



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 30 463 T2 2008.06.05**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 303 496 B1

(51) Int Cl.⁸: **C07D 239/48 (2006.01)**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 30 463.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB01/03084**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 947 671.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/004429**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.07.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **17.01.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **23.04.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **12.09.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.06.2008**

(30) Unionspriorität:

0016877 11.07.2000 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(72) Erfinder:

THOMAS, Andrew Peter, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB; NEWCOMBE, Nicholas John, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB; HEATON, David William, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB

(54) Bezeichnung: **PYRIMIDIN-DERIVATE**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrimidinderivate oder pharmazeutisch annehmbare Salze oder in vivo hydrolysierbare Ester davon, die zellzyklusinhibierende Wirkung haben und daher aufgrund ihrer Antizellproliferationswirkung (wie Antikrebswirkung) von Wert sind und sich deshalb für Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers eignen. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung dieser Pyrimidinderivate, pharmazeutische Zusammensetzungen, die sie enthalten, und ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten zur Verwendung bei der Erzielung einer Antizellproliferationswirkung bei einem Warmblüter wie dem Menschen.

[0002] Im Zellzyklus spielt eine als Cycline bezeichnete Gruppe intrazellulärer Proteine eine zentrale Rolle. Die Synthese und der Abbau von Cyclinen wird streng kontrolliert, so daß ihr Expressionsniveau während des Zellzyklus schwankt. Cycline binden an cyclinabhängige Serin-/Threoninkinasen (CDKs), und diese Assoziation ist für CDK-Aktivität (wie CDK1-, CDK2-, CDK4- und/oder CDK6-Aktivität) in der Zelle entscheidend. Wenn gleich noch schlecht verstanden ist, wie diese Faktoren zur Regulation der CDK-Aktivität zusammenwirken, bestimmt das Verhältnis der beiden, ob die Zelle den Zellzyklus durchläuft oder nicht.

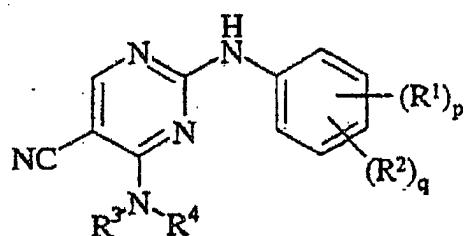
[0003] Bei der kürzlichen Konvergenz der Onkogen- und Tumorsuppressorgen-Forschung wurde die Regulation des Eintritts in den Zellzyklus als Schlüsselkontrollpunkt der Mitogenese in Tumoren identifiziert. Außerdem scheinen CDKs downstream von einer Reihe von Onkogen-Signalpfaden aufzutreten. Bei der Disregulation der CDK-Aktivität durch Hochregulieren von Cyclinen und/oder Deletion endogener Inhibitoren scheint es sich um eine wichtige Achse zwischen mitogenen Signalpfaden und der Proliferation von Tumorzellen zu handeln.

[0004] Demgemäß wurde festgestellt, daß Inhibitoren von Zellzykluskinasen, insbesondere Inhibitoren von CDK2, CDK4 und/oder CDK6 (die in der S-Phase, der G1-S-Phase bzw. der G1-S-Phase operieren), als selektive Inhibitoren der Zellproliferation, wie z.B. des Wachstums von Säugetier-Krebszellen, von Wert sein sollten.

[0005] Im Rahmen des Standes der Technik offenbart die WO 00/39101 eine Klasse von Pyrimidinverbindungen, die zur Verwendung als Antikrebsmittel geeignet sein sollen.

[0006] Die vorliegende Erfindung beruht auf der Entdeckung, daß bestimmte Pyrimidinverbindungen überraschenderweise die Wirkungen von Zellzykluskinasen mit Selektivität für CDK2, CDK4 und CDK6 inhibieren und somit Antizellproliferationseigenschaften haben. Es wird erwartet, daß solche Eigenschaften bei der Behandlung von mit aberranten Zellzyklen und aberranter Zellproliferation assoziierten Krankheitszuständen wie Krebs (solide Tumore und Leukämien), fibroproliferativen und differentiativen Erkrankungen, Psoriasis, rheumatoide Arthritis, Kaposi-Sarkom, Hämagiom, akuten und chronischen Nephropathien, Atherom, Atherosklerose, arterieller Restenose, Autoimmunerkrankungen, akuter und chronischer Entzündung, Knochenkrankheiten und Augenkrankheiten mit Netzhautgefäßproliferation von Nutzen sein sollten.

[0007] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß eine Verbindung der Formel (I):



(I)

worin:

R¹ für Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₂₋₆-Alkinyl steht;

p für 0-4 steht; wobei die Werte von R¹ gleich oder verschieden sein können;

R² für Sulfamoyl oder eine Gruppe B-E- steht;

q für 0-2 steht; wobei die Werte von R² gleich oder verschieden sein können und p + q = 1-5;

R³ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl steht; wobei R³ gegebenenfalls an

Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann;

R⁴ für C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heterocyclyl steht; wobei R⁴ gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann und in dem Fall, daß das Heterocyclyl eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter Z ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

oder R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen M substituierten heterocyclischen Ring bilden; wobei und in dem Fall, daß der heterocyclische Ring eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter Q ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

B unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, Phenyl, einer heterocyclischen Gruppe, Phenyl-C₁₋₆-alkyl oder (heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl ausgewählt ist; wobei B gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen D substituiert sein kann und in dem Fall, daß die heterocyclische Gruppe eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter G ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

E für -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_r-, -SO₂N(R^a)- oder -N(R^a)SO₂- steht; wobei R^a für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen D substituiertes C₁₋₆-Alkyl steht und r für 1-2 steht;

D unabhängig voneinander unter Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkanoyl, C₁₋₆-Alkanoyloxy, N-(C₁₋₆-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkanoylamino, N-(C₁₋₆-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₆-Alkyl)sulfamoyl und N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂sulfamoyl ausgewählt ist; wobei D gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen V substituiert sein kann;

M unabhängig voneinander unter Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkanoyl, C₁₋₆-Alkanoyloxy, N-(C₁₋₆-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkanoylamino, N-(C₁₋₆-Alkyl)-carbamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₆-Alkyl)sulfamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂sulfamoyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl oder einer heterocyclischen Gruppe ausgewählt ist; wobei M gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen P substituiert sein kann und in dem Fall, daß die heterocyclische Gruppe eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter T ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

P, X und V unabhängig voneinander unter Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, Trifluormethyl, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Acetyl, Acetoxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Acetylarnino, N-Methylcarbamoyl, N-Ethylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, N,N-Diethylcarbamoyl, N-Methyl-N-ethylcarbamoyl, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Mesyl, Ethylsulfonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, N-Methylsulfamoyl, N-Ethylsulfamoyl, N,N-Dimethylsulfamoyl, N,N-Diethylsulfamoyl oder N-Methyl-N-ethylsulfamoyl ausgewählt sind und

G, Q, T und Z unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkanoyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-(C₁₋₄-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₄-Alkyl)carbamoyl, Benzyl, Benzyloxycarbonyl, Benzoyl und Phenylsulfonyl ausgewählt sind, wobei G, Q und T unabhängig voneinander gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen X substituiert sein können;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon.

[0008] In der vorliegenden Beschreibung schließt der Begriff „Alkyl“ sowohl geradkettige als auch verzweigte kettige Alkylgruppen ein, jedoch ist bei Bezugnahme auf einzelne Alkylgruppen wie „Propyl“ ausschließlich die geradkettige Variante gemeint. So schließt beispielsweise „C₁₋₆-Alkyl“ C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₃-Alkyl, Propyl, Isopropyl und t-Butyl ein. Bei Bezugnahme auf einzelne Alkylgruppen wie „Propyl“ ist jedoch ausschließlich die geradkettige Variante gemeint, und nur bei Bezugnahmen auf individuelle verzweigte Alkylgruppen wie „Isopropyl“ ist ausschließlich die verzweigte Form gemeint. Eine analoge Konvention gilt für andere Reste; so schließt beispielsweise „Phenyl-C₁₋₆-alkyl“ Phenyl-C₁₋₄-alkyl, Benzyl, 1-Phenylethyl und 2-Phenylethyl ein. Der Begriff „Halogen“ bezieht sich auf Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0009] Wo gegebenenfalls vorhandene Substituenten aus „einer oder mehreren“ Gruppen ausgewählt sind, versteht es sich, daß diese Definition die Auswahl aller Substituenten aus einer der angegebenen Gruppen und die Auswahl der Substituenten aus zwei oder mehr der angegebenen Gruppen einschließt.

[0010] Bei einer „heterocyclischen Gruppe“ handelt es sich um einen gesättigten, teilweise gesättigten oder ungesättigten, mono- oder bicyclischen Ring mit 4-12 Atomen, von denen mindestens eines unter Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff ausgewählt ist, wobei der Ring, sofern nicht anders vermerkt, über Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden sein kann, eine -CH₂-Gruppe gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt sein kann, ein

Ringstickstoffatom gegebenenfalls eine C₁₋₆-Alkylgruppe tragen und eine quartäre Verbindung bilden kann oder ein Stickstoffatom und/oder ein Schwefelatom gegebenenfalls unter Bildung des N-Oxids bzw. der 5-Oxide oxidiert sein kann. Beispiele und geeignete Werte für den Begriff „heterocyclische Gruppe“ sind Morpholino, Piperidyl, Pyridyl, Pyranyl, Pyrrolyl, Isothiazolyl, Indolyl, Chinolyl, Thienyl, 1,3-Benzodioxolyl, Thiadiazolyl, Piperazinyl, Thiazolidinyl, Pyrrolidinyl, Thiomorpholino, Pyrrolinyl, Homopiperazinyl, 3,5-Dioxapiperidinyl, Tetrahydropyranl, Imidazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Isoxazolyl, N-Methylpyrrolyl, 4-Pyridon, 1-Isocholinol, 2-Pyrrolidon, 4-Thiazolidon, Pyridin-N-oxid und Chinolin-N-oxid. Vorzugsweise handelt es sich bei einer „heterocyclischen Gruppe“ um einen gesättigten, teilweise gesättigten oder ungesättigten, mono- oder bicyclischen Ring mit 5 oder 6 Atomen, von denen mindestens eines unter Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff ausgewählt ist, wobei der Ring, sofern nicht anders vermerkt, über Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden sein kann, eine -CH₂-Gruppe gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt sein kann, und ein Ringschwefelatom gegebenenfalls unter Bildung der 5-Oxide oxidiert sein kann. Gemäß einem anderen Aspekt handelt es sich bei einer „heterocyclischen Gruppe“ vorzugsweise um einen gesättigten, teilweise gesättigten oder ungesättigten, monocyclischen Ring mit 5 oder 6 Atomen, von denen mindestens eines unter Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff ausgewählt ist, wobei der Ring, sofern nicht anders vermerkt, über Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden sein kann, eine -CH₂-Gruppe gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt sein kann und ein Ringstickstoffatom gegebenenfalls unter Bildung der S-Oxide oxidiert sein kann. Besonders bevorzugt handelt es sich bei einer „heterocyclischen Gruppe“ um Tetrahydrofuryl, Pyridyl, Pyrrolidinonyl, Morpholino, Imidazolyl, Piperidinyl oder Pyrrolidinyl. Insbesondere handelt es sich bei einer „heterocyclischen Gruppe“ um Tetrahydrofuryl oder Morpholino. Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung handelt es sich bei einer „heterocyclischen Gruppe“ insbesondere um Morpholino, Tetrahydrofuryl, Piperidinyl, Pyridyl, Imidazolyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Triazolyl, Dioxanyl und Diolanyl.

[0011] Wo „R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden“, handelt es sich bei dem „heterocyclischen Ring“ um einen gesättigten, teilweise gesättigten oder vollständig ungesättigten, mono- oder bicyclischen Ring mit 4-12 Atomen, von denen eines das Stickstoffatom ist, an das R³ und R⁴ gebunden sind, und die anderen Atome entweder alle Kohlenstoffatome sind oder Kohlenstoffatome und 1 bis 3 unter Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff ausgewählte Heteroatome sind, wobei eine -CH₂-Gruppe gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt sein kann, ein Ringstickstoffatom gegebenenfalls eine C₁₋₆-Alkylgruppe tragen und eine Quartärverbindung bilden kann oder ein Ringstickstoff- und/oder ein Ringschwefelatom gegebenenfalls unter Bildung eines N- und/oder S-Oxids oxidiert sein können. Es versteht sich, daß dort, wo R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen „heterocyclischen Ring“ bilden, dieses Stickstoffatom nicht quartäriert ist, d.h. eine neutrale Verbindung gebildet wird. Beispiele und geeignete Werte für den Begriff „heterocyclische Gruppe“ sind Azetidinyl, Morpholino, Piperidyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Thiomorpholino, Pyrrolinyl, Homopiperazinyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyrazolinyl, Imidanzolyl, Imidazolinyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl und Triazolyl. Vorzugsweise handelt es sich bei der „heterocyclischen Gruppe“ um Morpholino. Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung handelt es sich bei einer „heterocyclischen Gruppe“ vorzugsweise um Morpholino, Piperidino, Pyrrolidin-1-yl oder Piperazin-1-yl.

[0012] Bei einem „Heterocyclyl“ handelt es sich um einen gesättigten mono- oder bicyclischen Ring mit 4-12 Atomen, von denen mindestens eines unter Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt ist, wobei der Ring, sofern nicht anders vermerkt, über Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden sein kann, eine -CH₂-Gruppe gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt sein kann und ein Ringschwefelatom gegebenenfalls unter Bildung des S-Oxids bzw. der S-Oxide oxidiert sein kann. Beispiele für den Begriff „Heterocyclyl“ sind Morpholinyl, Piperidyl, Piperazinyl, Thiazolidinyl, Pyrrolidinyl, Thiomorpholinyl, 1,1-Dioxothiomorpholinyl, Homopiperazinyl, Tetrahydropyranl, 2-Pyrrolidon und 4-Thiazolidon. Gemäß einem Aspekt der Erfindung handelt es sich bei einem „Heterocyclyl“ um einen gesättigten, monocyclischen Ring mit 5 oder 6 Atomen, von denen mindestens eines unter Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff ausgewählt ist, wobei der Ring, sofern nicht anders vermerkt, über Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden sein kann, eine -CH₂-Gruppe gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt sein kann und ein Ringschwefelatom gegebenenfalls unter Bildung des S-Oxids bzw. der S-Oxide oxidiert sein kann. Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung handelt es sich bei einem „Heterocyclyl“ um Tetrahydrofuryl.

[0013] Ein Beispiel für „C₁₋₆-Alkanoyloxy“ ist Acetoxy. Beispiele für „C₁₋₆-Alkoxy carbonyl“ sind C₁₋₄-Alkoxy carbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n- und t-Butoxycarbonyl. Beispiele für „C₁₋₆-Alkoxy“ sind Methoxy, Ethoxy und Propoxy. Beispiele für „C₁₋₆-Alkanoyl amino“ sind Formamido, Acetamido und Propionylamino. Beispiele für „C₁₋₆-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht“ sind C₁₋₄-Alkylsulfonyl, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Mesyl und Ethylsulfonyl. Beispiele für „C₁₋₆-Alkyl-S(O)_r, wobei r für 1 bis 2 steht“ sind Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Mesyl und Ethylsulfonyl. Beispiele für „C₁₋₆-Alkanoyl“ sind C₁₋₄-Alkanoyl, Propionyl und Acetyl. Beispiele für „N-C₁₋₆-Alkylamino“ sind Methylamino und Ethylamino. Beispiele für „N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino“ sind

Di-N-methylamino, Di-(N-ethyl)amino und N-Ethyl-N-methylamino. Beispiele für „C₂₋₆-Alkenyl“ sind Vinyl, Allyl und 1-Propenyl. Beispiele für „C₂₋₆-Alkinyl“ sind Ethinyl, 1-Propinyl und 2-Propinyl. Beispiele für „N-(C₁₋₆-Alkyl)sulfamoyl“ sind N-(Methyl)sulfamoyl und N-(Ethyl)sulfamoyl. Beispiele für „N-(C₁₋₆-Alkyl)₂sulfamoyl“ sind N,N-(Dimethyl)sulfamoyl und N-(Methyl)-N-(ethyl)sulfamoyl. Beispiele für „N-(C₁₋₆-Alkyl)carbamoyl“ sind N-(C₁₋₄-Alkyl)carbamoyl, Methylaminocarbonyl und Ethylaminocarbonyl. Beispiele für „N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂carbamoyl“ sind N,N-(C₁₋₄-Alkyl)₂carbamoyl, Dimethylaminocarbonyl und Methylethylaminocarbonyl. Beispiele für „C₃₋₈-Cycloalkyl“ sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl und Cyclohexyl. Beispiele für „(heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl“ sind Pyridylmethyl, 3-Morpholinopropyl und 2-Pyrimid-2-ylethyl. Beispiele für „C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl“ sind Cyclopropylethyl, Cyclobutylmethyl, 2-Cyclopropylpropyl und Cyclohexylethyl.

[0014] Ein geeignetes pharmazeutisch annehmbares Salz einer erfindungsgemäßen Verbindung ist beispielsweise ein Säureadditionssalz einer erfindungsgemäßen Verbindung mit ausreichender Basizität, beispielsweise ein Säureadditionssalz mit beispielsweise einer anorganischen oder organischen Säure, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trifluoressigsäure, Citronensäure oder Maleinsäure. Ein geeignetes pharmazeutisch annehmbares Salz einer erfindungsgemäßen Verbindung mit ausreichender Acidität ist außerdem ein Alkalimetallsalz, beispielsweise ein Natrium- oder Kaliumsalz, ein Erdalkalimetallsalz, beispielsweise ein Calcium- oder Magnesiumsalz, ein Ammoniumsalz oder ein Salz mit einer organischen Base, die ein physiologisch annehmbares Kation liefert, beispielsweise ein Salz mit Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Piperidin, Morpholin oder Tris(2-hydroxyethyl)amin.

[0015] Die Verbindungen der Formel (I) können in Form eines Prodrug, das im menschlichen oder tierischen Körper zu einer Verbindung der Formel (I) abgebaut wird, verabreicht werden. Beispiele für Prodrugs sind in vivo hydrolysierbare Ester einer Verbindung der Formel (I).

[0016] Ein in vivo hydrolysierbarer Ester einer Verbindung der Formel (I) mit einer Carboxy- oder Hydroxylgruppe ist beispielsweise ein pharmazeutisch annehmbarer Ester, der im menschlichen oder tierischen Körper unter Bildung der zugrundeliegenden Säure bzw. des zugrundeliegenden Alkohols hydrolysiert wird. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Ester für Carboxy sind u.a. C₁₋₆-Alkoxymethylester, beispielsweise Methoxymethyl, C₁₋₆-Alkanoyloxymethylester, beispielsweise Pivaloyloxymethyl, Phthalidylester, C₃₋₈-Cycloalkoxycarbonyloxy-C₁₋₆-alkylester, beispielsweise 1-Cyclohexylcarbonyloxyethyl; 1,3-Dioxolen-2-onylmethylester, beispielsweise 5-Methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; und C₁₋₆-Alkoxy carbonyloxyethylester, beispielsweise 1-Methoxycarbonyloxyethyl, und können an jeder Carboxygruppe in den erfindungsgemäßen Verbindungen gebildet werden.

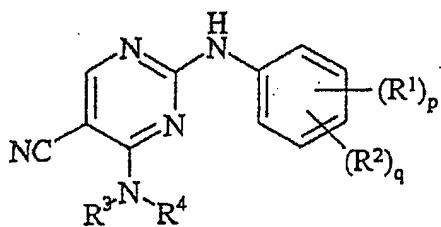
[0017] In vivo hydrolysierbare Ester einer Verbindung der Formel (I) mit einer Hydroxylgruppe sind u.a. anorganische Ester wie Phosphatester und α-Acyloxyalkylether und verwandte Verbindungen, die infolge der in-vivo-Hydrolyse des Esters unter Bildung der zugrundeliegenden Hydroxylgruppe abgebaut werden. Beispiele für α-Acyloxyalkylether sind Acetoxymethoxy und 2,2-Dimethylpropionyloxymethoxy. Als Auswahl für Gruppen für Hydroxyl, die in vivo hydrolysierbare Ester bilden, seien Alkanoyl, Benzoyl, Phenylacetyl und substituiertes Benzoyl und Phenylacetyl, Alkoxy carbonyl (zur Bildung von Alkylcarbonatestern), Dialkylcarbamoyl und N-(Dimethylaminoethyl)-N-alkylcarbamoyl (zur Bildung von Carbamaten), Dialkylaminoacetyl und Carboxyacetyl genannt. Beispiele für Substituenten an Benzoyl sind ausgehend von einem Ringstickstoffatom über eine Methylengruppe an die 3- oder 4-Stellung des Benzoylrings gebundenes Morpholino und Piperazin-1-yl.

[0018] Einige Verbindungen der Formel (I) können chirale Zentren und/oder geometrische isomere Zentren (E- und Z-Isomere) aufweisen, und es versteht sich, daß die Erfindung alle derartigen optischen Isomere, Diastereoisomere und geometrischen Isomere mit CDK-hemmender Wirkung umfaßt.

[0019] Die Erfindung betrifft alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) mit CDK-hemmender Wirkung.

[0020] Es versteht sich weiterhin, daß bestimmte Verbindungen der Formel (I) in solvatisierten sowie unsolvatisierten Formen wie beispielsweise hydratisierten Formen vorliegen können. Es versteht sich, daß die Erfindung alle derartigen solvatisierten Formen mit CDK-hemmender Wirkung umfaßt.

