): Rt = 3.50 min MS (ESIpos): m/z = 540 (M+H)
131		LCMS (Methode 4): Rt = 4.07 min MS (ESIpos): m/z = 612 (M+H)
132		LCMS (Methode 4): Rt = 3.82 min MS (ESIpos): m/z = 522 (M+H)

Beispiel	MOLSTRUKTUR	Analytische Daten
133		LCMS (Methode 4): Rt = 3.49 min MS (ESIpos): m/z = 520 (M+H)
134		LCMS (Methode 4): Rt = 3.81 min MS (ESIpos): m/z = 524 (M+H)

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Substanzen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Pesskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

Intravenös applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

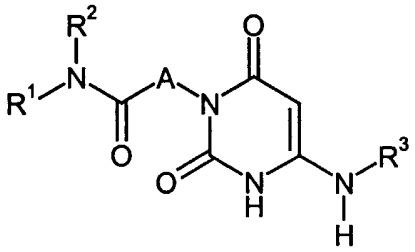
1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

Herstellung:

Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0,22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördelkappen verschlossen.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden,

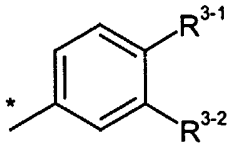
wobei dieser Heterocyclus gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_6-Cycloalkyl, -$(CH_2)_p$-C_6-C_{10}-Aryl, -$(CH_2)_n$-Heteroaryl, -$(CH_2)_m$-Heterocyclyl, 1,2-(Methylendioxy)-benzol, Oxo, Formyl, C_1-C_6-Alkylcarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, Phenylamino, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, Aminosulfonyl, C_1-C_6-Alkylaminosulfonyl, C_1-C_6-Dialkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Dicycloalkylaminosulfonyl, C_6-C_{10}-Arylaminosulfonyl, Heteroarylaminosulfonyl, -$CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ und -$NR^{1-1}R^{1-2}$,

worin p, n und m gleich oder verschieden sind und 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeuten,

worin C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_6-Cycloalkyl, Phenylamino, -$(CH_2)_p$-C_6-C_{10}-Aryl, -$(CH_2)_m$-Heterocyclyl und -$(CH_2)_n$-Heteroaryl ihrerseits substituiert sein können mit 1 bis 4 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, Hydroxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, C_1-C_6-Alkylcarbonylamino, Oxo, Cyano, Nitro, Heterocyclyl, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Thioalkyl,

und worin R^{1-1} und R^{1-2} gleich oder identisch sind und aus der Gruppe ausgewählt werden bestehend aus Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, -OCH_2CH_2OH, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkylcarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, C_3-C_8-Cycloalkylcarbonyl, C_6-C_{10}-Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylsulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylsulfonyl, C_6-C_{10}-Arylsulfonyl und Heteroarylsulfonyl,

R^3 ein Substituent der folgenden Formel



worin

R^{3-1} und R^{3-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, C_2-C_6-Alkinyl, C_3-C_6-Cycloalkyl und Halogen, oder

R^{3-1} und R^{3-2} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_3-C_6-Cycloalkyl- oder Heterocyclyl-

Ring, der gegebenenfalls mit bis zu 3 Halogen substituiert sein kann,

A ist eine C_1-C_6-Alkandiylkette, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält und in der gegebenenfalls ein Kohlenstoffatom durch ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom ersetzt ist, wobei sich sowohl zwischen dem Heteroatom in A und dem Stickstoffatom im Uracilring mindestens 2 Kohlenstoffatome befinden müssen, und wobei sich dem Heteroatom in A und dem Carbonylkohlenstoffatom, welches zu A benachbart ist, mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss,

und die gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, C_1-C_6-Acylamino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy substituiert ist,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Hydrate.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin

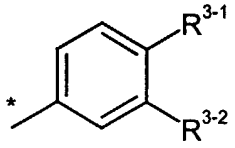
R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an dass sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

wobei dieser Heterocyclus gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Nitro, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_6-Cycloalkyl, $-(CH_2)_p$-C_6-Aryl, $-(CH_2)_n$-Heteroaryl, $-(CH_2)_m$-Heterocyclyl, 1,2-(Methylendioxy)-benzol, Oxo, Formyl, Methylcarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Phenylamino, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl und $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$

worin p, n und m gleich oder verschieden sind und 0, 1 oder 2 bedeuten,

worin C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_6-Cycloalkyl, Phenylamino, $-(CH_2)_p$-C_6-C_{10}-Aryl, $-(CH_2)_m$-Heterocyclyl und $-(CH_2)_n$-Heteroaryl ihrerseits substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, Hydroxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Amino, Dimethylamino, Oxo, Cyano, Nitro, Heterocyclyl, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Thioalkyl,

R^3 ein Substituent der folgenden Formel



worin

R^{3-1} und R^{3-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, Fluor und Chlor, oder