[0021] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit gemäß einem anderen Aspekt eine Verbindung der Formel (I):



(I)

worin:

R¹ für Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₂₋₆-Alkinyl steht;

p für 0-4 steht; wobei die Werte von R¹ gleich oder verschieden sein können;

R² für Sulfamoyl oder eine Gruppe B-E steht;

q für 0-2 steht; wobei die Werte von R² gleich oder verschieden sein können und p + q = 1-5;

R³ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl steht; wobei das C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann; und

R⁴ für C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₅-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl steht; wobei das C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann; oder R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen M substituierten heterocyclischen Ring bilden; wobei und in dem Fall, daß der heterocyclische Ring eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter Q ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

B unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, Phenyl, einer heterocyclischen Gruppe, Phenyl-C₁₋₆-alkyl oder (heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl ausgewählt ist; wobei das C₁₋₆-Alkyl, das C₂₋₆-Alkenyl, das C₂₋₆-Alkinyl, das C₃₋₈-Cycloalkyl, das C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, das Phenyl, die heterocyclische Gruppe, das Phenyl-C₁₋₆-alkyl oder das (heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen D substituiert ist und in dem Fall, daß die heterocyclische Gruppe eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter G ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

E für -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)-, -SO₂N(R^a)- oder -N(R^a)SO₂- steht; wobei R^a für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen D substituiertes C₁₋₆-Alkyl steht und r für 1-2 steht; D unabhängig voneinander unter Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkanoyl, C₁₋₆-Alkanoyloxy, N-(C₁₋₆-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkanoylamino, N-(C₁₋₆-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₆-Alkyl)sulfamoyl und N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂sulfamoyl ausgewählt ist; wobei D gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine unter V ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

M unabhängig voneinander unter Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkanoyl, C₁₋₆-Alkanoyloxy, N-(C₁₋₆-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkanoylamino, N-(C₁₋₆-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₆-Alkyl)sulfamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂sulfamoyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl oder einer heterocyclischen Gruppe ausgewählt ist; wobei M gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine unter P ausgewählte Gruppe substituiert sein kann und in dem Fall, daß die heterocyclische Gruppe eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter T ausgewählte Gruppe substituiert sein kann; und

P und V unabhängig voneinander unter Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, Trifluormethyl, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Acetyl, Acetoxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Acetylamino, N-Methylcarbamoyl, N-Ethylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, N,N-Diethylcarbamoyl, N-Methyl-N-ethylcarbamoyl, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Mesyl, Ethylsulfonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, N-Methylsulfamoyl, N-Ethylsulfamoyl, N,N-Dimethylsulfamoyl, N,N-Diethylsulfamoyl oder N-Methyl-N-ethylsulfamoyl ausgewählt sind;

G, Q, und T unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkanoyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-(C₁₋₄-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₄-Alkyl)carbamoyl, Benzyl, Benzyl oxycarbonyl, Benzoyl und Phenylsulfonyl ausgewählt sind;

und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon.

[0022] Bevorzugte Werte für R¹, R², R³, R⁴, p und q sind wie folgt. Diese Werte können gegebenenfalls mit allen Definitionen, Ansprüchen oder Ausführungsformen gemäß vor- oder nachstehender Definitionen verwendet werden.

[0023] Vorzugsweise steht R¹ für Halogen oder C₁₋₂-Alkyl.

[0024] Besonders bevorzugt steht R¹ für Fluor, Chlor oder Methyl.

[0025] Insbesondere steht R¹ für Fluor oder Chlor.

[0026] Vorzugsweise steht p für 0-2, wobei die Werte von R¹ gleich oder verschieden sein können.

[0027] Besonders bevorzugt steht p für 0 oder 1.

[0028] Gemäß einem Aspekt der Erfindung steht p vorzugsweise für 0.

[0029] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht p vorzugsweise für 1.

[0030] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung steht p vorzugsweise für 2, wobei die Werte von R¹ gleich oder verschieden sein können.

[0031] Vorzugsweise steht R¹ dann, wenn p für 1 steht, in meta-Stellung zur Aminogruppe im Anilin der Formel (I).

[0032] Vorzugsweise steht R² für Sulfamoyl oder eine Gruppe B-E-; worin B unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, Phenyl-C₁₋₆-alkyl oder (heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl ausgewählt ist; wobei das C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, Phenyl-C₁₋₆-alkyl oder (heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Gruppen D substituiert sind und in dem Fall, daß die heterocyclische Gruppe eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter G ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

E für -N(R^a)SO₂- steht; wobei R^a für Wasserstoff steht;

D unabhängig voneinander unter Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy oder N-(C₁₋₆-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino ausgewählt ist und

G für C₁₋₄-Alkyl steht.

[0033] Besonders bevorzugt steht R² für Sulfamoyl oder eine Gruppe B-E-; worin

B unter C₁₋₆-Alkyl oder (heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl ausgewählt ist; wobei das C₁₋₆-Alkyl oder (heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen D substituiert sind;

E für -N(R^a)SO₂- steht; wobei R^a für Wasserstoff steht;

D unabhängig voneinander unter Hydroxy oder N-(C₁₋₆-Alkyl)amino ausgewählt ist.

[0034] Insbesondere ist R² unter Sulfamoyl, N-(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)sulfamoyl, N-(3-(N-Isopropylamino)propyl)sulfamoyl oder N-(Tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulfamoyl ausgewählt.

[0035] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht R² vorzugsweise für Sulfamoyl oder eine Gruppe B-E-;

B ist unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl oder, (heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl ausgewählt; wobei B gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen D substituiert sein kann und für den Fall, daß die heterocyclische Gruppe eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter G ausgewählt Gruppe substituiert sein kann;

E für -S(O)_r oder -N(R^a)SO₂- steht; wobei R^a für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht und r für 2 steht;

D unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, N-(C₁₋₆-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkanoylamino und C₁₋₆-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, ausgewählt ist; wobei D gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine unter V ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

V unter Hydroxy und Dimethylamino ausgewählt ist und

G unter C₁₋₄-Alkyl ausgewählt ist.

[0036] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht R² besonders bevorzugt für Sulfamoyl oder eine Gruppe B-E-;

B ist unter Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, 2,2-Dimethylpropyl, Pentyl, Allyl, 2-Propinyl, Pyrrolidin-2-ylmethyl, Pyrid-3-ylmethyl, 1,4-Dioxan-2-ylmethyl, Pyrid-2-ylmethyl, 2-Morpholinoethyl, 2-1,3,4-Triazol-2-ylethyl, 2-Piperidinoethyl, 2-Pyrid-2-ylethyl, 2-Pyrid-4-ylethyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 2-Imidazol-4-ylethyl, 3-Imidazol-1-ylpropyl, 3-Morpholinopropyl, 3-Piperidinopropyl oder Tetrahydrofuran-2-ylmethyl ausgewählt; wobei B gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen D substituiert sein kann und für den Fall, daß die heterocyclische Gruppe eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter G ausgewählt Gruppe substituiert sein kann;

E steht für -S(O), oder -N(R^a)SO₂; wobei R^a für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht und r für 2 steht;

D ist unabhängig voneinander unter Fluor, Cyano, Hydroxy, Amino, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Isopropylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Acetamido, Ethylthio und Mesyl ausgewählt; wobei D gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine unter V ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

V ist unter Hydroxy und Dimethylamino ausgewählt; und

G ist unter Ethyl ausgewählt.

[0037] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht R² insbesondere für Sulfamoyl, Mesyl, Ethylsulfonyl, 2-Ethoxyethylsulfonyl, Propylsulfonyl, 3-Isopropylaminopropylsulfonyl, 4-Isopropylaminobutylsulfonyl, N-(Tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Pyrid-3-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Pyrid-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-(1,4-Dioxan-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Methyl)sulfamoyl, N-(2-Methoxyethyl)sulfamoyl, N-(2-Ethylthioethyl)sulfamoyl, N-(2-Morpholinoethyl)sulfamoyl, N-(2-Piperidinoethyl)sulfamoyl, N-(2-Pyrid-2-ylethyl)sulfamoyl, N-(2-Pyrrolidin-1-ylethyl)sulfamoyl, N-(2-Imidazol-4-ylethyl)sulfamoyl, N-(2-Isopropylaminoethyl)sulfamoyl, N-(2-Mesylethyl)sulfamoyl, N-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]sulfamoyl, N-[2-(1-Ethylpyrrolidin-2-yl)ethyl]sulfamoyl, N-(2-Pyrid-2-ylethyl)sulfamoyl, N-(2-Diethylaminoethyl)sulfamoyl, N-(2-Pyrid-4-ylethyl)sulfamoyl, N-(2-Acetamidoethyl)sulfamoyl, N-(2-Dimethylaminoethyl)sulfamoyl, N-[2-(5-Methyl-1,3,4-triazol-2-yl)ethyl]sulfamoyl, N-(2-Hydroxyethyl)sulfamoyl, N-(2-Cyanoethyl)sulfamoyl, N-(2-Diethylaminoethyl)-N-(methyl)sulfamoyl, N-(2-Methoxyethyl)-N-(methyl)sulfamoyl, N-(2,2,2-Trifluorethyl)sulfamoyl, N-(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)sulfamoyl, N-(3-Isopropylaminopropyl)sulfamoyl, N-(3-Methoxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Imidazol-1-ylpropyl)sulfamoyl, N-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)sulfamoyl, N-(3-Hydroxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Ethoxypropyl)sulfamoyl, N-[3-(2-Dimethylaminoethyl)propyl]sulfamoyl, N-(3-Morpholinopropyl)sulfamoyl, N-(2-Hydroxypropyl)sulfamoyl, N-(2-Hydroxy-3-piperidinopropyl)sulfamoyl, N-(3-Piperidinopropyl)-N-(methyl)sulfamoyl, N-(2-Hydroxybutyl)sulfamoyl, N-(Pentyl)sulfamoyl, N-(5-Hydroxypentyl)sulfamoyl, N-(Allyl)sulfamoyl oder N-(2-Propinyl)sulfamoyl.

[0038] Vorzugsweise steht E für -NHSO₂-.

[0039] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht E vorzugsweise für -NHSO₂-, -N(Me)SO₂- oder -SO₂-.

[0040] Vorzugsweise steht q für 0 oder 1.

[0041] Gemäß einem Aspekt der Erfindung steht q vorzugsweise für 0.

[0042] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht q vorzugsweise für 1.

[0043] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung steht q vorzugsweise für 2; wobei die Werte von R² gleich oder verschieden sein können.

[0044] Vorzugsweise ist p + q = 1 oder 2.

[0045] Besonders bevorzugt ist p + q = 1.

[0046] Vorzugsweise steht R² in dem Fall, daß q für 1 steht, in meta- oder para-Stellung zur Aminogruppe im Anilin der Formel (I).

[0047] Besonders bevorzugt steht R² für den Fall, daß q für 1 steht, in para-Stellung zur Aminogruppe im Anilin der Formel (I).

[0048] R³ steht vorzugsweise für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₂₋₆-Alkinyl; wobei das C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₂₋₆-Alkinyl gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann; und R⁴ steht für C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₂₋₆-Alkinyl; wobei das C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₂₋₆-Alkinyl gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann;

oder R³ und R⁴ bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen M substituierten heterocyclischen Ring; wobei in dem Fall, daß der heterocyclische Ring eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter q ausgewählte Gruppe substituiert sein kann.

[0049] Besonders bevorzugt steht R³ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl; wobei C₁₋₆-Alkyl gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann; und R⁴ steht für C₁₋₆-Alkyl oder C₂₋₆-Alkenyl; wobei das C₁₋₆-Alkyl oder C₂₋₆-Alkenyl gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann; oder R³ und R⁴ bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring; wobei M unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy carbonyl oder einer heterocyclischen Gruppe ausgewählt ist.

[0050] Insbesondere steht R³ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alykl; und R⁴ steht für C₁₋₄-Alkyl oder C₂₋₄-Alkenyl; wobei das C₁₋₄-Alkyl oder C₂₋₄-Alkenyl gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann; oder R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Morpholino bilden; wobei M unabhängig voneinander unter Fluor, Cyano, Methoxy, Ethoxy, Ethoxycarbonyl oder Morpholino ausgewählt ist.

[0051] Im Besonderen bilden R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Morpholino, Isobutylamino, Ethylamino, 2-Fluorethylamino, 3-Ethoxypropylamino, Butylamino, (N-Methyl)allylarnino, (N-Methyl)ethoxycarbonylmethylamino, (N-Methyl)-2-cyanoethylamino, N,N-Diethylamino, (N-Methyl)-2-methoxyethylamino, 2,2,2-Trifluorethylamino, N,N-di-(2-Cyanoethyl)amino oder 3-Morpholinopropylamino.

[0052] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht R³ vorzugsweise für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl; wobei R³ gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann; und R⁴ steht für C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl; wobei R⁴ gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann; oder R³ und R⁴ bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen M substituiertem heterocyclischen Ring; wobei in dem Fall, daß der heterocyclische Ring eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter Q ausgewählte Gruppe substituiert sein kann; M ist unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkoxy carbonyl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder einer heterocyclischen Gruppe ausgewählt; wobei M gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine unter P ausgewählte Gruppe substituiert sein kann; P und X sind unabhängig voneinander unter Hydroxy und Methoxy ausgewählt; und Q ist unter C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl oder C₁₋₄-Alkoxy carbonyl ausgewählt; wobei Q gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen X substituiert sein kann.

[0053] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht R³ besonders bevorzugt für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl; wobei R³ gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann; und R⁴ steht für Methyl, Ethyl, Butyl, Isobutyl, Propyl, Allyl, 2-Propinyl, Cyclopropyl oder Cyclohexyl; wobei R⁴ gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann; oder R³ und R⁴ bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidin-1-yl oder Piperazin-1-yl, das gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert ist; wobei das Piperazin-1-yl gegebenenfalls an Stickstoff durch eine unter Q ausgewählte Gruppe substituiert sein kann; M ist unabhängig voneinander unter Fluor, Cyano, Hydroxy, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Dimethylamino, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Cyclopropyl, Tetrahydrofuryl, Pyridyl, Imidazolyl, Dioxolanyl oder Morpholino ausgewählt; wobei M gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine unter P ausgewählte Gruppe substituiert sein kann; P und X sind unabhängig voneinander unter Hydroxy und Methoxy ausgewählt; und Q ist unter Methyl, Ethyl, Isopropyl, Ethylsulfonyl oder Ethoxycarbonyl ausgewählt; wobei Q gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen X substituiert sein kann.

[0054] Insbesondere bilden R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Isobutylamino, Ethylamino, 2-Fluorethylamino, 3-Ethoxypropyl amino, Butylamino, 2,2,2-Trifluorethylamino, 3-Mor-

pholinopropylamino, Cyclopropylamino, Cyclopropylmethylamino, Cyclohexylamino, Tetrahydrofur-2-ylmethylamino, 2-Dimethylaminoethylamino, Cyanomethylamino, Pyrid-3-ylmethylamino, Butoxycarbonylmethylamino, 2-(Methoxycarbonyl)ethylamino, 2-Hydroxyethylamino, Methylamino, 2-Propinylamino, 2-Methoxyethylamino, 2-Imidazol-4-ylethylamino, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethylamino, 2,3-Dihydroxypropylamino, 2,2-Dimethyldioxolan-4-ylmethylamino, Propylamino, N-Methyl-N-allylamino, N-Methyl-N-ethoxycarbonylmethylamino, N-Methyl-N-(2-cyanoethyl)amino, Diethylamino, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)amino, Bis(2-cyanoethyl)amino, N-Ethyl-N-cyclohexylamino, N-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)amino, N-Methyl-N-(2-propinyl)amino, Morpholino, 2,6-Dimethylmorpholino, 3,5-Dimethylpiperidino, Piperidino, 4-(2-Methoxyethyl)piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, 4-Isopropylpiperazin-1-yl, 4-Ethylsulfonylpiperazin-1-yl, 4-Ethoxycarbonylpiperazin-1-yl, 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl und 3-Hydroxypyrrolidin-1-yl.

[0055] Gegenstand der Erfindung ist daher gemäß einem Aspekt eine Verbindung der Formel (I) gemäß obiger Darstellung, worin:

p für 0 steht;

R² für Sulfamoyl oder Gruppe B-E- steht; worin

B unter C₁₋₆-Alkyl oder (heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl ausgewählt ist; wobei das C₁₋₆-Alkyl oder (heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen D substituiert sind; E für -N(R^a)SO₂- steht; wobei R^a für Wasserstoff steht;

D unabhängig voneinander unter Hydroxy oder N-(C₁₋₆-Alkyl)amino ausgewählt ist;

q für 1 steht;

R³ unter Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ausgewählt ist; wobei das C₁₋₆-Alkyl gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann; und

R⁴ für C₁₋₆-Alkyl oder C₂₋₆-Alkenyl steht; wobei das C₁₋₆-Alkyl oder C₂₋₆-Alkenyl gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann;

oder R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden; wobei

M unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy carbonyl oder einer heterocyclischen Gruppe ausgewählt ist;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon.

[0056] Gegenstand der Erfindung ist daher gemäß einem weiteren Aspekt eine Verbindung der Formel (I) gemäß obiger Darstellung, worin:

p für 0 steht;

R² für Sulfamoyl, N-(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)sulfamoyl, N-(3-(N-Isopropylamino)propyl)sulfamoyl oder N-(Tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulfamoyl steht;

q für 1 steht;

R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Morpholino, Isobutylamino, Ethylamino, 2-Fluorethylamino, 3-Ethoxypyropylamino, Butylamino, (N-Methyl)allylamino, ((N-Methyl)ethoxycarbonylmethylamino, (N-Methyl)-2-cyanoethylamino, N,N-Diethylamino, (N-Methyl)-2-methoxyethylamino, 2,2,2-Trifluorethylamino, N,N-di(2-Cyanoethyl)amino oder 3-Morpholinopropylamino stehen; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon.

[0057] Gegenstand der Erfindung ist daher gemäß einem anderen weiteren Aspekt eine Verbindung der Formel (I) (gemäß obiger Darstellung), worin:

p für 0 steht.

[0058] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht R² vorzugsweise für Sulfamoyl oder eine Gruppe B-E-;

B ist unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl oder (heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl ausgewählt; wobei B gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen D substituiert sein kann und in dem Fall, daß die heterocyclische Gruppe eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter G ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

E steht für -S(O)₂- oder -N(R^a)SO₂-; wobei R^a für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht und r für 2 steht;

D ist unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, N-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkanoylamino und C₁₋₆-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, ausgewählt; wobei D gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine unter V ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

V ist unter Hydroxy und Dimethylamino ausgewählt;

G ist unter C₁₋₆-Alkyl ausgewählt;

q steht für 1;

R³ steht für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl; wobei R³ gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substi-

tuiert sein kann; und

R⁴ steht für C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl; wobei R⁴ gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann;

oder R³ und R⁴ bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen M substituierten heterocyclischen Ring; wobei in dem Fall, daß der heterocyclische Ring eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter Q ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

M ist unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder einer heterocyclischen Gruppe ausgewählt; wobei M gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine unter P ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

P und X sind unabhängig voneinander unter Hydroxy und Methoxy ausgewählt;

Q ist unter C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl ausgewählt; wobei G gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen X substituiert sein kann;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon.

[0059] Gegenstand der Erfindung ist daher gemäß einem zusätzlichen weiteren Aspekt eine Verbindung der Formel (I) (gemäß obiger Darstellung), worin:

p für 0 steht;

R² für Sulfamoyl oder eine Gruppe B-E- steht;

B unter Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, 2,2-Dimethylpropyl, Pentyl, Allyl, 2-Propinyl, Pyrrolidin-2-ylmethyl, Pyrid-3-ylmethyl, 1,4-Dioxan-2-ylmethyl, Pyrid-2-ylmethyl, 2-Morpholinoethyl, 2-1,3,4-Triazol-2-ylethyl, 2-Piperidinoethyl, 2-Pyrid-2-ylethyl, 2-Pyrid-4-ylethyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 2-Imidazol-4-ylethyl, 3-Imidazol-1-ylpropyl, 3-Morpholinopropyl, 3-Piperidinopropyl oder Tetrahydrofur-2-ylmethyl ausgewählt ist; wobei B gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen D substituiert sein kann und für den Fall, daß die heterocyclische Gruppe eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter G ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

E für -S(O)_r- oder -N(R^a)SO₂- steht; wobei R^a für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht und r für 2 steht;

D unabhängig voneinander unter Fluor, Cyano, Hydroxy, Amino, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Isopropylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Acetamido, Ethylthio und Mesyl ausgewählt ist; wobei D gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine unter V ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

V unter Hydroxy und Dimethylamino ausgewählt ist;

G unter Ethyl ausgewählt ist;

q für 1 steht;

R³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht; wobei R³ gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann; und

R⁴ für Methyl, Ethyl, Butyl, Isobutyl, Propyl, Allyl, 2-Propinyl, Cyclopropyl oder Cyclohexyl steht; wobei R⁴ gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann;

oder R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Morphinolino, Piperidino, Pyrrolidin-1-yl oder Piperazin-1-yl bilden, das gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert ist; wobei das Piperazin-1-yl gegebenenfalls an Stickstoff durch eine unter Q ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

M unabhängig voneinander unter Fluor, Cyano, Hydroxy, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Dimethylamino, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Cyclopropyl, Tetrahydrofuryl, Pyridyl, Imidazolyl, Dioxolanyl oder Morphinolino ausgewählt ist; wobei M gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine unter P ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

P und X unabhängig voneinander unter Hydroxy und Methoxy ausgewählt sind und

Q unter Methyl, Ethyl, Isopropyl, Ethylsulfonyl oder Ethoxycarbonyl ausgewählt ist; wobei Q gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen X substituiert sein kann;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon.

[0060] Gegenstand der Erfindung ist daher gemäß einem anderen zusätzlichen weiteren Aspekt eine Verbindung der Formel (I) (gemäß obiger Darstellung), worin:

p für 0 steht;

R² für Sulfamoyl, Mesyl, Ethylsulfonyl, 2-Ethoxyethylsulfonyl, Propylsulfonyl, 3-Isopropylaminopropylsulfonyl, 4-Isopropylaminobutylsulfonyl, N-(Tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Pyrid-3-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Pyrid-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-(1,4-Dioxan-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Methyl)sulfamoyl, N-(2-Methoxyethyl)sulfamoyl, N-(2-Ethylthioethyl)sulfamoyl, N-(2-Morpholinoethyl)sulfamoyl, N-(2-Piperidinoethyl)sulfamoyl, N-(2-Pyrid-2-ylethyl)sulfamoyl, N-(2-Pyrrolidin-1-ylethyl)sulfamoyl, N-(2-Imidazol-4-ylethyl)sulfamoyl, N-(2-Isopropylaminooethyl)sulfamoyl, N-(2-Mesylethyl)sulfamoyl, N-[2-(2-Hydroxyethoxy)-ethyl]sulfamoyl, N-[2-(1-Ethylpyrrolidin-2-yl)ethyl]sulfamoyl, N-(2-Pyrid-2-ylethyl)sulfamoyl, N-(2-Diethylaminoethyl)sulfamoyl, N-(2-Py-

rid-4-yl-ethyl)sulfamoyl, N-(2-Acetamidoethyl)sulfamoyl, N-(2-Dimethylaminoethyl)sulfamoyl, N-[2-(5-Methyl-1,3,4-triazol-2-yl)ethyl]sulfamoyl, N-(2-Hydroxyethyl)sulfamoyl, N-(2-Cyanoethyl)sulfamoyl, N-(2-Diethylaminoethyl)-N-(methyl)sulfamoyl, N-(2-Methoxyethyl)-N-(methyl)sulfamoyl, N-(2,2,2-Trifluorethyl)sulfamoyl, N-(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)sulfamoyl, N-(3-Isopropylaminopropyl)sulfamoyl, N-(3-Methoxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Imidazol-1-ylpropyl)sulfamoyl, N-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)sulfamoyl, N-(3-Hydroxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Ethoxypropyl)sulfamoyl, N-[3-(2-Dimethylaminoethyl)propyl]sulfamoyl, N-(3-Morpholinopropyl)sulfamoyl, N-(2-Hydroxypropyl)sulfamoyl, N-(2-Hydroxy-3-piperidinopropyl)sulfamoyl, N-(3-Piperidinopropyl)-N-(methyl)sulfamoyl, N-(2-Hydroxybutyl)sulfamoyl, N-(Pentyl)sulfamoyl, N-(5-Hydroxypentyl)sulfamoyl, N-(Allyl)sulfamoyl oder N-(2-Propinyl)sulfamoyl steht;

q für 1 steht und R² in para-Stellung zur Aminogruppe im Anilin der Formel (I) steht und R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Isobutylamino, Ethylamino, 2-Fluoroethylamino, 3-Ethoxypropylamino, Butylamino, 2,2,2-Trifluorethylamino, 3-Morpholinopropylamino, Cyclopropylamino, Cyclopropylmethylamino, Cyclohexylamino, Tetrahydrofur-2-ylmethylethylamino, 2-Dimethylaminoethylamino, Cyanomethylamino, Pyrid-3-ylmethylethylamino, Butoxycarbonylmethylamino, 2-(Methoxycarbonyl)ethylamino, 2-Hydroxyethylamino, Methylamino, 2-Propinylamino, 2-Methoxyethylamino, 2-Imidazol-4-ylethylamino, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethylamino, 2,3-Dihydroxypropylamino, 2,2-Dimethylidoxolan-4-ylmethylethylamino, Propylamino, N-Methyl-N-allylamino, N-Methyl-N-ethoxycarbonylmethylamino, N-Methyl-N-(2-cyanoethyl)amino, Diethylamino, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)amino, Bis(2-cyanoethyl)amino, N-Ethyl-N-cyclohexylamino, N-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)amino, N-Methyl-N-(2-propinyl)amino, Morpholino, 2,6-Dimethylmorpholino, 3,5-Dimethylpiperidino, Piperidino, 4-(2-Methoxyethyl)piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, 4-Isopropylpiperazin-1-yl, 4-Ethylsulfonylpiperazin-1-yl, 4-Ethoxycarbonylpiperazin-1-yl, 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl und 3-Hydroxypyrrolidin-1-yl bilden; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon

[0061] Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung die Verbindungen gemäß den Beispielen 1-17 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon.

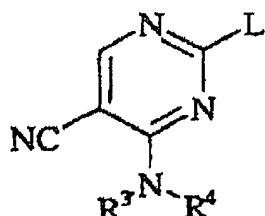
[0062] Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind in einem weiteren Aspekt der Erfindung die Verbindungen gemäß den Beispielen oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon.

[0063] Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind gemäß einem zusätzlichem Aspekt der Erfindung die Beispiele 24, 38, 58, 59, 60, 63, 67, 73, 95 oder 126 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon.

[0064] Bevorzugte Aspekte der Erfindung sind diejenigen, die die Verbindungen der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon betreffen.

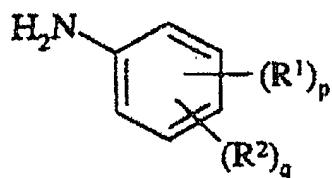
[0065] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist gemäß einem anderen Aspekt ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo hydrolysierbaren Esters davon, bei dem man (wobei R¹, R², R³, R⁴, p und q wie in Formel (I) definiert sind, sofern nicht anders vermerkt):

a) ein Pyrimidin der Formel (II):



(II)

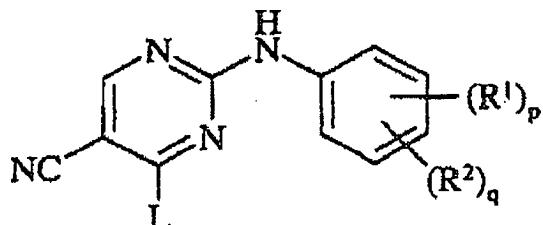
worin L für eine Abgangsgruppe steht, mit einem Anilin der Formel (III):



(III)

umsetzt;

b) ein Pyrimidin der Formel (IV):



(IV)

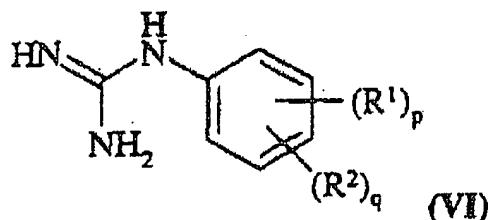
worin L für eine Abgangsgruppe steht, mit einem Amin der Formel (V):



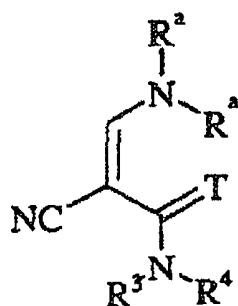
umsetzt;

oder

c) eine Verbindung der Formel (VI):

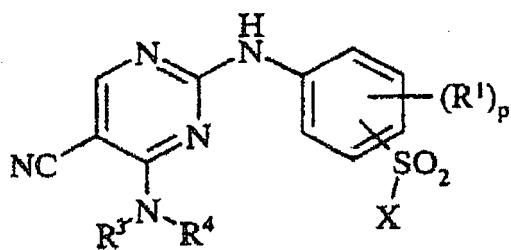


mit einer Verbindung der Formel (VII):



(VII)

worin T für O oder S steht und R^a gleich oder verschieden sein kann und unter C₁₋₆-Alkyl ausgewählt ist, umsetzt;d) für Verbindungen der Formel (I), worin R² für Sulfamoyl oder eine Gruppe B-E- steht und E für -NHSO₂- steht, ein Pyrimidin der Formel (VIII):



(VIII)

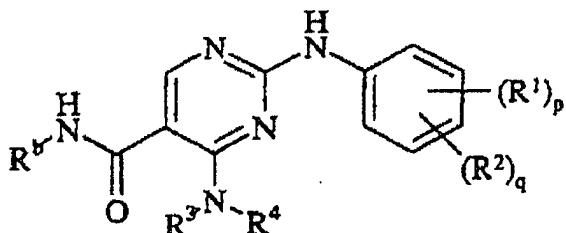
worin X für eine Abgangsgruppe steht, mit einem Amin der Formel (IX):



(IX)

umsetzt

e) eine Verbindung der Formel (X):



(X)

worin R^b für Wasserstoff oder t-Butyl steht, in eine Verbindung der Formel (I) umwandelt;

und danach gegebenenfalls:

- i) eine Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I) umwandelt;
- ii) gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet;
- iii) ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester bildet.

[0066] L steht für eine Abgangsgruppe; geeignete Werte für L sind beispielsweise eine Halogen-, eine (gegebenenfalls substituierte) Aryloxy- oder Sulfonyloxygruppe, beispielsweise eine Chlor-, Brom-, Phenoxy-, Methansulfonyloxy- oder Toluol-4-sulfonyloxygruppe.

[0067] X steht für eine Abgangsgruppe; geeignete Werte für X sind beispielsweise eine Halogengruppe, beispielsweise eine Fluor-, Chlor- oder Bromgruppe. Vorzugsweise steht X für Fluor.

[0068] Vorzugsweise steht T für S.

[0069] Spezifische Reaktionsbedingungen für die obigen Umsetzungen sind wie folgt:

- a) und b) Pyrimidine der Formel (II) und Aniline der Formel (III) und Pyrimidine der Formel (IV) und Amine der Formel (V) können
 - i) in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels, beispielsweise eines Ketons wie Aceton oder eines Alkohols wie Ethanol oder Butanol oder eines aromatischen Kohlenwasserstoffs wie Toluol oder N-Methylpyrrolidin, gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Säure, beispielsweise einer anorganischen Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder einer organischen Säure wie Essigsäure oder Ameisensäure (oder einer geeigneten Lewis-Säure) und bei einer Temperatur im Bereich von 0°C bis Rückfluß, vorzugsweise Rückfluß; oder
 - ii) unter Standard-Buchwald-Bedingungen (siehe beispielsweise J. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Org. Chem., 62, 1568 und 6066), beispielsweise in Gegenwart von Palladiumacetat, in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise einem aromatischen Lösungsmittel wie Toluol, Benzol und Xylol, mit einer geeigneten Base, beispielsweise einer anorganischen Base wie Caesiumcarbonat oder einer organischen Base wie Kalium-t-butoxid, in Gegenwart eines geeigneten Liganden wie 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und bei einer Temperatur im Bereich von 25 bis 80°C miteinander umgesetzt werden.

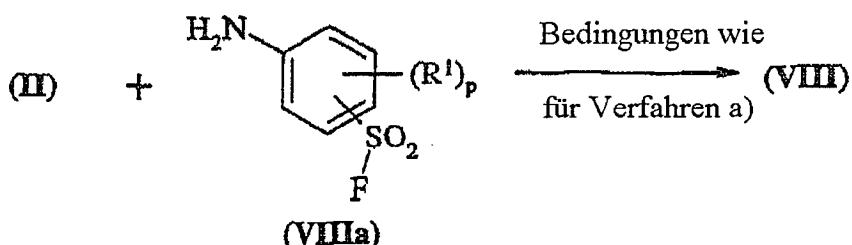
[0070] Pyrimidine der Formel (II) und (IV) und Aniline der Formel (III) und Amine der Formel (V) sind im Handel erhältliche Verbindungen, in der Literatur bekannt oder nach an sich bekannten Standardverfahren zugänglich.

c) Verbindungen der Formel (VI) und Verbindungen der Formel (VII) werden in einem geeigneten Lösungsmittel wie N-Methylpyrrolidinon oder Butanol bei einer Temperatur im Bereich von 100-200°C, vorzugsweise im Bereich von 150-170°C, miteinander umgesetzt. Die Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart einer geeigneten Base, wie beispielsweise Natriummethoxid oder Kaliumcarbonat, durchgeführt.

Verbindungen der Formel (VI) und (VII) sind im Handel erhältlich, in der Literatur bekannt oder nach an sich bekannten Standardverfahren zugänglich.

d) Verbindungen der Formel (VIII) und Verbindungen der Formel (IX) können in Gegenwart einer Base, beispielsweise einer anorganischen Base wie Cäsiumcarbonat, in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels wie Toluol oder Tetrahydrofuran oder in Gegenwart einer organischen Base wie einem Überschuß an (IX) und bei einer Temperatur im Bereich von 25 bis 80°C miteinander umgesetzt werden.

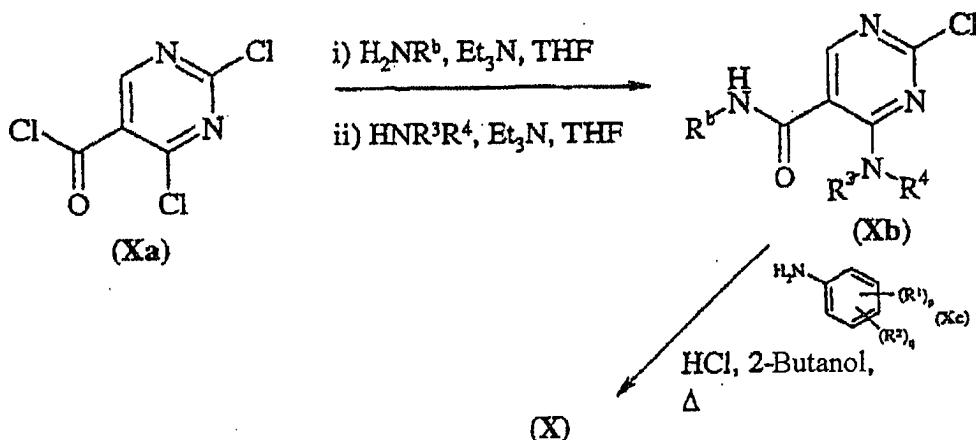
Verbindungen der Formel (VIII), in denen X für Fluor steht, können nach dem folgenden Schema hergestellt werden:



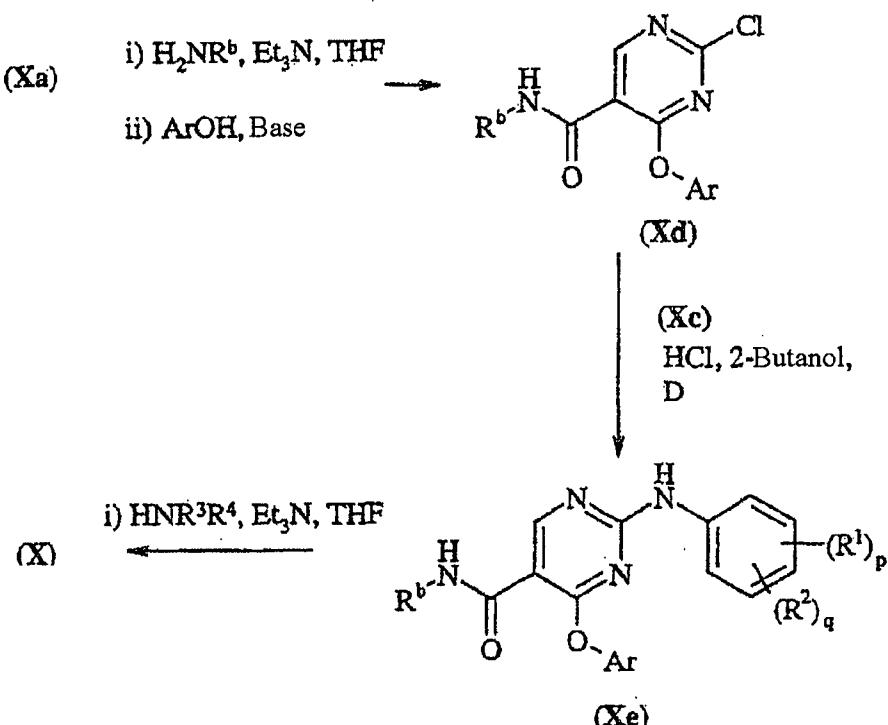
Verbindungen der Formel (VIIIa) und (IX) sind im Handel erhältlich, in der Literatur bekannt oder nach an sich bekannten Standardverfahren zugänglich.

e) Verbindungen der Formel (X) können unter Standardbedingungen, beispielsweise in Gegenwart von Trifluoressigsäureanhydrid (wobei R^b für Wasserstoff steht) oder Thionylchlorid bei einer Temperatur im Bereich von 25 bis 100°C in Verbindungen der Formel (I) umgewandelt werden.

[0071] Verbindungen der Formel (X) können gemäß Schema 1 oder Schema 2 hergestellt werden:



Schema 1



Schema 2

worin Ar für gegebenenfalls substituiertes Aryl, beispielsweise Phenyl, steht.

[0072] Verbindungen der Formel (Xa) und (Xc) sind im Handel erhältlich, in der Literatur bekannt oder nach an sich bekannten Standardverfahren zugänglich.

[0073] Es versteht sich, daß bestimmte der verschiedenen Ringsubstituenten in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch Standardreaktionen der aromatischen Substitution eingeführt oder durch herkömmliche Modifikationen funktioneller Gruppen erzeugt werden können, entweder vor oder unmittelbar nach den oben erwähnten Verfahren, und als solche fallen sie mit unter den Verfahrensaspekt der Erfindung. Zu diesen Reaktionen und Modifikationen gehören z.B. die Einführung eines Substituenten durch aromatische Substitution, die Reduktion von Substituenten, die Alkylierung von Substituenten und die Oxidation von Substituenten. Die Reagenzien und Reaktionsbedingungen für solche Vorschriften sind im Stand der chemischen Technik gut bekannt. Besondere Beispiele für aromatische Substitutionsreaktionen schließen die Einführung einer Nitrogruppe mit konzentrierter Salpetersäure, die Einführung einer Acylgruppe, beispielsweise mit einem Acylhalogenid und Lewis-Säure (wie Aluminiumtrichlorid) unter Friedel-Crafts-Bedingungen, die Einführung einer Alkylgruppe mit einem Alkylhalogenid und Lewis-Säure (wie Aluminiumtrichlorid) unter Friedel-Crafts-Bedingungen und die Einführung einer Halogengruppe ein. Besondere Beispiele für Modifikationen schließen die Reduktion einer Nitrogruppe zu einer Aminogruppe, beispielsweise durch katalytische Hydrierung mit einem Nickelkatalysator oder durch Behandlung mit Eisen in Gegenwart von Salzsäure unter Erhitzen und die Oxidation von Alkylthio zu Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl ein.

[0074] Es wird weiterhin einleuchten, daß es bei einigen der hier erwähnten Reaktionen erforderlich/wünschenswert sein könnte, empfindliche Gruppen in den Verbindungen zu schützen. Die Fälle, in denen ein Schutz erforderlich bzw. wünschenswert ist, und geeignete Schätzungsverfahren sind dem Fachmann bekannt. Herkömmliche Schutzgruppen können in üblicher Weise zur Anwendung gelangen (zur Erläuterung siehe T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Enthalten die Recktanten also Gruppen wie Amino, Carboxy oder Hydroxy, so kann es wünschenswert sein, die Gruppe bei einigen der hier erwähnten Umsetzungen zu schützen.

[0075] Geeignete Schutzgruppen für eine Amino- oder Alkylaminogruppe sind beispielsweise eine Acylgruppe, zum Beispiel eine Alkanoylgruppe wie Acetyl, eine Alkoxy carbonylgruppe, beispielsweise eine Methoxy carbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder tert.-Butoxycarbonylgruppe, eine Arylmethoxycarbonylgruppe, beispielsweise Benzyloxycarbonyl, oder eine Aroylgruppe, beispielsweise Benzoyl. Die Entschützungsbedingungen für die oben aufgeführten Schutzgruppen hängen natürlich von der gewählten Schutzgruppe ab. So kann man bei-

spielsweise eine Acylgruppe wie eine Alkanoyl- oder Alkoxy carbonylgruppe oder eine Aroylgruppe zum Beispiel durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base wie einem Alkalimetallhydroxid, beispielsweise Lithium- oder Natriumhydroxid, abspalten. Alternativ dazu kann man eine Acylgruppe wie eine t-Butoxy carbonylgruppe beispielsweise durch Behandlung mit einer geeigneten Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure oder Trifluoressigsäure abspalten, und eine Arylmethoxy carbonylgruppe wie eine Benzyloxycarbonylgruppe kann zum Beispiel durch Hydrierung an einem Katalysator wie Palladium auf Kohle oder durch Behandeln mit einer Lewissäure, beispielsweise Bortris-(trifluoracetat), abgespalten werden. Eine geeignete alternative Schutzgruppe für eine primäre Aminogruppe ist beispielsweise eine Phthaloylgruppe, die sich durch Behandeln mit einem Alkylamin, beispielsweise Dimethylaminopropylamin, oder mit Hydrazin abspalten lässt.

[0076] Eine geeignete Schutzgruppe für eine Hydroxygruppe ist beispielsweise eine Acylgruppe, zum Beispiel eine Alkanoylgruppe wie Acetyl, eine Aroylgruppe wie zum Beispiel Benzoyl, oder eine Arylmethylgruppe, zum Beispiel Benzyl. Die Entschützungsbedingungen für die oben aufgeführten Schutzgruppen hängen natürlich von der gewählten Schutzgruppe ab. So kann man beispielsweise eine Acylgruppe wie eine Alkanoyl- oder eine Aroylgruppe zum Beispiel durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base wie einem Alkalimetallhydroxid, beispielsweise Lithium- oder Natriumhydroxid, abspalten. Alternativ dazu kann eine Arylmethylgruppe wie z.B. eine Benzylgruppe zum Beispiel durch Hydrierung an einem Katalysator wie Palladium auf Kohle abgespalten werden.

[0077] Eine geeignete Schutzgruppe für eine Carboxygruppe ist beispielsweise eine Veresterungsgruppe, beispielsweise eine Methyl- oder eine Ethylgruppe, die zum Beispiel durch Hydrolyse mit einer Base wie Natriumhydroxid abgespalten werden kann, oder beispielsweise eine tert.-Butylgruppe, die zum Beispiel durch Behandlung mit einer Säure, beispielsweise einer organischen Säure wie Trifluoressigsäure, abgespalten werden kann, oder beispielsweise eine Benzylgruppe, die zum Beispiel durch Hydrierung an einem Katalysator wie Palladium auf Kohle abgespalten werden kann.