R^{3-1} und R^{3-2} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_3-C_6-Cycloalkyl- oder 3- bis 6-gliedrigen Heterocyclyl-Ring, der gegebenenfalls mit bis zu 3 Fluor oder Chlor substituiert sein kann,

A ist eine C_1-C_4-Alkandiylkette,

die gegebenenfalls mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor und Amino substituiert ist,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Hydrate.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, worin

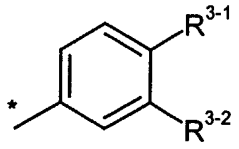
R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an dass sie gebunden sind, einen Pyrrolidin- Piperidin-, Piperazin- oder Thiomorpholinring bilden,

wobei dieser Pyrrolidin- Piperidin-, Piperazin- oder Thiomorpholinring gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Nitro, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, $-(CH_2)_p$-Phenyl, 6-, 9- oder 10-gliedriges Stickstoff-$(CH_2)_n$-Heteroaryl, 5- oder 6-gliedriges $-(CH_2)_m$- Heterocyclyl, 1,2-(Methylendioxy)-benzol, Oxo, Formyl, Methylcarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Phenylamino, Aminocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl und $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$

worin p, n und m gleich oder verschieden sind und 0, 1 oder 2 bedeuten,

worin Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Phenylamino, $-(CH_2)_p$-Phenyl, 6-, 9- oder 10-gliedriges Stickstoff-$(CH_2)_n$-Heteroaryl und 5- oder 6-gliedriges $-(CH_2)_m$- Heterocyclyl ihrerseits substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Isopropyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, Dimethylamino, Oxo, Cyano, Nitro, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl und Thiomethyl,

R^3 ein Substituent der folgenden Formel



worin

R^{3-1} und R^{3-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Fluor und Chlor, oder

R^{3-1} und R^{3-2} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopentylring,

A ist eine C_1-C_4-Alkandiylkette,

die gegebenenfalls mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor und Amino substituiert ist,

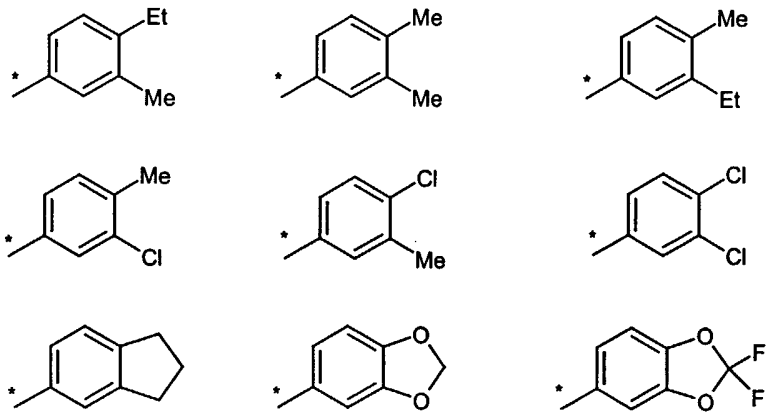
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Hydrate.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 bis 3, worin

R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an dass sie gebunden sind, einen Piperidin- oder Piperazinring bilden, wobei dieser Piperidin- oder Piperazinring gegebenenfalls wie in Anspruch 1 angeführt substituiert sein kann.

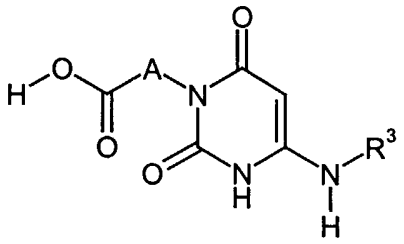
5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin

R^3 ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus:



6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin A gleich Propan-1,3-diyl oder Butan-1,4-diyl ist.

7. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



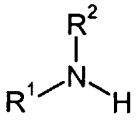
(II)

worin

A und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

und die Carbonsäure gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegt,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



(III)

worin

R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder Exzipienten.

10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen.

11. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe bakterieller Erkrankungen.

12. Verfahren zur Bekämpfung bakterieller Erkrankungen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antibakteriell wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/06325

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D239/54 C07D401/12 C07D403/06 C07D401/06 C07D487/04
C07D405/12 C07D401/14 C07D471/10 C07D487/14 C07D471/04
C07D403/12 A61K31/505

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 20556 A (BARNES MARJORIE H ;BROWN NEAL C (US); WRIGHT GEORGE E (US); UNIV M) 13 April 2000 (2000-04-13) cited in the application page 2, line 20 - line 22 Seite 36; Reaktion A Seiete 38; Reaktion E page 59 -page 68; claims ---	1-12
A	WO 01 29010 A (ALI AMJAD ;GRAHAM DONALD W (US); MERCK & CO INC (US); TAYLOR GAYLE) 26 April 2001 (2001-04-26) cited in the application page 1, line 22 - line 30 page 30-31; claim 1 ---	1-12