[0078] Die Schutzgruppen können mit herkömmlichen, im Stand der chemischen Technik gut bekannten Verfahren in einer zweckmäßigen Stufe der Synthese abgespalten werden.

[0079] Wie oben ausgeführt, besitzen die in der vorliegenden Erfindung definierten Verbindungen Antizellproliferationswirkung, wie Antikrebswirkung, von der man annimmt, daß sie sich aus der CDK-hemmenden Wirkung der Verbindung ergibt. Diese Eigenschaften können beispielsweise anhand der nachstehend aufgeführten Verfahrensweise beurteilt werden.

Assay

[0080] Es wurden die folgenden Abkürzungen verwendet:

HEPES	steht für N-[2-Hydroxyethyl]piperazin-N'-(2-ethansulfonsäure)
DTT	steht für Dithiothreitol
PMSF	steht für Phenylmethylsulfonylfluorid

[0081] Die Verbindungen wurden in einem in-vitro-Kinaseassay in Platten mit 96 Vertiefungen unter Anwendung des Scintillation Proximity Assay (SPA - von Amersham), bei dem der Einbau von [γ -33-P]-Adenosintriphosphat in ein Testsubstrat (GST-Retinoblastomprotein; GST-Rb) gemessen wird, getestet. In jede der Vertiefungen wurde die zu testende Verbindung (mit DMSO und Wasser auf die korrekten Konzentrationen verdünnt) gegeben, und in die Kontrollvertiefungen wurde entweder Roscovitin als Inhibitorkontrolle oder DMSO als positive Kontrolle gegeben.

[0082] Jeweils ungefähr 0,2 μ l teilgereinigtes CDK2/Cyclin-E-Enzym (die Menge richtet sich nach der Enzymaktivität), verdünnt mit 25 μ l Inkubationspuffer, wurde in die Vertiefungen gegeben, gefolgt von 20 μ l einer GST-Rb/ATP/ATP33-Mischung (mit 0,5 μ g GST-Rb und 0,2 μ M ATP und 0,14 μ Ci [γ -33-P]-Adenosintriphosphat im Inkubationspuffer), und die so erhaltene Mischung wurde sachte geschüttelt und dann 60 Minuten lang bei Raumtemperatur inkubiert.

[0083] In jede der Vertiefungen wurden dann 150 μ l Stopplösung mit (0,8 mg/Vertiefung Protein A-PVT SPA-Perle (Amersham)), 20 pM/Vertiefung Anti-Glutathiontransferase, Kaninchen-IgG (von Molecular Probes), 61 mM EDTA und 50 mM HEPES pH 7,5 mit 0,05% Natriumazid gegeben.

[0084] Die Platten wurden mit Topseal-S versiegelt, zwei Stunden lang ruhen gelassen und dann 5 Minuten

lang bei 2500 U/min, 1124xg, zentrifugiert. Die Platten wurden auf einem Topcount ausgewertet, jeweils 30 Sekunden pro Vertiefung.

[0085] Der zum Verdünnen der Enzym- und Substratmischungen verwendete Inkubationspuffer enthielt 50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 100 µM Natriumvanadat, 100 µM NaF, 10 mM Natriumglycero-phosphat und Rinderserumalbumin (BSA) (Endkonzentration 1 mg/ml).

Testsubstrat

[0086] In diesem Assay wurde lediglich ein Teil des Retinoblastomaproteins (Science 1987 Mar13; 235 (4794): 1394-1399; Lee W.H., Bookstein R., Hong F., Young L.J., Shew J.Y., Lee E.Y.) verwendet, kondensiert mit einem GST-Tag. Mit den für das Retinoblastomagen kodierenden Aminosäuren 379-928 (aus dem Retinoblastoma-Plasmid ATCC pLRbRNL) wurde eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durchgeführt, und die Sequenz wurde in den pGEX-2T-Fusionsvektor kloniert (Smith D.B. und Johnson, K.S. Gene 67, 31 (1988); der einen tac-Promotor für induzierbare Expression, ein internes lac I^q-Gen für die Verwendung in einem E.coli-Wirt und eine Kodierungsregion für die Thrombinspaltung enthielt - von Pharmacia Biotech), der zur Amplifizierung von Aminosäuren 792-928 verwendet wurde. Diese Sequenz wiederum wurde in pGEX-2T kloniert.

[0087] Die so erhaltene Retinoblastoma-Sequenz 792-928 wurde mittels Standardverfahren zur induzierbaren Expression in E.Coli (BL21-(DE3)-pLysS-Zellen) exprimiert und wie folgt gereinigt.

[0088] E.Coli-Paste wurde in 10 ml/g NEIN-Puffer (50 mM Tris pH 7,5, 120 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,5% v/v NP-40, 1 mM PMSF, 1 µg/ml Leupeptin, 1 µg/ml Aprotinin und 1 µg/ml Pepstatin) resuspendiert und pro 100 ml Homogenat 2 × 45 Sekunden ultraschallbehandelt. Nach dem Zentrifugieren wurde der Überstand auf eine 10 ml Glutathion-Sepharose-Säule (Pharmacia Biotech, Herts, Großbritannien) aufgetragen und mit NEIN-Puffer gewaschen. Nach dem Waschen mit Kinase-Puffer (50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 1 mM PMSF, 1 µg/ml Leupeptin, 1 µg/ml Aprotinin und 1 µg/ml Pepstatin) wurde das Protein mit 50 mM reduziertem Glutathion in Kinase-Puffer eluiert. Die GST-Rb(792-927)-enthaltenden Fraktionen wurden gepoolt und über Nacht gegen Kinase-Puffer dialysiert. Das Endprodukt wurde mit Natriumdodecasulfat-(SDS-)PAGE(Polyacrylamidgel) unter Verwendung von 8 bis 16% Tris-Glycin-Gelen (Novex, San Diego, USA) analysiert.

CDK2 und Cyclin E

[0089] Die offenen Leserahmen von CDK2 und Cyclin E wurden durch Reverse-Transkriptase-PCR mit HeLa-Zellen und mRNA von aktivierten T-Zellen als Matrize isoliert und in den Insektenexpressionsvektor pVL1393 (von Invitrogen 1995 Katalognummer: V1392-20) kloniert. CDK2 und Cyclin E wurden dann [unter Anwendung der Virus-Baculogold Standard-Konfektionsmethode] dual im SF21-Insektenzellsystem (aus dem Eierstockgewebe des Heerwurms gewonnene Spodoptera Frugiperda-Zellen - im Handel erhältlich) exprimiert.

Beispielhafte Produktion von Cyclin E/CDK2

[0090] In den folgenden Beispielen sind Einzelheiten der Produktion von Cyclin E/CDK2 in SF21-Zellen (in TC100 + 10% FBS(TCS) + 0,2% Pluronic) mit duality Infektion MOI 3 für die einzelnen Viren für Cyclin E & CDK2 angegeben.

[0091] Mit SF21-Zellen, die in einer Rollflaschenkultur auf $2,33 \times 10^6$ Zellen/ml herangezogen worden waren, wurden 10 × 500 ml Rollflaschen mit $0,2 \times 10^6$ Zellen/ml inkuliert. Die Rollflaschen wurden auf einem Rollständer bei 28°C inkubiert.

[0092] Nach 3 Tagen (72 Stunden) wurden die Zellen ausgezählt, wobei als Durchschnittswert von 2 Flaschen $1,86 \times 10^6$ Zellen/ml (99% lebensfähig) gefunden wurde. Die Kulturen wurden dann mit den dualen Viren mit einer MOI von 3 für die einzelnen Viren infiziert.

[0093] Die Viren wurden vor der Zugabe zu den Kulturen miteinander gemischt, und die Kulturen wurden wieder auf den 28°C warmen Rollständer gegeben.

[0094] 2 Tage (48 Stunden) nach der Infektion wurden die 5 Liter Kultur geerntet. Die Gesamtzellenzahl bei der Ernte betrug $1,58 \times 10^6$ Zellen/ml (99% lebensfähig). Die Zellen wurden bei 4°C 30 Minuten lang bei 2500 U/min in einer Heraeus Omniprime 2.0 RS in Chargen von jeweils 250 ml zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen.

[0095] Sf21-Zellen wurden in Lysepuffer (50 mM Tris pH 8,2, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 10 mM Glycerophosphat, 0,1 mM Natriumorthovanadat, 0,1 mM NaF, 1 mM PMSF, 1 µg/ml Leupeptin und 1 µg/ml Aprotinin) resuspendiert und 2 Minuten lang in einem 10 ml-Dounce-Homogenisator homogenisiert. Nach der Zentrifugation wurde der Überstand auf eine Poros HQ/M 1,4/100-Anionenaustauschersäule (PE Biosystems, Hertford, Großbritannien) aufgetragen. CDK2 und Cyclin E wurden zusammen am Anfang eines 0-1 M NaCl-Gradienten (der in Lysepuffer ohne Proteaseinhibitoren gefahren wird) über 20 Säulenvolumina eluiert. Die Koelution wurde durch Western-Blot sowohl mit Anti-CDK2- als auch mit Anti-Cyclin-E-Antikörpern (Santa Cruz Biotechnology, Californien, USA) kontrolliert.

[0096] Analog dazu lassen sich Assays zur Untersuchung der Inhibierung von CDK4 und CDK6 entwickeln. CDK2 (EMBL-Zugangsnr. X62071) kann zusammen mit Cyclin A oder Cyclin E (siehe EMBL-Zugangsnr. M73812) verwendet werden; weitere Einzelheiten zu solchen Assays finden sich in der internationalen PCT-Patentanmeldung WO 99/21845, in den entsprechenden Abschnitten zur biochemischen und biologischen Auswertung, die hiermit durch Bezugnahme vollständig miteinbezogen werden.

[0097] Die pharmakologischen Eigenschaften der Verbindungen der Formel (I) variieren zwar in Abhängigkeit von der Struktur, jedoch lässt sich im allgemeinen für die Verbindungen der Formel (I) bei IC₅₀-Konzentrationen bzw. Dosen im Bereich von 250 µM bis 1 nM Aktivität nachweisen.

[0098] Ein Test der CDK2-hemmenden Wirkung im obigen in-vitro-Assay ergab für Beispiel 1 einen IC₅₀ von 0,148 µM.

[0099] Die in vivo-Wirkung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung lässt sich durch Standardverfahren ermitteln, beispielsweise indem man die Hemmung des Zellwachstums mißt und die Zytotoxizität abschätzt.

[0100] Die Hemmung des Zellwachstums lässt sich durch Anfärben der Zellen mit Sulforhodamin B (SRB), einem Fluoreszenzfarbstoff, der Proteine anfärbt, messen, wodurch man die Menge an Protein (d.h. Zellen) in einer Vertiefung abschätzen kann (siehe Boyd, M. R. (1989) Status of the NCI preclinical antitumour drug discovery screen. Prin. Prac Oncol 10: 1-12). Die Messung der Inhibierung des Zellwachstums wird im einzelnen wie folgt durchgeführt:

Die Zellen wurden in entsprechendem Medium in einem Volumen von 100 µl in Platten mit 96 Vertiefungen plattierte; bei dem Medium handelte es sich um Dulbecco's Modified Eagle Medium für MCF-7, SK-UT-1B und SK-UT-1. Die Zellen wurden über Nacht anhaften gelassen, dann wurden verschiedene Konzentrationen der Inhibitorverbindungen mit einer Maximalkonzentration von 1% DMSO (v/v) zugesetzt. Eine Kontrollplatte wurde getestet, wodurch man einen Wert für die Zellen vor Zugabe der Verbindung erhielt. Die Zellen wurden drei Tage lang bei 37°C (5% CO₂) inkubiert.

[0101] Nach den drei Tagen wurde den Platten TCA in einer Endkonzentration von 16% (v/v) zugesetzt. Die Platten wurden dann 1 Stunde lang bei 4°C inkubiert, worauf der Überstand entfernt und die Platten mit Leitungswasser gewaschen wurden. Nach dem Trocknen wurde bei 37°C 30 Minuten lang 100 µl SRB-Farbstoff (0,4% SRB in 1%iger Essigsäure) zugegeben. Überschüssiges SRB wurde entfernt, und die Platten wurden mit 1%iger Essigsäure gewaschen. Das proteingebundene SRB wurde in 10 mM Tris pH 7,5 solubilisiert und 30 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Die ODs wurden bei 540 nm abgelesen, und die eine 50%ige Wachstumshemmung bewirkende Konzentration an Inhibitor wurde aus einer semi-log-Auftragung der Inhibitorkonzentration gegen die Extinktion bestimmt. Die Verbindungskonzentration, bei der die optische Dichte unter dem beim Plattieren der Zellen zu Beginn des Experiments erhaltenen Wert fällt, ergab den Toxizitätswert.

[0102] Typische IC₅₀-Werte für erfindungsgemäße Verbindungen bei der Prüfung im SRB-Assay liegen im Bereich von 1 mM bis 1 nM.

[0103] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die ein Pyrimidinderivat der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon gemäß obiger Definition zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

[0104] Die Zusammensetzung kann in einer für die orale Verabreichung geeigneten Form, beispielsweise als Tablette oder Kapsel, in einer für die parenterale Injektion (einschließlich intravenös, subkutan, intramuskulär, intravasal oder Infusion) geeigneten Form als sterile Lösung, Suspension oder Emulsion, in einer für die topi-

sche Verabreichung geeigneten Form als Salbe oder Creme oder in einer für die rektale Verabreichung geeigneten Form als Zäpfchen vorliegen.

[0105] Im allgemeinen werden die obigen Zusammensetzungen auf herkömmliche Weise unter Verwendung herkömmlicher Hilfsstoffe dargestellt.

[0106] Die Verbindung der Formel (I) wird einem Warmblüter normalerweise in einer Dosierungseinheit im Bereich von 5 bis 5000 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche des Tiers verabreicht, d.h. ungefähr 0,1 bis 100 mg/kg, und hierdurch wird normalerweise eine therapeutisch wirksame Dosis bereitgestellt. Eine Dosierungseinheitsform wie eine Tablette oder Kapsel enthält gewöhnlich beispielsweise 1-250 mg Wirkstoff. Vorzugsweise liegt die Tagesdosis im Bereich von 1-50 mg/kg. Die Tagesdosis hängt jedoch notwendigerweise vom behandelten Wirt, von dem jeweiligen Verabreichungsweg und dem Schweregrad der behandelten Erkrankung ab. Demgemäß kann die optimale Dosierung von dem den betreffenden Patienten behandelnden Arzt bestimmt werden.

[0107] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon gemäß obiger Definition zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers durch Therapie bereitgestellt.

[0108] Es wurde gefunden, daß es sich bei den in der vorliegenden Erfindung definierten Verbindungen bzw. deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen oder in vivo hydrolysierbaren Estern um wirksame Zellzyklusinhibitoren (Antizellproliferationsmittel) handelt, wobei angenommen wird, daß diese Eigenschaft auf ihre CDK-hemmenden Eigenschaften zurückzuführen ist. Demgemäß wird erwartet, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sich zur Behandlung von Krankheiten bzw. medizinischen Zuständen eignen, die ausschließlich oder teilweise durch CDK-Enzyme vermittelt werden, d.h. die Verbindungen können dazu verwendet werden, in einem Warmblüter, der einer solchen Behandlung bedarf, eine CDK-hemmende Wirkung hervorzurufen. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung stellen somit ein Verfahren zur Behandlung der Proliferation maligner Zellen bereit, das durch eine Hemmung von CDK-Enzymen charakterisiert ist, d.h. die Verbindungen können dazu verwendet werden, eine Antiproliferationswirkung hervorzurufen, die ausschließlich oder teilweise durch die Inhibierung von CDKs vermittelt wird. Es wird erwartet, daß eine derartige erfindungsgemäßige Verbindung eine Vielzahl verschiedener Antikrebswirkungen hat, da CDKs für viele häufig vorkommende Humankarzinome, wie Leukämie und Brust-, Lungen-, Kolon-, Rektal-, Magen-, Prostata-, Blasen-, Bauchspeicheldrüsen- und Eierstockkrebs, mitverantwortlich gemacht werden. Es wird somit erwartet, daß eine erfindungsgemäßige Verbindung gegen diese Krebserkrankungen wirksam ist. Weiterhin wird erwartet, daß eine Verbindung der vorliegenden Erfindung gegen verschiedene Leukämien, lymphoide maligne Tumore und solide Tumore, wie Karzinome und Sarkome in Geweben wie der Leber, den Nieren, der Prostata und der Bauchspeicheldrüse, Wirkung besitzt. Insbesondere wird erwartet, daß derartige erfindungsgemäßige Verbindungen das Wachstum von primären und rezidivierenden soliden Tumoren, wie beispielsweise des Kolons, der Brust, der Prostata, der Lunge und der Haut, vorteilhafterweise verlangsamen. Insbesondere wird erwartet, daß derartige erfindungsgemäßige Verbindungen bzw. ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon das Wachstum von primären und rezidivierenden soliden Tumoren, die mit CDKs assoziiert sind, insbesondere von Tumoren, deren Wachstum und Verbreitung in beträchtlichem Maße von CDKs abhängen, einschließlich beispielsweise bestimmter Tumore des Kolons, der Brust, der Prostata, der Lunge, der Vulva und der Haut, hemmen.

[0109] Weiterhin wird erwartet, daß eine erfindungsgemäßige Verbindung gegen andere Zellproliferationskrankheiten bei einer Vielzahl verschiedener anderer Krankheitszustände, beispielsweise bei Leukämien, fibroproliferativen und differentiativen Erkrankungen, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, Kaposi-Sarkom, Hämangiom, akuten und chronischen Nephropathien, Atherom, Atherosklerose, arterieller Restenose, Autoimmunerkrankungen, akuter und chronischer Entzündung, Knochenkrankheiten und Augenkrankheiten mit Netzhautgefäßproliferation Wirkung besitzt.

[0110] Gemäß diesem Aspekt der Erfindung wird somit eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon gemäß obiger Definition zur Verwendung als Medikament sowie die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo hydrolysierbaren Esters davon gemäß obiger Definition zur Herstellung eines Medikaments zur Erzielung einer zellzyklusinhibierenden Wirkung (Antizellproliferationswirkung) bei einem Warmblüter wie dem Menschen bereitgestellt. Insbesondere wird durch Verhindern des Eintritts in die S-Phase bzw. des Durchlaufens der S-Phase durch Hemmung von CDK2, CDK4 und/oder CDK6, insbesondere von

CDK2, eine inhibierende Wirkung hervorgerufen.

[0111] Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon gemäß obiger Definition zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs (soliden Tumoren und Leukämien), fibroproliferativen und differentiativen Erkrankungen, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, Kaposi-Sarkom, Hämagiom, akuten und chronischen Nephropathien, Atherom, Atherosklerose, arterieller Restenose, Autoimmunerkrankungen, akuten und chronischen Entzündungen, Knochenerkrankungen und Augenerkrankungen mit Netzhautgefäßproliferation, insbesondere der Behandlung von Krebs, bereitgestellt.

[0112] Gemäß einem weiteren Merkmal dieses Aspekts der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I) bereitgestellt, die bei einem Verfahren zur Erzielung einer zellzyklusinhibierenden Wirkung (Antizellproliferationswirkung) bei einem Warmblüter wie dem Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge einer Verbindung gemäß unmittelbar vorstehender Definition verabreicht, verwendet werden kann. Insbesondere wird durch Verhindern des Eintritts in die S-Phase bzw. des Durchlaufens der S-Phase durch Hemmung von CDK2, CDK4 und/oder CDK6, insbesondere von CDK2, eine inhibierende Wirkung hervorgerufen.

[0113] Die erfindungsgemäße Verbindung kann bei einem Verfahren zur Erzielung einer zellzyklusinhibierenden Wirkung (Antizellproliferationswirkung) bei einem Warmblüter wie dem Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder in vivo hydrolysierbaren Esters davon gemäß obiger Definition verabreicht, verwendet werden. Insbesondere wird durch Verhindern des Eintritts in die S-Phase bzw. des Durchlaufens der S-Phase durch Hemmung von CDK2, CDK4 und/oder CDK6, insbesondere von CDK2, eine inhibierende Wirkung hervorgerufen.

[0114] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können bei einem Verfahren zur Behandlung von Krebs (soliden Tumoren und Leukämien), fibroproliferativen und differentiativen Erkrankungen, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, Kaposi-Sarkom, Hämagiom, akuten und chronischen Nephropathien, Atherom, Atherosklerose, arterieller Restenose, Autoimmunerkrankungen, akuten und chronischen Entzündungen, Knochenerkrankungen und Augenerkrankungen mit Netzhautgefäßproliferation bei einem Warmblüter wie dem Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder in vivo hydrolysierbaren Esters davon gemäß obiger Definition verabreicht, verwendet werden.

[0115] Insbesondere können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei einem Verfahren zur Behandlung von Krebs bei einem Warmblüter wie dem Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder in vivo hydrolysierbaren Esters davon gemäß obiger Definition verabreicht, verwendet werden.

[0116] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Aspekt eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon gemäß obiger Definition zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält, zur Verwendung bei der Erzielung einer zellzyklusinhibierenden Wirkung (Antizellproliferationswirkung) bei einem Warmblüter wie dem Menschen.

[0117] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Aspekt eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon gemäß obiger Definition zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält, zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs (soliden Tumoren und Leukämien), fibroproliferativen und differentiativen Erkrankungen, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, Kaposi-Sarkom, Hämagiom, akuten und chronischen Nephropathien, Atherom, Atherosklerose, arterieller Restenose, Autoimmunerkrankungen, akuten und chronischen Entzündungen, Knochenerkrankungen und Augenerkrankungen mit Netzhautgefäßproliferation bei einem Warmblüter wie dem Menschen.

[0118] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Aspekt eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon gemäß obiger Definition zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält, zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs bei einem Warmblüter wie dem Menschen.

[0119] Die Hinderung von Zellen am Eintritt in die DNA-Synthese durch Hemmung von essentiellen die S-Phase initiierenden Wirkungen wie der CDK2-Initiierung ist möglicherweise auch zum Schutz normaler Zellen des Körpers vor Toxizität von zyklusspezifischen Pharmazeutika geeignet. Die Hemmung von CDK2 oder CDK4 verhindert das Fortschreiten in den Zellzyklus in normalen Zellen, was die Toxizität von zyklusspezifischen Pharmazeutika, die in der S-Phase, G2 oder Mitose wirken, verringern könnte. Ein derartiger Schutz führt möglicherweise zur Verhinderung des normalerweise mit diesen Pharmazeutika assoziierten Haarausfalls.

[0120] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird daher eine Verbindung der Formel (I) gemäß obiger Definition oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon zur Verwendung als Zellschutzmittel bereitgestellt.

[0121] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird daher eine Verbindung der Formel (I) gemäß obiger Definition oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon zur Verwendung bei der Verhinderung des sich aus der Behandlung von malignen Zuständen mit Pharmazeutika ergebenden Haarausfalls bereitgestellt.

[0122] Beispiele für Pharmazeutika zur Behandlung maligner Zustände, die bekanntlich Haarausfall verursachen, sind Alkylierungsmittel wie Ifosfamid und Cyclophosphamid; Antimetabolite wie Methotrexat, 5-Fluoruracil, Gemcitabin und Cytarabin; Vincaalkaloide und Analoga wie Vincristin, Vinbalstin, Vindesin, Vinorelbine; Taxane wie Paclitaxel und Docetaxel; Topoisomerasehemmer wie Irinotecan und Topotecan, cytotoxische Antibiotika wie Doxorubicin, Daunorubicin, Mitoxantron, Actinomycin-D und Mitomycin; und andere wie Etoposid und Tretinoin.

[0123] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung kann die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon zusammen mit einem oder mehreren der obigen Pharmazeutika verabreicht werden. In diesem Fall kann die Verbindung (I) durch systemische oder nichtsystemische Mittel verabreicht werden. Insbesondere kann die Verbindung der Formel (I) durch nichtsystemische Mittel verabreicht werden, beispielsweise durch topische Verabreichung.

[0124] Gemäß einem zusätzlichem Merkmal der Erfindung wird daher eine bei einem Verfahren zur Verhinderung von Haarausfall bei der Behandlung eines oder mehrerer maligner Zustände mit Pharmazeutika bei einem Warmblüter wie dem Menschen, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder in vivo hydrolysierbaren Esters davon verabreicht, zu verwendende Verbindung bereitgestellt.

[0125] Gemäß einem zusätzlichem Merkmal der Erfindung wird eine bei einem Verfahren zur Verhinderung von Haarausfall bei der Behandlung eines oder mehrerer maligner Zustände mit Pharmazeutika bei einem Warmblüter wie dem Menschen, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder in vivo hydrolysierbaren Esters davon bei gleichzeitiger, aufeinanderfolgender oder getrennter Verabreichung mit einer wirksamen Menge des Pharmazeutikums verabreicht, zu verwendende Verbindung bereitgestellt.

[0126] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung bei der Verhinderung des sich aus der Behandlung von malignen Zuständen mit Pharmazeutika ergebenden Haarausfalls bereitgestellt, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon und das Pharmazeutikum zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

[0127] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Kit bereitgestellt, das eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon und ein Pharmazeutikum zur Behandlung maligner Zustände, das bekanntlich Haarausfall verursacht, enthält.

[0128] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Kit bereitgestellt, das folgendes enthält:

- a) eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon in einer ersten Dosierungseinheitsform;
- b) ein Pharmazeutikum zur Behandlung maligner Zustände, das bekanntlich Haarausfall verursacht, in einer zweiten Dosierungseinheitsform und

c) ein Behältnis zur Aufnahme der ersten und zweiten Dosierungsform.

[0129] Gemäß einem anderen Merkmal der Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder in vivo hydrolysierbaren Esters davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung von Haarausfall bei der Behandlung maligner Zustände mit Pharmazeutika bereitgestellt.

[0130] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können bei einer Kombinationsbehandlung zur Verhinderung von Haarausfall verwendet werden, bei der man einem Warmblüter wie dem Menschen eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder in vivo hydrolysierbaren Esters davon, gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger, bei gleichzeitiger, aufeinanderfolgender oder getrennter Verabreichung einer wirksamen Menge eines Pharmazeutikums zur Behandlung maligner Zustände verabreicht.

[0131] Wie oben angegeben, hängt die Größe der für die therapeutische oder prophylaktische Behandlung einer bestimmten Zellproliferationskrankheit erforderlichen Dosis notwendigerweise vom behandelten Wirt, von dem jeweiligen Verabreichungsweg und dem Schweregrad der behandelten Erkrankung ab. Vorgesehen ist eine Dosiseinheit im Bereich von beispielsweise 1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 1 bis 50 mg/kg.

[0132] Die oben definierte CDK-hemmende Wirkung kann als Einzeltherapie zur Anwendung kommen oder zusätzlich zur erfindungsgemäßen Verbindung eine oder mehrere andere Substanzen und/oder Behandlungen umfassen. Solche Kombinationsbehandlungen können durch die gleichzeitige, aufeinanderfolgende oder getrennte Verabreichung der einzelnen Komponenten der Behandlung erfolgen. Auf dem Gebiet der medizinischen Onkologie ist es üblich, bei der Behandlung eines Krebspatienten eine Kombination verschiedener Behandlungsformen anzuwenden. Bei der/den anderen, zusätzlich zu der oben definierten, den Zellzyklus inhibierenden Behandlung verwendeten Komponente(n) einer solchen Kombinationsbehandlung in der medizinischen Onkologie kann es sich um einen operativen Eingriff, eine Strahlentherapie oder eine Chemotherapie handeln. Eine solche Chemotherapie kann drei Hauptkategorien von Therapeutika umfassen:

- (i) andere den Zellzyklus inhibierende Mittel, die auf die gleiche oder eine andere Weise wie die oben definierten wirken;
- (ii) Cytostatika, wie Antiöstrogene (beispielsweise Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen, Droloxifen, Iodoxifen), Progestagene (beispielsweise Megestrolacetat), Aromatasehemmer (beispielsweise Anastrozol, Letrazol, Vorazol, Exemestan), Antiprogestagene, Antiandrogene (beispielsweise Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid, Cyproteronacetat), Agonisten und Antagonisten von LHRH (beispielsweise Goserelinacetat, Luproliid), Testosteron-5a-dihydroreduktasehemmer (beispielsweise Finasterid), antiinvasive Mittel (beispielsweise Metalloproteinaseinhibitoren wie Marimastat und Inhibitoren der Rezeptorfunktion des Urokinaseplasminogenaktivators) und Inhibitoren der Funktion von Wachstumsfaktoren (wobei zu diesen Wachstumsfaktoren beispielsweise der Platelet Derived Growth Factor und der Hepatocyte Growth Factor zählen und wobei zu den Inhibitoren Antikörper gegen Wachstumsfaktoren, Antikörper gegen Wachstumsfaktorrezeptoren, Tyrosinkinasehemmer und Serin-/Threoninkinasehemmer gehören); und
- (iii) antiproliferative/antineoplastische Arzneistoffe und Kombinationen davon, wie sie in der medizinischen Onkologie zur Anwendung kommen, wie Antimetabolite (beispielsweise Antifolate wie Methotrexat, Fluorpyrimidine wie 5-Fluoruracil-, Purin- und Adenosinanaloga, Cytosinarabinosid); Antibiotika mit Antitumorwirkung (beispielsweise Anthracycline wie Doxorubicin, Daunomycin, Epirubicin und Idarubicin, Mitomycin-C, Dactinomycin, Mithramycin); Platinderivate (beispielsweise Cisplatin, Carboplatin); Alkylierungsmittel (beispielsweise Stickstofflost, Melphalan, Chlorambucil, Busulphan, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Nitrosoharnstoffe, Thiotepa); antimitotische Mittel (beispielsweise Vincaalkaloide wie Vincristin und Taxoide wie Taxol, Taxotter); Topoisomerasehemmer (beispielsweise Epipodophyllotoxine wie Etoposid und Teniposid, Amsacrin, Topotecan). Gemäß diesem Aspekt der Erfindung wird ein pharmazeutisches Produkt bereitgestellt, das eine Verbindung der Formel (I) gemäß obiger Definition und eine zusätzliche Substanz mit Antitumorwirkung gemäß obiger Definition zur Kombinationsbehandlung von Krebs enthält.

[0133] Über ihre Anwendung in der therapeutischen Medizin hinaus eignen sich die Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze auch als pharmakologische Werkzeuge für die Entwicklung und Standardisierung von in-vitro- und in-vivo-Testsystemen zur Untersuchung der Wirkungen von Inhibitoren der Zellzyklusaktivität in Labortieren wie Katzen, Hunden, Kaninchen, Affen, Ratten und Mäusen als Beitrag zu der Suche nach neuen Therapeutika.

[0134] Auf die obigen anderen Merkmale hinsichtlich pharmazeutischer Zusammensetzungen, Verfahren, Methoden, Verwendung und Medikamentenherstellung treffen auch die hier beschriebenen alternativen und

bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen zu.

Beispiele

[0135] Die Erfindung wird nun an Hand der folgenden nicht einschränkenden Beispiele erläutert, wobei, wenn nicht anders angegeben:

- (i) Temperaturen in Grad Celsius (°C) angegeben sind; die Arbeiten bei Raumtemperatur bzw. Umgebungs-temperatur, d.h. bei einer Temperatur im Bereich von 18-25°C vorgenommen wurden;
- (ii) organische Lösungen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet wurden; Lösungsmittel bei reduziertem Druck (600-4000 Pascal; 4,5-30 mmHg) an einem Rotationsverdampfer mit einer Badtemperatur von bis zu 60°C abgedampft wurden;
- (iii) Chromatographie Flashchromatographie an Kieselgel bedeutet; Dünnschichtchromatographie (DC) an Kieselgelplatten durchgeführt wurde;
- (iv) der Verlauf von Reaktionen im allgemeinen mittels DC kontrolliert wurde und Reaktionszeiten lediglich zur Veranschaulichung angegeben sind;
- (v) die Endprodukte zufriedenstellende Protonen-NMR-Spektren und/oder Massenspektren lieferten;
- (vi) Ausbeuten nur zur Veranschaulichung angeführt sind und nicht notwendigerweise die durch eine sorgfältige Verfahrensentwicklung erzielbaren darstellen; Herstellungen wiederholt wurden, wenn mehr Material benötigt wurde;
- (vii) die angeführten NMR-Daten in der Form von delta-Werten für die wichtigsten diagnostischen Protonen sind und in Teilen pro Million (ppm) relativ zu Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard bei 300 MHz mit perdeuteriertem Dimethylsulfoxid (DMSO-d₆) als Lösungsmittel bestimmt wurden, sofern nicht anders vermerkt;
- (viii) chemische Symbole ihre üblichen Bedeutungen haben; SI-Einheiten und -Symbole verwendet werden;
- (ix) Lösungsmittelverhältnisse als Volumenverhältnisse (v/v) angeführt sind; und
- (x) Massenspektren mit einer Elektronenenergie von 70 Elektronenvolt im Chemische-Ionisations-Betrieb (CI) mit einer Direct-Exposure-Sonde gemessen wurden; wo angegeben, die Ionisierung durch Elektronenstoß (EI), Bombardierung mit schnellen Atomen (FAB) oder Elektrospray (ESP) erfolgte; die m/z-Werte angeführt sind; im allgemeinen nur Ionen, die auf die Molekülmasse schließen lassen, aufgeführt sind und das angegebene Masseion (MH)⁺ ist, sofern nicht anders vermerkt;
- (xi) sofern nicht anders vermerkt, Verbindungen mit einem asymmetrisch substituierten Kohlenstoff- und/oder Schwefelatom nicht racematisches gespalten wurden;
- (xii) wenn eine Synthese als analog zu einer in einem vorhergehenden Beispiel beschriebenen beschrieben ist, es sich bei den verwendeten Mengen um die millimolaren Verhältnisse handelt, die den in dem vorhergehenden Beispiel verwendeten entsprechen;
- (xvi) die folgenden Abkürzungen verwendet wurden:

THF	Tetrahydrofuran;
AS	Ausgangsstoff;
NMP	N-Methylpyrrolidinon;
DCM	Dichlormethan und
DMSO	Dimethylsulfoxid.

Beispiel 1

5-Cyano-4-morpholino-2-{4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin

[0136] 5-Chlor-5-cyano-4-morpholinopyrimidin (Methode 55: 425 mg, 1,90 mmol), 4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulfamoyl]anilin (Methode 1; 514 mg, 1,90 mmol) und 1 M etherischer Chlorwasserstoff (189□1, 3,79 mmol) in 2-Butanol (2 ml) wurden 15 Stunden auf 95°C erhitzt. Die Mischung wurde abkühlen gelassen und mit Siliciumdioxid versetzt, wonach die flüchtigen Bestandteile abgedampft wurden. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie unter Verwendung von DCM/methanolischem Ammoniak (100:0) unter Erhöhung der Polarität auf (92:8) als Elutionsmittel gereinigt, wonach das Produkt aus Methanol umkristallisiert wurde, was die Titelverbindung (164 mg, 19%) ergab. NMR: 0.89 (d, 6H), 1.44 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 3.68-3.74 (m, 4H), 3.83-3.90 (m, 4H), 7.69 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.49 (s, 1H), m/z: 460.

Beispiel 2-11

[0137] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Beispiel 1 unter Verwendung von 4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulfamoyl]anilin (Methode 1) und des entsprechenden 4-substituierten Pyrimidin-Ausgangs-

stoffe hergestellt.

Bsp.	Verbindungsname	NMR	m/z	AS
2	5-Cyano-4-(2-methylpropylamino)-2-{4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulfonyl]anilino}pyrimidin	0.86 (d, 6H), 0.90 (d, 6H), 1.44 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.40 (t, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 3.23 (t, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.13 (brs, 1H)	446	Meth. 57
3	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulfonyl]anilino}pyrimidin	0.89 (d, 6H), 1.17 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 3.45 (m, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.84 (brt, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 10.13 (brs, 1H)	418	Meth. 56
4	5-Cyano-4-(2-fluorethylamino)-2-{4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulfonyl]anilino}pyrimidin	0.90 (d, 6H), 1.44 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.69 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.98 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.18 (brs, 1H)	436	Meth. 58
5	5-Cyano-4-(3-ethoxypropylamino)-2-{4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulfonyl]anilino}pyrimidin	0.89 (d, 6H), 1.09 (t, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 3.36-3.53 (m, 6H), 7.67 (d, 2H), 7.80 (t, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 10.15 (brs, 1H)	476	Meth. 59
6	5-Cyano-4-butylamino)-2-{4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulfonyl]anilino}pyrimidin	0.86-0.94 (m, 9H), 1.34 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 3.41 (m, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.89 (t, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 10.14 (brs, 1H)	446	Meth. 60
7	5-Cyano-4-(N-(methyl)allylamino)-2-{4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulfonyl]anilino}pyrimidin	0.89 (d, 6H), 1.44 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 4.34 (d, 2H), 5.19 (m, 2H), 5.90 (m, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.44 (s, 1H), 10.18 (brs, 1H)	444	Meth. 61
8	5-Cyano-4-(N-(methyl)ethoxycarbonylmethylamino)-2-{4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulfonyl]anilino}pyrimidin	0.89 (d, 6H), 1.14 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 4.09 (q, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.49 (s, 1H), 10.24 (brs, 1H)	490	Meth. 62

9	5-Cyano-4-(N-(methyl)-2-cyanoethylamino-2-{4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0.89 (d, 6H), 1.44 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.77 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.99 (t, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.49 (s, 1H), 10.24 (brs, 1H)	457	Meth. 63
10	5-Cyano-4-diethylamino-2-{4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0.93 (d, 6H), 1.21 (t, 6H), 1.51 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 3H), 3.69 (m, 4H), 7.69 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 10.14 (brs, 1H)	446	Meth. 64
11	5-Cyano-4-(N-methyl)-2-methoxyethylamino-2-{4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0.89 (d, 6H), 1.46 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 10.17 (brs, 1H)	462	Meth. 65

Beispiel 12

5-Cyano-4-(3-morpholinopropylamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin

[0138] 2-Chlor-5-cyano-4-(3-morpholinopropylamino)pyrimidin (Methode 66; 525 mg, 1,87 mmol), 4-[N-(Tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilin (Methode 2; 430 mg, 1,68 mmol) und 1 M etherischer Chlorwasserstoff (1,87 ml, 1,87 mmol) in 2-Butanol (3 ml) wurden 3 Stunden auf 90°C erhitzt. Die Mischung wurde abkühlen gelassen, wonach der erhaltene Niederschlag abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen wurde. Der rohe Feststoff wurde mittels Chromatographie unter Verwendung von DCM/methanolischem Ammoniak (100:0) unter Erhöhung der Polarität (97:3) als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert, was die Titelverbindung (111 mg) ergab.

NMR: 1.50 (m, 1H), 1.67-1.88 (m, 5H), 2.28-2.40 (m, 6H), 2.73 (t, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.51-3.60 (m, 5H), 3.67 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.13 (brs, 1H); m/z: 502.

Beispiel 13-19

[0139] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Beispiel 12 unter Verwendung von 4-[N-(Tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilin (Methode 2) und des entsprechenden 4-substituierten Pyrimidin-Ausgangsstoffs hergestellt.

Bsp.	Verbindungsname	NMR	m/z	AS
13	5-Cyano-4-(diethylamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilin}pyrimidin	1.24 (t, 6H), 1.52 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 3H), 2.75 (t, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.60-3.84 (m, 6H), 7.56 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.43 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)	431	Meth. 64
14	5-Cyano-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilin}-4-(2-methylpropylamino)pyrimidin	1.52 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 3.24 (t, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.78 (q, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.02 (brt, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)	431	Meth. 57
15	5-Cyano-4-[N-(methylallylamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilin}pyrimidin	1.52 (m, 1H), 1.65-1.90 (m, 3H), 2.74 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.79 (q, 1H), 4.35 (d, 2H), 5.24 (m, 2H), 5.92 (m, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.48 (s, 1H), 10.22 (s, 1H)	429	Meth. 61
16	5-Cyano-4-(2-fluorethylamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilin}pyrimidin	1.50 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.55 (t, 1H), 4.68 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 7.99 (t, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.19 (s, 1H)	421	Meth. 58
17	5-Cyano-4-[N-(methyl)-2-cyanoethylamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilin}pyrimidin	1.52 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.57 (q, 1H), 3.68 (q, 1H), 3.78 (q, 1H), 4.00 (t, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 10.25 (s, 1H)	442	Meth. 63
18	5-Cyano-4-[2-(dimethylamino)ethylamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilin}pyrimidin	1.52 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.48 (m, 2H), 2.75 (t, 2H), 3.54 (m, 3H), 3.68 (q, 1H), 3.79 (quin, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.93 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 10.16 (s, 1H)	446	Meth. 97
19	5-Cyano-4-(cyanomethylamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilin}pyrimidin	1.50 (m, 1H), 1.68-1.88 (m, 3H), 2.74 (t, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.78 (Quintett, 1H), 4.38 (d, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.77-7.94 (d, 2H), 8.45 (t, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.39 (s, 1H)	414	Meth. 100

Beispiel 20-28

[0140] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Beispiel 12 unter Verwendung von 4-[N-(2-Methoxyethyl)sulfamoyl]anilin (Methode 5) und des entsprechenden 4-substituierten Pyrimidin-Ausgangsstoffs hergestellt.

Bsp.	Verbindungsname	NMR	m/z	AS
20	5-Cyano-4-[N-(methyl)-2-ethoxyethylamino]-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilin}pyrimidin	2.89 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.30 (2 × s, m, 8H), 3.60 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)	421	Meth. 65
21	5-Cyano-4-(2,6-dimethylmorpholino)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilin}pyrimidin (cis- und trans-Isomere)	1.15 (d, 6H), 2.74-2.94 (q and m, 4H), 3.18 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.65 (m, 2H) cis und trans-Isomere), 3.98 (dd) and 4.08 (m) (cis und trans-Isomere, 1H), 4.52 (d, 2H), 7.53 (brt, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 8.51 (s, 1H), 10.23 (s, 1H)	447	Meth. 98
22	5-Cyano-4-(cis-2,6-dimethylmorpholino)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilin}pyrimidin	1.15 (d, 6H), 2.74 (m 2H), 2.88 (q, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.52 (d, 2H), 7.53 (brt, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.51 (s, 1H), 10.24 (s, 1H)	447	Meth. 99
23 ¹	5-Cyano-4-(3,5-dimethylpiperidino)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilin}pyrimidin	0.89 (7H, d + m), 1.68 (m, 2H), 1.81 (brd, 1H), 2.61 (t, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 4.60 (dxq, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.44 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)	445	Meth. 101
24	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilin}pyrimidin	1.19 (t, 3H), 2.88 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.86 (t, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.49 (s, 1H), 10.14 (s, 1H)	377	Meth. 56
25	5-Cyano-4-(4-(2-methoxyethyl)piperezin-1-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilin}pyrimidin	2.56 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.86 (m, 4H), 7.51 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 10.21 (s, 1H)	476	Meth. 102
26	5-Cyano-2-(4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilin)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin	2.20 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.87 (m, 4H), 7.50 (t, 1H) 7.72 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.49 (s, 1H), 10.21 (s, 1H)	432	Meth. 103
27	5-Cyano-4-(4-isopropylpiperezin-1-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilin}pyrimidin	0.99 (d, 6H), 2.56 (m, 4H), 2.69 (m, 1H), 2.89 (q, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.87 (m, 4H), 7.52 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.48 (s, 1H), 10.21 (s, 1H)	460	Meth. 104
28	5-Cyano-4-[4-(ethylsulfamoyl)piperezin-1-yl]-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilin}pyrimidin	1.21 (t, 3H), 2.89 (q, 2H), 3.12 (q, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.36 (t, 4H), 3.94 (t, 4H), 7.51 (t, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)	510	Meth. 105

¹ cis- und trans-Isomere im Gemisch im Verhältnis 80:20 (gemäß NMR).