-/--

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

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 August 2002	02/09/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/06325

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 71523 A (BROWN NEAL C ;WRIGHT GEORGE E (US); ZHI CHENGXIN (US); UNIV MASSAC) 30 November 2000 (2000-11-30) cited in the application page 1, line 30 page 34; claim 1 ---	1-12
A	US 5 516 905 A (BROWN NEAL C ET AL) 14 May 1996 (1996-05-14) cited in the application column 2, line 3 - line 5 Spalte 2, Uracilderivate ---	1-12
E	DE 100 64 778 A (BAYER AG) 27 June 2002 (2002-06-27) page 2, line 10 - line 11 page 9 -page 14; examples page 14 -page 15; claim 1 -----	1-12

International application No.
EP02/06325

Continuation of I.1

Although Claim 12 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

Continuation of I.1

PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by therapy.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/06325

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0020556 A	13-04-2000	US 6417180 B1	09-07-2002
		AU 2343300 A	26-04-2000
		EP 1121130 A2	08-08-2001
		WO 0020556 A2	13-04-2000
WO 0129010 A	26-04-2001	AU 2247701 A	30-04-2001
		WO 0129010 A1	26-04-2001
WO 0071523 A	30-11-2000	AU 5043100 A	12-12-2000
		EP 1185517 A1	13-03-2002
		WO 0071523 A1	30-11-2000
US 5516905 A	14-05-1996	AT 196735 T	15-10-2000
		AU 703511 B2	25-03-1999
		AU 3418595 A	22-03-1996
		AU 3578299 A	09-09-1999
		CA 2198739 A1	07-03-1996
		DE 69519031 D1	09-11-2000
		DE 69519031 T2	17-05-2001
		EP 0772439 A1	14-05-1997
		ES 2151608 T3	01-01-2001
		JP 10509134 T	08-09-1998
		WO 9606614 A1	07-03-1996
DE 10064778 A	27-06-2002	DE 10064778 A1	27-06-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06325

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D239/54 C07D401/12 C07D403/06 C07D401/06 C07D487/04
C07D405/12 C07D401/14 C07D471/10 C07D487/14 C07D471/04
C07D403/12 A61K31/505

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 20556 A (BARNES MARJORIE H ;BROWN NEAL C (US); WRIGHT GEORGE E (US); UNIV M) 13. April 2000 (2000-04-13) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 20 - Zeile 22 Seite 36; Reaktion A Seiete 38; Reaktion E Seite 59 -Seite 68; Ansprüche ---	1-12
A	WO 01 29010 A (ALI AMJAD ;GRAHAM DONALD W (US); MERCK & CO INC (US); TAYLOR GAYLE) 26. April 2001 (2001-04-26) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 22 - Zeile 30 Seite 30-31; Anspruch 1 ---	1-12

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
19. August 2002	02/09/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Cortés, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06325

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 71523 A (BROWN NEAL C ;WRIGHT GEORGE E (US); ZHI CHENGXIN (US); UNIV MASSAC) 30. November 2000 (2000-11-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 30 Seite 34; Anspruch 1 ---	1-12
A	US 5 516 905 A (BROWN NEAL C ET AL) 14. Mai 1996 (1996-05-14) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 3 - Zeile 5 Spalte 2, Uracilderivate ---	1-12
E	DE 100 64 778 A (BAYER AG) 27. Juni 2002 (2002-06-27) Seite 2, Zeile 10 - Zeile 11 Seite 9 -Seite 14; Beispiele Seite 14 -Seite 15; Anspruch 1 -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06325

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

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

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

siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

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

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

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

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

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

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

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

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

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

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

[ ] Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN **PCT/ISA/** 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl Anspruch 12 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld I.1

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06325

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0020556	A	13-04-2000	US	6417180 B1	09-07-2002
			AU	2343300 A	26-04-2000
			EP	1121130 A2	08-08-2001
			WO	0020556 A2	13-04-2000
WO 0129010	A	26-04-2001	AU	2247701 A	30-04-2001
			WO	0129010 A1	26-04-2001
WO 0071523	A	30-11-2000	AU	5043100 A	12-12-2000
			EP	1185517 A1	13-03-2002
			WO	0071523 A1	30-11-2000
US 5516905	A	14-05-1996	AT	196735 T	15-10-2000
			AU	703511 B2	25-03-1999
			AU	3418595 A	22-03-1996
			AU	3578299 A	09-09-1999
			CA	2198739 A1	07-03-1996
			DE	69519031 D1	09-11-2000
			DE	69519031 T2	17-05-2001
			EP	0772439 A1	14-05-1997
			ES	2151608 T3	01-01-2001
			JP	10509134 T	08-09-1998
			WO	9606614 A1	07-03-1996
DE 10064778	A	27-06-2002	DE	10064778 A1	27-06-2002