Beispiel 29-34

[0141] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Beispiel 12 unter Verwendung von 4-[N-(3-Methoxypropyl)sulfamoyl]anilin (Methode 4) und des entsprechenden 4-substituierten Pyrimidin-Ausgangsstoffs her-

gestellt.

Bsp.	Verbindungsname	NMR	m/z	AS
29	5-Cyano-4-(4-(ethoxy-carbonylpiperazin-1-yl)-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1.22 (t, 3H), 1.59 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.91 (m, 4H), 4.08 (q, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)	504	Meth. 106
30	5-Cyano-2-(4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino)4-methylaminopyrimidin	1.60 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.95 (d, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)	377	Meth. 107
31	5-Cyano-2-(4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino)4-(2-propylamino)pyrimidin	1.59 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.18 (t, 1H), 3.28 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.32 (t, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.70 (d, 2H), 10.31 (s, 1H)	401	Meth. 108
32	5-Cyano-4-cyanomethylamino-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	1.54 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 4.36 (d, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.92 (t, 2H), 8.42 (t, 1H), 8.51 (s, 1H), 10.39 (s, 1H)	402	Meth. 100
33	5-Cyano-2-{4-[N(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}-4-[N-(methyl)-2,2,2-trifluoroethylamino]pyrimidin	1.58 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 4.70 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.84 (t, 2H), 8.59 (s, 1H), 10.35 (s, 1H)	459	Meth. 109
34	5-Cyano-4-(2-methoxyethylamino)-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	1.57 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.24 (s & m, 3H & 2H), 3.52 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 7.38 (brt, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.84 (brt, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)	421	Meth. 110

Beispiel 35-39

[0142] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Beispiel 12 ausgehend von 4-n-Butylamino-2-chlor-5-cyanopyrimidin (Methode 60) und dem entsprechenden Anilin-Ausgangsstoff hergestellt.

Bsp.	Verbindungsname	NMR	m/z	AS
35	5-Cyano-4-n-Butylamino-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0.90 (t, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.40 (m, 2H), 5.00 (brs, 1H), 7.50 (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.9 (d, 3H), 8.40 (s, 1H)	404	Meth. 5
36	5-Cyano-4-n-butylamino-2-(4-[N-(n-pentyl)sulfamoyl]anilino)pyrimidin	0.80 (t, 3H), 0.90 (t, 3H), 1.20 (m, 4H), 1.30 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.40 (m, 2H), 7.40 (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (brs, 1H), 8.40 (s, 1H)	416	Meth. 8
37	5-Cyano-4-n-butylamino-2-(4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino)pyrimidin	0.90 (t, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.40 (m, 2H), 7.40 (brs, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (brs, 1H), 8.40 (s, 1H)	418	Meth. 4
38	5-Cyano-4-n-butylamino-2-{4-mesylanilino}pyrimidin	0.90 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.15 (brs, 1H), 8.45 (s, 1H)	345	im Handel erhältlich

Beispiel 39-40

[0143] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Beispiel 12 ausgehend von 2-Chlor-5-cyano-4-(2,2,2-trifluorethylamino)pyrimidin (Methode 95) und dem entsprechenden Anilin-Ausgangsstoff hergestellt.

Bsp.	Verbindungsname	NMR	m/z	AS
39	5-Cyano-4-(2,2,2-trifluorethylamino)-2-{4-N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl}anilino)pyrimidin	1.55 (m, 2H), 2.75 (q, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.22 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.40 (t, 1H), 8.50 (s, 1H)	m/z: 444	Meth. 4
40	5-Cyano-4-(2,2,2-trifluorethylamino)-2-{4-N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl}anilino)pyrimidin	2.90 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.25 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.40 (t, 1H), 8.50 (s, 1H)	430	Meth. 5

Beispiel 41-42

[0144] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Beispiel 12 ausgehend von 2-Chlor-5-cyano-4-ethylaminopyrimidin (Methode 56) und dem entsprechenden Anilin-Ausgangsstoff hergestellt.

Bsp.	Verbindungsname	NMR	m/z
41	5-Cyano-4-ethylamino-2-(4-mesylanilino)pyrimidin	1.20 (t, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.00 (m, 3H), 8.40 (s, 1H)	317
42 ¹	5-Cyano-4-ethylamino-2-[4-(N-allylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	1.18 (t, 3H), 3.37 (d, 2H), 3.50 (m, 2H), (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.63 (m, 1H), (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.65 (brs, 1H)	359

¹ Anilin – Methode 6

Beispiel 43

5-Cyano-4-butylamino-2-{4-[N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin

[0145] 4-Butylamino-5-N-t-butylcarbamoyl-2-{4-[N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin (Me-

thode 67; 200 mg, 0,40 mmol) in Thionylchlorid (1 ml) wurde 12 Stunden auf 90°C erhitzt. Die Mischung wurde abkühlen gelassen und dann auf Siliciumdioxid verdampft. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie unter Verwendung von DCM/Methanol (100:0) unter Erhöhung der Polarität auf (97:3) gereinigt. Das Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert, was die Titelverbindung (33 mg) ergab.

NMR: 0.90 (t, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.41-1.63 (m, 3H), 1.66-1.88 (m, 3H), 2.73 (t, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.88 (brs, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 10.13 (brs, 1H); m/z: 431.

Beispiel 44-54

[0146] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Beispiel 43 unter Verwendung des entsprechenden 4-substituierten Amidoyrimidin-Ausgangsstoffs hergestellt.

Bsp.	Verbindungsname	NMR	m/z	AS
44 ¹	5-Cyano-4-(2,2,2-trifluoroethylamino)-2-{4-N-(tetrahydrafur-2-ylmethyl)sulfamoyl}anilino}pyrimidin	1.50 (m, 1H), 1.68-1.89 (m, 3H), 2.74 (t, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.39 (t, 1H), 8.51, (s, 1H), 10.31 (brs, 1H)	457	Meth. 68
45 ^{1,2}	5-Cyano-4-[bis-(2-cyanoethyl)amino]-2-{4-N-Tetrahydrafur-2-ylmethyl)sulfamoyl}anilino}pyrimidin	1.50 (m, 1H), 1.65-1.88 (m, 3H), 2.74 (t, 2H), 2.95 (t, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 4H), 7.52 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 10.31 (brs, 1H)	481	Meth. 69
46 ³	5-Cyano-4-(cyclopropylamino)-2-{4-[N-(tetrahydrafur-2-ylmethyl)sulfamoyl}anilino}pyrimidin	0.68 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.69-1.88 (m, 3H), 2.73 (t, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.69 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 10.20 (brs, 1H).	415	Meth. 70
47 ³	5-Cyano-4-(cyclopropylmethylamino)-2-{4-[N-(tetrahydrafur-2-ylmethyl)sulfamoyl}anilino}pyrimidin	0.02 (m, 2H), 0.19 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.44-1.64 (m, 3H), 2.50 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.38-3.58 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.78 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).	429	Meth. 71
48 ³	5-Cyano-4-(cyclohexylamino)-2-{4-[N-(tetrahydrafur-2-ylmethyl)sulfamoyl}anilino}pyrimidin	1.08-1.56 (m, 6H), 1.60-1.93 (m, 8H), 2.72 (brs, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.95 (brs, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.64 (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 10.20 (brs, 1H).	457	Meth. 72
49 ³	5-Cyano-4-(tetrahydrafur-2-ylmethylamino)-2-{4-[N-(tetrahydrafur-2-ylmethyl)sulfamoyl}anilino}pyrimidin	1.50 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.70-1.96 (m, 6H), 2.73 (t, 2H), 3.36-3.60 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.84 (t, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 10.15 (brs, 1H)	459	Meth. 73
50 ⁴	5-Cyano-4-(pyrid-3-ylmethylamino)-2-{4-[N-(tetrahydrafur-2-ylmethyl)sulfamoyl}anilino}pyrimidin	1.50 (m, 1H), 1.65-1.87 (m, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.46-3.82 (m, 3H), 4.63 (d, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.72 (m, 3H), 8.4 (m, 2H), 8.50 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.14 (brs, 1H)	466	Meth. 74

51 ⁴	5-Cyano-4-(piperidino-2-{4-[N-tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1.42 (m, 10H), 2.73 (t, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.72-3.90 (m, 9H), 7.50 (t, 1H), 7.69 (d, 3H), 7.83 (d, 2H), 8.44 (s, 1H), 10.15 (brs, 1H)	443	Meth. 75
52 ⁴	5-Cyano-4-[N-(ethyl)cyclohexylamino]-2-{4-[N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1.20 (t, 3H), 1.25-1.86 (m, 14H), 2.73 (t, 2H), 3.48-3.80 (m, 5H), 4.58 (m, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.40 (s, 1H) 10.13 (brs, 1H)	485	Meth. 76
53 ⁵	5-Cyano-4-(n-butoxycarbonyl-methylamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0.78 (t, 3H), 1.20 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.64-1.92 (m, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.48-3.80 (m, 4H), 4.00 (t, 2H), 4.12 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.23 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.22 (brs, 1H)	489	Meth. 77
54 ⁵	5-Cyano-4-(2-methoxycarbonyl-ethylamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1.50 (m, 1H), 1.67-1.9 (m, 3H), 2.70 (m, 4H), 3.48-3.80 (m, 6H), 4.02 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.95 (m, 1H), 10.18 (brs, 1H)	461	Meth. 78

¹ Die Reaktionsmischung wurde 3 Stunden auf 90°C erhitzt.
² Als Elutionsmittel für die Chromatographie diente Isohexan/Essigsäureethylester (100:0) unter Erhöhung der Polarität auf (0:100)
³ Die Reaktionsmischung wurde 6 Stunden auf 90°C erhitzt.
⁴ Die Reaktionsmischung wurde 3 Stunden auf 95°C erhitzt.
⁵ Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden auf 95°C erhitzt.

Beispiel 55-56

[0147] In Analogie zu Beispiel 1 wurde 2-Chlor-5-cyano-4-morpholinpyrimidin (Methode 55) mit dem entsprechenden Anilin behandelt, was die folgenden Verbindungen ergab.

Bsp.	Verbindungsname	NMR	m/z	AS
55	5-Cyano-4-morpholino-2-(4-sulfamoyl-anilino)pyrimidin	3.70 (t, 4H), 3.86 (m, 4H), 7.20 (s, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 10.22 (s, 1H)	359 (MH) ⁻	im Handel erhältlich
56	5-Cyano-4-morpholino-2-{4-[N-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0.73 (s, 6H), 2.50 (d, 2H), 3.07 (s, 1H), 3.70 (t, 4H), 3.87 (t, 4H), 7.22 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 10.25 (s, 1H)	447	Meth. 3

Beispiel 57

4-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-5-cyano-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin

[0148] 4-[4-(2-Acetoxyethylpiperazin-1-yl)]-5-cyano-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin (Methode 119; 290 mg) wurde in Methanol (3 ml) gelöst und mit 35%igem Ammoniak (1,5 ml) versetzt, wonach der Ansatz 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach Abdampfen der flüchtigen Bestandteile wurde der Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von DCM/Methanol (98:2) als Elutionsmittel unter Erhöhung der Polarität auf (95:5) gereinigt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Essigsäureethylester/Diethylether trituriert und abfiltriert, was die Titelverbindung (19 mg) ergab.

NMR: 1.55 (m, 2H), 2.45 (2H), 2.55 (brt 4H), 2.75 (q, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.26 (2H), 3.50 (q, 2H), 3.88 (brt, 4H), 4.42 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.48 (s, 1H), 10.21 (s, 1H); m/z: 476.

Beispiel 58

5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-{4-N-(2-methoxyethyl)-sulfamoylanilino}pyrimidin

[0149] 2-Chlor-5-cyano-4-cyclopropylaminopyrimidin (Methode 96; 295 mg, 1,28 mmol) wurde in heißem 2-Butanol (3 ml) gelöst. Nach Zugabe einer heißen Lösung von 4-[N-(4-Methoxyethyl)sulfamoyl]anilin (Methode 5; 207 mg, 0,90 mmol) in 2-Butanol (3 ml) wurde der Ansatz 15 unter Röhren 1 Stunde auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und durch Abdampfen von den flüchtigen Bestandteilen befreit, was einen Feststoff ergab. Der feste Rückstand wurde mit heißem Essigsäureethylester trituriert und abgekühlt, wonach 20 der erhaltene Feststoff abfiltriert wurde, was die Titelverbindung (270 mg, 77%) ergab. NMR: 0.68 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 2.88 (m, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 7.48 (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 8.12 (brs, 1H) 8.41 (s, 1H), 10.31 (s, 1H); m/z: 389.

Beispiel 59-72

[0150] Die folgenden Beispiele wurden in Analogie zu Beispiel 58 ausgehend von 2-Chlor-5-cyano-4-cyclopropylaminopyrimidin (Methode 96) und dem entsprechenden Anilin hergestellt.

Bsp.	Verbindungsname	NMR	m/z	AS
59	5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0.68 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 7.48 (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 8.12 (brs, 1H) 8.41 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)	403	Meth. 4
60	5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-{4-(ethylsulfonyl)anilino}pyrimidin	0.68 (m, 2H), 0.83 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.20 (q, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.12 (d und s, 3H), 8.41 (s, 1H), 10.37 (brs, 1H)	344	Ref. ¹
61	5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-{4-[(2-ethoxyethyl)sulfonyl]anilino}pyrimidin	0.68 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.90 (t, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.28 (q, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.15 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.37 (brs, 1H)	388	Ref. ²
62	5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-{4-(propylsulfonyl)anilino}pyrimidin	0.68 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.88 (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.13 (s und d, 3H), 8.42 (s, 1H), 10.39 (brs, 1H)	358	Ref. ¹
63	5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-(4-mesylanilino)pyrimidin	0.68 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.88 (t, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 7.82 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.17 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.40 (brs, 1H)	330	im Handel erhältlich
64	5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-{4-[2-diethylamino)ethylsulfonyl]anilino}pyrimidin	0.68 (m, 2H), 0.82 (m, 8H), 2.33 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 7.81 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)	415	im Handel erhältlich
65	5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-{4-[N-(2-diethylaminoethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0.71 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.87 (t, 6H), 2.38 (m, 6H), 2.78 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 7.21 (brs, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.08 (d and s, 3H), 8.41 (s, 1H), 10.24 (s, 1H)	430	Meth. 17

66	5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-{N-(2-diethylamino)ethyl}-N-(methyl)sulfamoyl]anilino)pyrimidin	0.68 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 0.93 (t, 6H), 2.45 (m, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.00 (m, 2H) 7.71 (d, 2H), 8.09 (brs, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.43 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)	444	Meth. 18
67	5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-{N-(2-methoxyethyl)-N-(methyl)sulfamoyl]anilino)pyrimidin	0.68 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.08 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.09 (d, 3H), 8.40 (s, 1H), 10.38 (brs, 1H)	403	Meth. 16
68	5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-(4-{N-[2-(piperidino)ethyl]sulfamoyl]anilino)pyrimidin	0.68 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 2.18 (m, 4H), 2.23 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.85 (m, 1H), 7.19 (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 10.19 (brs, 1H)	442	Meth. 7
69	5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-{4-[3-(isopropylamino)propylsulfonyl]anilino)pyrimidin	0.69 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 1.18 (d, 6H), 1.90 (brquin, 2H), 2.90 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.12 (brs, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.25-8.90 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.35 (s, 1H)	415	Meth. 30
70	5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-{4-[4-(isopropylamino)butylsulfonyl]anilino)pyrimidin	0.68 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 1.20 (d, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 2.83 (m, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.68 (brs, 2H), 10.34 (s, 1H)	429	Meth. 29
71	5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-{4-[N-(3-(piperidinopropyl)sulfamoyl]anilino)pyrimidinhydrochlorid	0.68 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 1.21 (t, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.72 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 2.78 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.08 (d, 3H), 8.40 (s, 1H), 9.92 (brs, 1H), 10.19 (brs, 1H)	456	Meth. 19
72	5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-(4-[N-(methyl)-N-(3-piperidinopropyl)sulfamoyl]anilino)pyrimidinhydrochlorid	0.68 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 1.37 (brm, 1H), 1.73 (m, 4H), 1.92 (brm, 5H), 2.18 (m, 4H) 2.64 (s, 3H), 2.83 (m, 3H), 2.98 (m, 4H), 3.37 (brt, 2H), 7.69 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.96 (brs, 1H), 10.28 (brs, 1H)	470	Meth. 20

¹ Helv. Chim. Acta, 66(4) 1046-52 (1983)² Kogyo Kagaku Zasshi, 62 825-8 (1959)

Beispiel 73

5-Cyano-4-ethylamino-2-(4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino)pyrimidin

[0151] 5-Cyano-4-ethylamino-2-[(4-fluorsulfonyl)anilino]pyrimidin (Methode 111; 50 mg, 0,16 mmol), 3-Methoxypropylamin (28 mg, 0,31 mmol) und polymergeträgertes 4-(Dimethylamino)pyridin (von Argonout Technologies Inc; 1,45 mmol/l) (218 mg, 0,31 mmol) in NMP (1 ml) wurden 18 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach Abdampfen der flüchtigen Bestandteile wurde der Rückstand mit Ether trituriert. Der erhaltene Feststoff wurde durch Umkehrphasenchromatographie (Waters-xterra-Säule 19 × 50 mm) (0,1% Ameisensäure in einem Gradienten von 0-95% Acetonitril in Wasser) gereinigt, was die Titelverbindung (16 mg, 26%) ergab.

NMR: 1.18 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), m/z: 391.

Beispiel 74-100

[0152] In Analogie zu Beispiel 73 wurde 5-Cyano-4-ethylamino-2-[(4-fluorsulfonyl)anilino]pyrimidin (Methode 111) mit dem entsprechenden Amin behandelt, was die folgenden Verbindungen ergab.

Bsp.	Verbindungsname	m/z
74	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(3-ethoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	405
75	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(3-imidazolylpropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	427
76	5-Cyano-4-ethylamino-2-(4-{N-[3-(2-dimethylaminoethoxy)propyl}sulfamoyl)anilino)pyrimidin	448
77	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(3-morpholinopropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	446
78	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-pyrrolidinylethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	416
79	5-Cyano-4-ethylamino-2-(4-{N-[2-(1-ethylpyrrolidin-2-yl)ethyl}sulfamoyl)anilino)pyrimidin	430
80	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-pyridin-2-ylethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	424
81	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(pyridin-3-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	410
82	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-piperidinoethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	430
83	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-diethylaminoethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	418
84	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-pyridin-4-ylethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	424
85	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(pyridin-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	410
86	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-acetamidoethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	404
87	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-isopropylaminoethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	404
88	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-dimethylaminoethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	390
89	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-morpholinoethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	432
90	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-dioxan-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	419
91	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	403
92	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-hydroxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	377
93	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-propinyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	418
94	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	405
95	5-Cyano-4-ethylamino-2-[4-(N-methylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	333
96	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-(2-hydroxyethyl)ethoxy)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	407
97	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-hydroxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	363

98	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(5-hydroxypentyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	405
99	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-hydroxybutyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	391
100	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-cyanoethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	377

Beispiel 101

5-Cyano-4-n-butylamino-2-{4-[N-(ethylthioethyl) sulfamoyl]anilino}pyrimidin

[0153] 5-Cyano-4-butylamino-2-[(4-fluorosulfonyl)anilino]pyrimidin (Methode 112; 200 mg, 0,57 mmol), 2-(Ethylthio)ethylamin (480 mg, 4,56 mmol), Triethylamin (58 mg, 0,57 mmol) und 4-(Dimethylamino)pyridin (7 mg, 0,06 mmol) in 1-Butanol (6 ml) wurden 24 Stunden auf 95°C erhitzt. Die Mischung wurde abkühlen gelassen, wonach das Lösungsmittel abgedampft wurde. Der erhaltene Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert, was die Titelverbindung (130 mg) ergab.

NMR: 0.90 (t, 3H), 1.10 (t, 3H) 1.35 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 4H), 2.90 (t, 2H), 3.40 (q, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.80-8.88 (m, 3H), 8.40 (s, 1H); m/z: 434.

Beispiel 102-108

[0154] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Beispiel 101 ausgehend von 5-Cyano-4-butylamino-2-[(4-fluorosulfonyl)anilino]pyrimidin (Methode 112) und den entsprechenden Aminen hergestellt.

Bsp.	Verbindungsname	NMR	m/z
102	5-Cyano-4-n-butylamino-2-{4-[N-(2-morpholinoethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0.90 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 2.30 (m, 6H), 2.81 (t, 2H), 3.39-3.60 (m, 6H), 7.75 (d, 2H), 7.90 (m, 3H), 8.39 (s, 1H)	459
103	5-Cyano-4-n-butylamino-2-{4-[N-(3-imidazol-1-ylpropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0.95 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.40 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.90 (m, 3H), 8.39 (s, 1H)	454
104	5-Cyano-4-n-butylamino-2-{4-[N-(2-piperidinoethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0.95 (t, 3H), 1.20-1.50 (m, 8H), 1.55 (m, 2H), 2.20 (brm, 6H), 2.80 (t, 2H), 3.40 (q, 2H), 7.25 (brs, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.90 (m, 3H), 8.40 (s, 1H)	457
105	5-Cyano-4-n-butylamino-2-{4-[N-(2-pyrid-2-ylethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0.95 (t, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.80 (t, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.40 (q, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.50 (brs, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.90 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.40 (d, 1H)	451
106	5-Cyano-4-n-butylamino-2-{4-[N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0.90 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.60 (m, 6H), 2.20-2.40 (m, 6H), 2.80 (t, 2H), 3.40 (q, 2H), 7.30 (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.9 (m, 3H), 8.38 (s, 1H)	443
107	5-Cyano-4-n-butylamino-2-{4-[N-(3-amino-2-hydroxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0.90 (t, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.90 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 10.15 (brs, 1H)	419
108	5-Cyano-4-n-butylamino-2-{4-[N-(2-isopropylaminoethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0.90 (m, 9H), 1.40 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.80 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.9 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 10.20 (s, 1H)	431

Beispiel 109

5-Cyano-4-(2,2,2-trifluorethylamino)-2-{4-[N-(2-imidazo-4-lylethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin

[0155] 5-Cyano-4-(2,2,2-trifluorethylamino)-2-[(4-fluorsulfonyl)anilino]pyrimidin (Methode 113; 200 mg, 0,53 mmol), Histamin (466 mg, 4,24 mmol), Triethylamin (54 mg, 0,53 mmol) und 4-(Dimethylamino)pyridin (7 mg, 0,05 mmol) in 2-Butanol (6 ml) wurden 48 Stunden auf 95°C erhitzt. Die Mischung wurde abkühlen gelassen, wonach das Lösungsmittel abgedampft wurde. Der erhaltene Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert, was die Titelverbindung (80 mg) ergab.

NMR: 2.70 (m, 2H), 3.10 (t, 2H), 4.30 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.50 (s, 1H); m/z: 466

Beispiel 110-114

[0156] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Beispiel 109 ausgehend von 5-Cyano-4-(2,2,2-trifluorethylamino)-2-[(4-fluorsulfonyl)anilino]pyrimidin (Methode 113) und den entsprechenden Aminen hergestellt.

Bsp.	Verbindungsname	NMR	m/z
110	5-Cyano-4-(2,2,2-trifluorethylamino)-2-{4-[N-(mesylethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2.99 (s, 3H), 3.00-3.40 (m, 7H), 4.25 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.40 (brs, 1H), 8.50 (s, 1H)	478
111	5-Cyano-4-(2,2,2-trifluorethylamino)-2-(4-{N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]sulfamoyl}anilino)pyrimidin	2.90 (q, 2H), 3.40-3.60 (m, 6H), 4.25 (m, 2H), 4.55 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.40 (t, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)	460
112	5-Cyano-4-(2,2,2-trifluorethylamino)-2-{4-[N-(3-hydroxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1.50 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.30 (q, 2H), 4.45 (t, 1H), 7.40 (brs, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.40 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.40 (brs, 1H)	430
113	5-Cyano-4-(2,2,2-trifluorethylamino)-2-{4-[N-(2-methyl-1,3,4-triazol-5-yl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2.20 (brm, 3H), 2.75 (brm, 2H), 3.00 (brm, 2H), 4.20 (q, 2H), 7.50 (brs, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.40 (t, 1H), 8.50 (s, 1H)	481
114	5-Cyano-4-(2,2,2-trifluorethylamino)-2-{4-[N-(2-hydroxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2.80 (q, 2H), 3.40 (t, 2H), 4.25 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.40 (t, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.40 (brs, 1H)	416

Beispiel 115

5-Cyano-4-(2,3-dihydroxypropylamino)-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin

[0157] Eine Suspension von 2-Chlor-4-(4-chlorphenoxy)-5-cyanopyrimidin (Methode 115; 179 mg, 0,68 mmol) und 4-[N-(3-Methoxypropyl)sulfamoyl]anilin (Methode 4; 149 mg, 0,61 mmol) in 2-Butanol (6 ml) wurde unter Rühren 5 Stunden auf 50°C erhitzt. Nach Zugabe von 3-Amino-1,2-propandiol (309 mg, 3,4 mmol) wurde die Temperatur auf 90°C erhöht und der Ansatz noch 18 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der erhaltene Feststoff aus Ethanol umkristallisiert, was die Titelverbindung (104 mg, 39%) ergab.

NMR: 1.55 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.40 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.70 (t, 1H), 5.85 (m, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 10.20 (s, 1H); m/z: 436.

Beispiel 116-129

[0158] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Beispiel 115 ausgehend von 2-Chlor-4-(4-chlorphenoxy)-5-cyanopyrimidin (Methode 115), dem entsprechenden Anilinosulfonamid/Sulfon (siehe Spalte AS) und den entsprechenden Aminen hergestellt.

Bsp.	Verbindungsname	NMR	m/z	AS
116	5-Cyano-4-(3-hydroxy-pyrroldin-1-yl)-2-{4-[N-(2-hydroxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1.95 (brs, 2H), 2.90 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.60-3.90 (brm, 4H), 4.40 (brs, 1H), 5.05 (brs, 1H), 7.50 (brs, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	418	Meth. 5
117	5-Cyano-4-[N-methyl-N-(2-propionyl)amino]-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1.55 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.50 (s, 1H)	414	Meth. 4
118	5-Cyano-4-(2,2-dimethyldioxolan-4-ylmethylamino)-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1.21 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.85 (t, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	476	Meth. 4
119	5-Cyano-4-(2-imidazol-4-ylethylamino)-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1.65 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 3.75 (m, 2H), 6.82 (brs, 1H), 7.02 (brs, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.35 (s, 1H), 9.80 (brs, 1H)	456	Meth. 4
120	5-Cyano-4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethylamino]-2-{4-[N-(3-dimethyldioxolan-4-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1.60 (m, 2H), 2.75 (q, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.60 (brs, 4H), 4.55 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.75 (brs, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	450	Meth. 4
121 ¹	5-Cyano-4-(2-hydroxyethylamino)-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1.55 (m, 2H), 2.75 (m 2H), 3.10 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.75 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	406	Meth. 4
122	5-Cyano-4-(2-hydroxyethylamino)-2-{4-mesylanilino}pyrimidin	3.12 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.80 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	333	im Handel erhältlich
123	5-Cyano-4-(isobutyl-amino)-2-(4-mesylanilino)pyrimidin	0.95 (d, 6H), 2.00 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 7.80 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 10.25 (s, 1H)	345	im Handel erhältlich
124	5-Cyano-4-(cyclopropylmethylamino)-2-(4-mesylanilino)pyrimidin	0.30 (m, 2H), 0.50 (m, 2H), 1.20 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.00 (d, 3H), 8.45 (s, 1H), 10.25 (s, 1H)	343	im Handel erhältlich

125	5-Cyano-4-(cyclopropylamino)-2-{4-[N-(2,2,2-trifluorethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0.65 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.10 (d, 3H), 8.35 (brs, 1H), 8.40 (s, 1H)	412	Meth. 9
126	5-Cyano-4-(ethylamino)-2-(4-ethylsulfonylanilino)pyrimidin	1.10 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	331	Ref ²
127	5-Cyano-4-(ethylamino)-2-{4-[N-(2,2,2-trifluorethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1.20 (t, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.85 (t, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.35 (m, 2H)	400	Meth. 9
128	5-Cyano-4-(methylamino)-2-(4-mesylanilino)pyrimidin	2.90 (d, 3H), 3.10 (s, 3H), 7.80 (d, 3H), 8.00 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	303	im Handel erhältlich
129	5-Cyano-4-(propylamino)-2-(4-mesylanilino)pyrimidin	0.90 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.90 (t, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	331	Ref ²

¹ In diesem Fall wurde das Zwischenprodukt 2-Anilino-4-phenoxy-5-cyanopyrimidin vor der Behandlung mit Ethanolamin isoliert und gereinigt.

² Helv. Chim. Acta, 66(4) 1046-52 (1983)

Beispiel 130

5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-hydroxy-3-piperidinopropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin

[0159] 4-[N-(2-Hydroxy-3-piperidinopropyl)sulfamoyl]anilin (Methode 118; 200 mg, 0,64 mmol) wurde in Methanol 10 (4 ml) gelöst. Nach Zugabe von 1 M etherischem Chlorwasserstoff (1,28 ml, 1,28 mmol) wurde die Mischung gelinde erwärmt, was eine Lösung ergab. Durch teilweises Abdampfen der flüchtigen Bestandteile wurde ein Volumen von ungefähr 1,5 ml erhalten. Nach Zugabe von 2-Butanol (5 ml) wurde die trübe Lösung auf 50°C erwärmt. Nach portionsweiser Zugabe von 2-Chlor-5-cyano-4-ethylaminopyrimidin (Methode 56; 233 mg, 1,28 mmol) wurde der Ansatz dann 20 Stunden auf 95°C erhitzt. Dann wurde der heiße Überstand von dem festen Rückstand abdekantiert und die Lösung abkühlen gelassen. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und in Wasser (ungefähr 35 ml) suspendiert. Die Suspension wurde mit 2 M wäßrige Natronlauge auf pH >10 eingestellt und mit Essigsäureethylester (3 × 15 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet und durch Abdampfen von den flüchtigen Bestandteilen befreit, wonach der Rückstand mittels Chromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung von DCM/methanolischem Ammoniak (100:0) unter Erhöhung der Polarität auf (85:15) als Elutionsmittel gereinigt wurde. Das Produkt wurde mit Diethylether trituriert und abfiltriert, was die Titelverbindung (30 mg, 10%) ergab.

NMR: 1.15 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.43 (m, 4H), 2.10-2.35 (m, 6H), 2.68 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.48 (quin, 2H), 3.56 (m, 1H), 4.59 (s, 1H) 7.36 (brt, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.88 (t, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.40 (s, 1H) 10.16 (s, 1H); m/z: 460.

Beispiel 131-132

[0160] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Beispiel 130 ausgehend von 4-[N-(2-Hydroxy-3-piperidinopropyl)sulfamoyl]anilin (Methode 118) und dem entsprechenden Pyrimidin-Ausgangsstoff hergestellt.

Bsp.	Verbindungsname	NMR	m/z	AS
131	5-Cyano-4-cyclopropyl-amino-2-{4-[N-(2-hydroxy-3-piperidinopropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0.70 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 1.30-1.52 (m, 6H), 2.10-2.30 (m, 6H), 2.67 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.60 (brs, 1H), 7.37 (t, 1H) 7.70 (d, 2H), 8.05 (d, 3H), 8.40 (s, 1H), 10.23 (brs, 1H)	472	Meth. 96
132	5-Cyano-4-(2,2,2-trifluoroethylamino)-2-{4-[N-(2-hydroxy-3-piperidinopropyl)sulfamoyl]anilino} pyrimidin	1.25-1.85 (m, 6H), 2.10-2.80 (m, 8H), 3.80 (brs, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.60 (brs, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.42 (t, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.35 (brs, 1H)	514	Meth. 95

Herstellung von Ausgangsstoffen

[0161] Die Ausgangsstoffe für die obigen Beispiele sind entweder im Handel erhältlich oder aus bekannten Substanzen nach Standardmethoden leicht zugänglich. Beispielsweise wird die Herstellung einiger der bei den obigen Umsetzungen verwendeten Ausgangsstoffe durch die folgenden Umsetzungen erläutert, aber nicht eingeschränkt.

Methode 1

4-[N-(3-Isopropylaminopropyl)sulfamoyl]anilin

[0162] Sulfanilylfluorid (6,5 g, 37,1 mmol), N-Isopropyl-1,3-propandiamin (5,71 ml, 40,8 mmol) und Triethylamin (5,69 ml, 40,8 mmol) in N-Butanol (15 ml) wurden 10 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde abkühlen gelassen und mit Siliciumdioxid versetzt, wonach die flüchtigen Bestandteile abgedampft wurden. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie unter Verwendung von DCM/methanolischem Ammoniak (100:0) 25 unter Erhöhung der Polarität auf (90:10) als Elutionsmittel gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines farblosen Öls ergab, das beim Stehen kristallisierte (8,81 g, 88%).
NMR: 0.89 (d, 6H), 1.43 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.68 (t, 2H), 3.16 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.58 (d, 2H), 7.38 (d, 2H); m/z: 272.

Methode 2-9

[0163] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Methode 1 hergestellt.

Meth.	Verbindung	NMR	m/z
2	4-[N-(Tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilin		257
Meth.	Verbindung	NMR	m/z
3	4-[N-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)sulfamoyl]anilin	0.72 (s, 6H), 2.45 (d, 2H), 3.06 (d, 2H), 4.37 (t, 1H), 5.83 (s, 2H), 6.57 (d, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.40 (d, 2H)	259
4	4-[N-(3-Methoxypropyl)sulfamoyl]anilin	1.60 (m, 2H), 2.95 (q, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.10 (brs, 2H), 4.90 (brt, 1H), 6.60 (d, 2H), 7.55 (d, 2H)	244
5	4-[N-(2-Methoxyethyl)sulfamoyl]anilin	2.80 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 5.85 (brs, 2H), 6.60 (d, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.40 (d, 2H)	230
6	4-(N-Allylsulfamoyl)anilin	3.30 (t, 2H), 5.00 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 6.40 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.40 (d, 2H)	212
7	4-[N-(2-Piperidinoethyl)sulfamoyl]anilin	1.30 (brm, 2H), 1.40 (brm, 4H), 2.25 (brm, 6H), 2.70 (brt, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.60 (d, 2H), 6.80 (brs, 1H), 7.40 (d, 2H)	283
8	4-(N-n-Pentylsulfamoyl)anilin	0.80 (t, 3H), 1.20 (brm, 4H), 1.35 (brm, 2H), 2.80 (q, 2H), 4.10 (brs, 2H), 4.40 (t, 1H), 6.60 (d, 2H), 7.45 (d, 2H)	242
9	4-[N-(2,2,2-Trifluoroethyl)sulfamoyl]anilin	3.50 (m, 2H) 5.90 (brs, 2H) 6.60 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 8.00 (brt, 1H)	254

Methode 10

N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-4-nitrobenzolsulfonamid

[0164] Eine gerührte Lösung von Triethylamin (2,4 ml, 17,23 mmol) und N-(2-Methoxyethyl)methylamin (1,5 g, 16,85 mmol) in DCM (20 ml) wurde im Eis/Wasser-Bad gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (3,2 g, 14,45 mmol) in DCM (20 ml) versetzt. Der Ansatz wurde eine Stunde gerührt, wonach das Kühlbad weggenommen und die Mischung noch 3 Stunden gerührt wurde. Dann wurde die Reaktionsmischung mit 1 M Salzsäure (40 ml), Wasser (30 ml) und dann Kochsalzlösung gewaschen. Durch Abdampfen der flüchtigen Bestandteile wurde die Titelverbindung (3,8 g) erhalten. M/z: 245.

Methode 11-14

[0165] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Methode 10 ausgehend von 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid und dem entsprechenden im Handel erhältlichen Amin hergestellt.

Meth.	Verbindung	m/z	
11	N-(2-Diethylaminoethyl)-4-nitrobenzolsulfonamid	302	
12	N-(2-Diethylaminoethyl)-N-methyl-4-nitrobenzolsulfonamid	316	
Meth.	Verbindung	NMR	
13	4-Nitro-N-(2-piperidinoethyl)benzolsulfonamid	1.35 (brs, 1H), 1.72 (brm, 5H), 2.85 (brs, 2H), 3.09 (brt, 2H), 3.26 (brq, 2H), 3.35 (brm, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.41 (d, 2H), 8.55 (brt, 1H)	314
14	4-Nitro-N-(3-piperidinopropyl)benzolsulfonamid	1.33 (brt, 2H), 1.40 (m, 4H), 1.51 (m, 2H), 2.18 (brt) 6H), 2.82 (t, 2H), 8.02 (d, 2H), 8.41 (d, 2H)	328

Methode 15

N-Methyl-4-nitro-N-(3-piperidinopropyl)benzolsulfonamid

[0166] 4-Nitro-N-(3-piperidinopropyl)benzolsulfonamid (Methode 14; 1 g, 3,06 mmol) wurde bei Umgebungs-temperatur unter Stickstoff gerührt. Nach portionsweiser Zugabe von Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl) (122 mg, 3,05 mmol) wurde der Ansatz 10 Minuten gerührt und dann tropfenweise mit Iodmethan (210 µl, 3,38 mmol) versetzt. Nach 2 Stunden wurde zusätzliches Natriumhydrid (<30 mg) zugegeben, wonach der Ansatz 15 Minuten gerührt und über Nacht stehen gelassen wurde. Nach Abdampfen der flüchtigen Bestandteile wurde Wasser (20 ml) zugegeben und die Lösung mit Essigsäureethylester (2 × 30 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen und durch Abdampfen von den flüchtigen Bestandteilen befreit, was die Titelverbindung (830 mg) ergab.

NMR: 1.34 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.60 (Quintett, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.24 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 8.02 (d, 2H), 8.40 (d, 2H); m/z: 342.

Methode 16

4-[N-(2-Methoxyethyl)-N-(methyl)sulfamoyl]anilin

[0167] N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-4-nitrobenzolsulfonamid (Methode 10; 3,8 g) wurde durch Hydrierung in Ethanol (100 ml) an 10% Palladium auf Kohle (400 mg) bei einem Druck von 3 bar reduziert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurden die flüchtigen Bestandteile abgedampft, was die Titelverbindung (3,2 g) ergab, M/z: 245.

Methode 17-20

[0168] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Methode 16 hergestellt.

Bsp.	Verbindungsname	m/z	AS
17	4-[N-(2-Diethylaminoethyl)sulfamoyl]anilin	272	Meth.
18	4-[N-(2-Diethylaminoethyl)-N-(methyl)sulfamoyl]anilin	286	Meth. 12
19 ¹	4-[N-(3-Piperidinopropyl)sulfamoyl]anilin (Hydrochlorid)	298	Meth. 14
20 ¹	4-[N-(Methyl)-N-(3-piperidinopropyl)sulfamoyl]anilin (Hydrochlorid)	312	Meth. 15

¹ Reduziert in 1 M Salzsäure/Ethanol

Methode 21

1-Nitro-4-[4-(phthalimido)butylsulfid]phenyl

[0169] 4-Nitrothiophenol (1,9 g, 12,26 mmol) wurde unter Stickstoff in DMF gerührt und gekühlt (Eis/Wa-

ser-Bad). Nach portionsweiser Zugabe von Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Öl: 400 mg, 10 mmol) wurde die Mischung 10 Minuten gerührt. Nach Zugabe von N-(4-Brombutyl)phthalimid (2,8 g, 9,93 mmol) in DMF (10 ml) wurde der Ansatz 1,5 Stunden auf 90°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht bei Umgebungstemperatur stehen gelassen. Nach Abdampfen der flüchtigen Bestandteile wurde Wasser (20 ml) zugegeben, wonach die Lösung mit Essigsäureethylester (50 + 25 ml) extrahiert wurde. Die organischen Schichten wurden vereinigt, mit Wasser (20 ml) und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und durch Abdampfen von den flüchtigen Bestandteilen befreit. Die erhaltene gummiartige Substanz wurde zweimal mit Isohexan trituriert. Nach Abdekantieren des Lösungsmittels wurde die Titelverbindung in Form eines Feststoffs (3,8 g) erhalten.

NMR: 1.64 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.81 (m, 4H), 8.06 (d, 2H).

Methode 22

[0170] Die folgende Verbindung wurde in Analogie zu Methode 21 hergestellt.

Bsp.	Verbindungsname	NMR	M/z
22	1-Nitro-4-[3-phthalimido)propylsulfid]phenyl	1.97 (quin, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.71 (m, 4H), 8.10 (d, 2H)	342 (EI)

Methode 23

1-Nitro-4-[4-(phthalimido)butylsulfonyl]phenyl

[0171] Eine Lösung von Chrom(VI)-oxid (3,5 g, 35,0 mmol) in Wasser (3 ml) und Eisessig (12,5 ml) wurde über einen Zeitraum von 15 bis 20 Minuten zu einer auf 90-100°C erhitzten Lösung von 1-Nitro-4-[4-(phthalimido)butylsulfid]phenyl (Methode 21; 3,5 g, 9,83 mmol) in Eisessig (17,5 ml) getropft. Dann wurde die Mischung 3,5 Stunden auf 100°C erhitzt, wonach der Ansatz abgekühlt und auf zerstoßenes Eis (250 g) gegossen wurde. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde durch dreimaliges Azeotropieren mit Methanol getrocknet, was die Titelverbindung (3,4 g) ergab. M/z: 389.

Methode 24

1-Nitro-4-[3-(phthalimido)propylsulfonyl]phenyl

[0172] 1-Nitro-4-[3-(phthalimido)propylsulfid]phenyl (Methode 22; 600 mg) wurde in DCM (20 ml) und Methanol (1 ml) gelöst. Dann wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten portionsweise 3-Chlorperbenzoësäure (70%ig; 1,4 g) zugegeben. Nach 75 Minuten wurden DCM (10 ml), gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (10 ml) und Wasser (10 ml) zugegeben, wonach die Lösung 20 Minuten gerührt wurde und mit zusätzlichem gesättigten Natrium. T und die organische Schicht wurden abgetrennt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und bis zur Trockne eingedampft, was die Titelverbindung (795 mg) ergab.

NMR: 1.90 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.64 (t, 2H), 7.81 (s, 4H), 8.17 (d, 2H), 8.41 (d, 2H)

Methode 25

1-Nitro-4-(4-aminobutylsulfonyl)phenyl

[0173] 1-Nitro-4-[4-(phthalimido)butylsulfonyl]phenyl (Methode 23; 3 g, 7,73 mmol) wurde in Acetonitril (30 ml) und Methanol (10 ml) auf 90°C erhitzt. Nach Zugabe von Hydrazinhydrat (0,76 ml, 15,7 mmol) wurde der Ansatz 1,5 Stunden erhitzt und dann abgekühlt und über Nacht bei Umgebungstemperatur stehen gelassen. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden eingedampft, was die Titelverbindung (2,3 g) ergab. M/z: 259.

Methode 26

4-(3-Aminopropylsulfonyl)-1-nitrophenyl

[0174] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Methode 25 aus Methode 24 hergestellt.

Methode 27

1-Nitro-4-[4-(isopropylamino)butylsulfonyl]phenyl

[0175] 1-Nitro-4-(4-aminobutylsulfonyl)phenyl (Methode 25; 2 g, 7,75 mmol) wurde in Methanol (20 ml) gerührt und mit Aceton (2,3 ml) versetzt. Nach portionsweiser Zugabe von Natriumcyanoborhydrid (730 mg, 11,62 mmol) über einen Zeitraum von 5 Minuten wurde der Ansatz 2,5 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Wasser (15 ml) wurden die organischen Lösungsmittel abgedampft, wonach weiteres Wasser zugegeben und die Lösung mit Essigsäureethylester (130 ml) extrahiert wurde. Die organischen Schichten wurden mit Wasser (25 ml) und Kochsalzlösung gewaschen. Nach Abdampfen der flüchtigen Bestandteile wurde der Rückstand mittels Chromatographie an neutralem Aluminiumoxid (Aktivität II) unter Verwendung von DCM unter Erhöhung der Polarität auf Methanol:DCM (3:97) als Elutionsmittel gereinigt, was die Titelverbindung (1,26 g) ergab. m/z: 301.

Methode 28

[0176] Die folgende Verbindung wurde in Analogie zu Methode 27 hergestellt.

Bsp.	Verbindungsname	NMR	M/z	AS
28	4-[3-Isopropylamino)propylsulfonyl]1-nitrophenol	1.08 (d, 6H), 1.96 (quin, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.39 (d, 2H)	287	Meth. 26

Methode 29

4-[4-(Isopropylamino)butylsulfonyl]anilin

[0177] 1-Nitro-4-[4-(isopropylamino)butylsulfonyl]phenyl (Methode 27; 1,2 g, 4 mmol) wurde in Ethanol (20 ml) und 1 M Salzsäure (6 ml) gelöst und bei 1 Atmosphäre 4 Stunden an 10% Palladium auf Kohle (400 mg) bei 1 Atmosphäre hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurden die flüchtigen Bestandteile abgedampft, was die Titelverbindung in Form eines Schaums ergab.

M/z: 271.

Methode 30

[0178] Die folgende Verbindung wurde in Analogie zu Methode 29 hergestellt.

Bsp.	Verbindungsname	NMR	M/z	AS
30	4-[3-(Isopropylamino)propylsulfonyl]anilin	1.19 (d, 6H), 1.89 (Quintett, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 6.70 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 9.00 (brs, 2H)	257	Meth. 28

Methode 31

2,4-Dichlor-5-chlorformylpyrimidin

[0179] 5-Carboxy-2,4-dihydroxypyrimidin (19,0 g, 0,12 mol), Phosphorpentachlorid (83,5 g, 0,40 mol) und Phosphorylchlorid (28,3 ml, 0,30 mol) wurden 5 Stunden auf 114°C erhitzt. Die erhaltene Lösung wurde über Nacht abgekühlt und durch Abdampfen von den flüchtigen Bestandteilen befreit. Der Rückstand wurde durch Vakuumdestillation gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines klaren Öls (17,85 g, 70%) ergab. M/z: 211.

Methode 32

5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-morpholinopyrimidin

[0180] Eine Lösung von 2,4-Dichlor-5-chlorformylpyrimidin (Methode 31; 500 mg, 2,36 mmol) in trockenem THF (5 ml) wurde auf -15°C abgekühlt. Dann wurden unter Einhaltung einer Temperatur von weniger als -10°C t-Butylamin (250 µl, 2,36 mmol) und Triethylamin (330 µl, 2,36 mmol) in trockenem THF zugegeben. Die erhaltene Mischung wurde 2 Stunden bei -10°C gerührt, auf Umgebungstemperatur kommen gelassen und noch

30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Morpholin (208 µl, 2,36 mmol) und Triethylamin (330 µl, 2,36 mmol) in trockenem THF (1 ml) wurde die erhaltene Mischung 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren des Niederschlags wurde das Filtrat eingedampft, was die Titelverbindung in Form eines blaßgelben Feststoffs (570 mg, 78%) ergab.

NMR: 1.30 (s, 9H), 3.52-3.58 (m, 4H), 3.60-3.67 (m, 4H), 8.00 (s, 1H), 8.21 (brs, 1H); m/z: 299.

Methode 33-54

[0181] Die folgenden Zwischenprodukte wurden in Analogie zu Methode 32 ausgehend von 2,4-Dichlor-5-chlorformylpyrimidin (Methode 31), t-Butylamin und Aminen hergestellt.

Meth.	Verbindung	m/z
33 ¹	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(2-methylpropylamino)pyrimidin	285
34 ¹	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-ethylaminopyrimidin	257
35 ¹	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(2-fluorethylamino)pyrimidin	273
36 ¹	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(3-ethoxypropylamino)pyrimidin	315
37 ¹	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(n-butylaminopyrimidin	285
38 ¹	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-[N-(methyl)allylamino]pyrimidin	283
39 ¹	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-[N-(methyl)ethoxycarbonylmethylamino]pyrimidin	329
40 ¹	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-[N-(methyl)-2-cyanoethylamino]pyrimidin	296
41 ¹	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-diethylaminopyrimidin	285
42 ¹	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-[N-(methyl)-2-methoxyethylamino]pyrimidin	301
43	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(2,2,2-trifluorethylamino)pyrimidin	311
44	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-[bis-(2-cyanoethyl)amino]pyrimidin	335
45	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(3-morpholinopropylamino)pyrimidin	356
46	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(cyclopropylamino)pyrimidin	269
47	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(cyclopropylmethylamino)pyrimidin	283
48	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(cyclohexylamino)pyrimidin	311
49	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(tetrahydrofuran-2-ylmethylamino)pyrimidin	2
50	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(pyrid-3-ylmethylamino)pyrimidin	320
51	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-piperidinopyrimidin	297
52	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-[N-(ethyl)cyclohexylamino]pyrimidin	339
53	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(ethoxycarbonylmethylamino)pyrimidin	315
54	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(2-methoxycarbonylethylamino)pyrimidin	315

¹ Die Produkte wurden mittels Chromatographie unter Verwendung von DCM/Methanol (100:0) unter Erhöhung der Polarität auf (95:5) als Elutionsmittel gereinigt.

² NMR: 1.35 (s, 9H); 2.5 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 7.95 (s, 1H) 8.48 (s, 1H), 9.96 (m, 1H).

Methode 55

2-Chlor-5-cyano-4-morpholinopyrimidin

[0182] 5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-morpholinopyrimidin (Methode 32; 560 mg, 1,88 mmol) in Thionylchlor-

rid (4 ml) wurde 2 Stunden auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und durch Abdampfen von den flüchtigen Bestandteilen befreit, wonach der Rückstand mit Toluol azeotropiert wurde, was die Titelverbindung in Form eines braunen Feststoffs (425 mg) ergab.
NMR: 3.66-3.74 (m, 4H), 3.85-3.93 (m, 4H), 8.63 (s, 1H); m/z: 225, 227.

Methode 56

2-Chlor-5-cyano-4-ethylaminopyrimidin

[0183] 5-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-ethylaminopyrimidin (Methode 34; 255 mg, 1,00 mmol) und Thionylchlorid (240 µl, 3,29 mmol) in Toluol (2 ml) wurden 15 Stunden auf 90°C erhitzt. Nach Abkühlenlassen der Mischungen auf Raumtemperatur wurde Siliciumdioxid zugegeben, wonach die flüchtigen Bestandteile abgedampft wurden. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie unter Verwendung von DCM/Methanol (100:0) unter Erhöhung der Polarität auf (97:3) gereinigt, was die Titelverbindung (86 mg) ergab.
NMR: 1.12 (t, 3H), 3.39 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.55 (brs, 1H).

Methode 57-66

[0184] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Methode 56 aus dem entsprechenden Pyrimidin-Ausgangsstoff hergestellt.

Bsp.	Verbindungsname	NMR	m/z	AS
57	2-Chlor-5-cyano-4-(2-methyl-propylamino)pyrimidin	0.86 (d, 6H), 1.93 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.58 (brs, 1H)	211	Meth. 33
58	2-Chlor-5-cyano-4-(2-fluorethyl-amino)pyrimidin	3.64 (bt, 1H), 3.73 (bt, 1H), 4.49 (t, 1H), 4.64 (t, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.70 (brs, 1H)		Meth. 35
59	2-Chlor-5-cyano-4-(3-ethoxy-propylamino)pyrimidin	1.09 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 3.34-3.48 (m, 6H), 8.46 (brs, 1H), 8.53 (s, 1H)		Meth. 36
60	2-Chlor-5-cyano-4-n-butylamino-pyrimidin	0.89 (t, 3H), 1.29 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.54 (brs, 1H)	209 (MH) ⁻	Meth. 37
61	2-Chlor-5-cyano-4-[N-(methyl)allyl-amino]pyrimidin	3.25 (s, 3H), 4.33 (d, 2H), 5.20 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 8.59 (s, 1H)		Meth. 38
62	2-Chlor-5-cyano-4-[N-(methyl)ethoxycarbonylmethylamino]pyrimidin	1.19 (t, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 4.51 (brs, 2H), 8.68 (s, 1H)		Meth. 39
63	2-Chlor-5-cyano-4-[N-(methyl)-2-cyanoethylamino]pyrimidin	2.90 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.97 (t, 2H), 8.66 (s, 1H)	222	Meth. 40
64	2-Chlor-5-cyano-4-diethylamino-pyrimidin	1.19 (t, 6H), 3.69 (q, 4H), 8.57 (s, 1H)		Meth. 41
65	2-Chlor-5-cyano-4-[N-(methyl)-2-methoxyethylamino]pyrimidin	3.26 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.57 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 8.59 (s, 9H)		Meth. 42
66 ¹	2-Chlor-5-cyano-4-(3-morpholinopropylamino)pyrimidin		282	Meth. 45
¹ Hergestellt in Analogie zu Methode 55.				

Methode 67

4-n-Butylamino-5-N-t-butylcarbamoyl-2-{4-[N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin

[0185] 4-n-Butylamino-5-N-t-butylcarbamoyl-2-chlorpyrimidin (Methode 37; 282 mg, 1,0 mmol), 4-[N-(Tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilin (Methode 2; 241 mg, 0,95 mmol) und 1 M etherischer Chlorwasserstoff (993 µl, 1,0 mmol) in 2-Butanol (2 ml) wurden 3 Stunden auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Mischung abgekühlt und mit Siliciumdioxid versetzt, wonach die flüchtigen Bestandteile abgedampft wurden. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie unter Verwendung von DCM/Methanol (100:0) unter Erhöhung der Polarität auf (95:5) chromatographiert, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs (372 mg) ergab. M/z: 505.

Methode 68-78

[0186] Die folgenden Beispiele wurden alle in Analogie zu Methode 67 aus 4-[N-(Tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilin (Methode 2) und dem entsprechenden Pyrimidin hergestellt.

Meth.	Verbindung	m/z	AS
68 ¹	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-{4-[N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}-4-(2,2,2-trifluorethylamino)pyrimidin	531	Meth. 43
69	4-[Bis-(2-cyanoethyl)amino]-5-N-t-butylcarbamoyl-2-{4-[N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	555	Meth. 44
70	4-(Cyclopropylamino)-5-N-t-butylcarbamoyl-2-{4-[N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	489	Meth. 46
71	4-(Cyclopropylmethylamino)-5-N-t-butylcarbamoyl-2-{4-[N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	503	Meth. 47
72	4-(Cyclohexylamino)-5-N-t-butylcarbamoyl-2-{4-[N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	531	Meth. 48
73	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-{4-[N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}-4-(tetrahydrofuran-2-ylmethylamino)pyrimidin	533	Meth. 49
74	5-N-t-Butylcarbamoyl-4-(pyrid-3-ylmethylamino)-2-(4-[N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino)pyrimidin	540	Meth. 50
75	5-N-t-Butylcarbamoyl-4-(piperidino)-2-(4-[N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino)pyrimidin	517	Meth. 51
76	5-N-t-Butylcarbamoyl-4-[N-(ethyl)cyclohexylamino]-2-(4-[N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino)pyrimidin	559	Meth. 52
77 ²	4-(N-Butoxycarbonylmethylamino)-5-N-t-butylcarbamoyl-2-{4-[N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	563	Meth. 53
78	5-N-t-Butylcarbamoyl-4-(2-methoxycarbonylethylamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	535	Meth. 54

¹ Als Elutionsmittel für die Chromatographie diente Isohexan/Essigsäureethylester (100:0) unter Erhöhung der Polarität auf (50:50).

² Es trat Esteraustausch ein.

Methode 79

5-N-t-Butylcarbamoyl-2,4-dichlorpyrimidin

[0187] Eine Lösung von 2,4-Dichlor-5-chlorformylpyrimidin (Methode 31; 9,8 g, 46,3 mmol) in trockenem THF (50 ml) wurde auf -15°C abgekühlt. Dann wurden unter Einhaltung einer Temperatur von weniger als -10°C langsam t-Butylamin (5,2 ml, 49,3 mmol) und Triethylamin (6,9 ml, 49,5 mmol) in trockenem THF (20 ml) zugegeben. Die erhaltene Mischung wurde 2 Stunden bei -10°C gerührt, auf Umgebungstemperatur kommen gelassen und noch 30 Minuten gerührt. Nach Abfiltrieren des Niederschlags wurde das Filtrat eingedampft, was ein viskoses Öl ergab, wonach unter Hochvakuum eingedampft wurde, was die Titelverbindung in Form eines Feststoffs (10,48 g, 90%) ergab.

NMR: 1.49 (s, 9H), 6.19 (brs, 1H), 8.86 (s, 1H); m/z: 248.

Methode 80

5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]pyrimidin

[0188] Eine Lösung von Triethylamin (210 µl, 1,5 mmol) und 1-(2-Hydroxyethyl)piperazin (195 mg, 1,5 mmol) in trockenem THF (3 ml) wurde zu einer Lösung von 5-N-t-Butylcarbamoyl-2,4-dichlorpyrimidin (Methode 79; 372 mg, 1,5 mmol) in trockenem THF (2 ml) gegeben. Die Mischung wurde 5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, wonach die Filterschicht mit trockenem Ether (5 ml) gewaschen und das Filtrat eingedampft wurde, was die Titelverbindung ergab. M/z: 342 (1 × Cl).

Methode 81-94

[0189] Die folgenden Derivate wurden in Analogie zu Methode 80 aus 5-N-t-Butylcarbamoyl-2,4-dichlorpyrimidin (Methode 79) und dem entsprechenden Amin hergestellt.

Meth.	Verbindung	m/z
81	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(2-dimethylaminoethylamino)pyrimidin	300
82	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(2,6-dimethylmorpholino)pyrimidin	327
83	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(cis-2,6-dimethylmorpholino)pyrimidin	327
84	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(cyanomethylamino)pyrimidin	268
85	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(3,5-dimethylpiperidino)pyrimidin	325
86	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-[4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl]pyrimidin	356
87	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin	312
88	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)pyrimidin	340
89	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-[4-(ethylsulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidin	390
90	5-N-t-Butylcarbamoyl-4-(ethoxycarbonylpiperazin-1-yl)-2-chlorpyrimidin	369
91	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-methylaminopyrimidin	243
92	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(2-propinylamino)pyrimidin	267
93 ¹	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-[N-(methyl)-2,2,2-trifluorethylamino]pyrimidin	325
94	5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(2-methoxyethylamino)pyrimidin	287

¹ Gereinigt durch Chromatographie unter Verwendung von DCM/MeOH (98:2) als Elutionsmittel.

Methode 95

2-Chlor-5-cyano-4-(2,2,2-trifluorethylamino)pyrimidin

[0190] Eine Lösung von 5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(2,2,2-trifluorethylamino)pyrimidin (Methode 43; 8,5 g, 0,027 mol) in Thionylchlorid (100 ml) wurde 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Thionylchlorids wurde die erhaltene gummiartige Substanz mit Isohexan/Essigsäureethylester (95/5) trituriert, abfiltriert und getrocknet, was die Titelverbindung ergab.

NMR: 4.20 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.10 (brt, 1H); m/z: 236

Methode 96

2-Chlor-5-cyano-4-cyclopropylaminopyrimidin

[0191] 5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-Cyclopropylamino-pyrimidin (Methode 46; 2,40 g, 8,92 mmol) wurde mit Thionylchlorid (10 ml) 4-6 Stunden auf 80-90°C erhitzt. Nach Abdampfen des Thionylchlorids wurde der Rückstand mit Ether/Essigsäureethylester trituriert, was die Titelverbindung (2,00 g) ergab, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Methode 97-110

[0192] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Methode 96 aus dem entsprechenden Pyrimidin-Ausgangsstoff hergestellt. Die Endprodukte wurden nicht charakterisiert, sondern sofort bei nachfolgenden Umsetzungen verwendet.

Meth.	Verbindung	AS
97	2-Chlor-5-cyano-4-(2,6-dimethylmorpholino)pyrimidin	Meth. 81
98	2-Chlor-5-cyano-4-(2-dimethylaminoethylamino)pyrimidin	Meth. 82
99	2-Chlor-5-cyano-4-(cis-2,6-dimethylmorpholino)pyrimidin	Meth. 83
100	2-Chlor-5-cyano-4-(cyanomethylamino)pyrimidin	Meth. 84
101	2-Chlor-5-cyano-4-(3,5-dimethylpiperidino)pyrimidin	Meth. 85
102	2-Chlor-5-cyano-4-[4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl]pyrimidin	Meth. 86
103	2-Chlor-5-cyano-4-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin	Meth. 87
104	2-Chlor-5-cano-4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)pyrimidin	Meth. 88
105	2-Chlor-5-cyano-4-[(4-ethylsulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidin	Meth. 89
106	2-Chlor-4-(4-ethoxycarbonylpiperazin-1-yl)-5-cyanopyrimidin	Meth. 90
107	2-Chlor-5-cyano-4-methylaminopyrimidin	Meth. 91
108	2-Chlor-5-cyano-4-(2-propylamino)pyrimidin	Meth. 92
109	2-Chlor-5-cyano-4-[N-(methyl)-2,2,2-trifluorethylamino]pyrimidin	Meth. 93
110	2-Chlor-5-cyano-4-(2-methoxyethylamino)pyrimidin	Meth. 94

Methode 111

5-Cyano-4-ethylamino-2-[4-(fluorsulfonyl)anilino]pyrimidin

[0193] 2-Chlor-5-cyano-4-ethylaminopyrimidin (Methode 56; 6,35 g, 34,88 mmol) und Sulfanilylfluorid (6,11 g, 34,88 mmol) in 2-Butanol (120 ml) wurden 4 Stunden auf 95°C erhitzt und dann 48 Stunden bei Umgebungs-temperatur gerührt. Nach Abdampfen der flüchtigen Bestandteile wurde der Rückstand mit Ether trituriert, was die Titelverbindung (10,46 g, 93%) ergab.

NMR: 1.20 (t, 3H), 3.45 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 10.52 (s, 1H); m/z: 321.

Methode 112-113

[0194] Die folgenden Verbindungen wurden in Analogie zu Methode 111 aus dem entsprechenden Pyrimidin-Ausgangsstoff hergestellt.

Meth.	Verbindung	NMR	m/z	AS
112	5-Cyano-4-n-butylamino-2-[4-(fluorsulfonyl)anilino]pyrimidin	0.9 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.14 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 10.87 (brs, 1H)	349	Meth. 60
113	5-Cyano-4-(2,2,2-trifluorethylamino)-2-[4-(fluorsulfonyl)anilino]pyrimidin	4.24 (m, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.49 (t, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.62 (brs, 1H)	375	Meth. 95

Methode 114

5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(4-chlor-phenoxy)pyrimidin

[0195] Natriumhydrid (105 mg, 2,63 mmol) wurde zu einer Lösung von 4-Chlorphenol (338 mg, 2,63 mmol) in trockenem THF (10 ml) gegeben. Nach Abklingen des Aufschäumens wurde diese Lösung langsam zu einer Lösung von 5-N-t-Butylcarbamoyl-2,4-dichlorpyrimidin (Methode 79; 680 mg, 2,74 mmol) in trockenem THF (15 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der erhaltene Feststoff in Diethylether suspendiert. Nach Abfiltrieren der unlös-

lichen Bestandteile wurde das Filtrat mit 2 M Natriumhydroxidlösung, Citronensäurelösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet. Durch Abdampfen der flüchtigen Bestandteile wurde die Titelverbindung (880 mg, 99%) erhalten. M/z: 339.

Methode 115

2-Chlor-4-(4-chlorphenoxy)-5-cyanopyrimidin

[0196] Eine Lösung von 5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-(4-chlorphenoxy)pyrimidin (Methode 114; 200 mg, 0,59 mmol) in Thionylchlorid (5 ml, 69 mmol) wurde 18 Stunden am Rückfluß (95°C) erhitzt. Durch Abdampfen des Thionylchlorids wurde die Titelverbindung (210 mg) erhalten.

NMR: 7.35 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 9.20 (s, 1H).

Methode 116

4-[N-(2,3-Epoxypropyl)sulfamoyl]nitrobenzol

[0197] Eine Lösung von Natriumhydroxid (1,32 g, 33 mmol) in Wasser (60 ml) wurde bei Raumtemperatur portionsweise mit p-Nitrobenzolsulfonamid (6,06 g, 30 mmol) versetzt. Nach schnellem Zutropfen von Epibromhydrin (4,5 g, 33 mmol) wurde die Lösung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung mit 2 M Salzsäure auf pH 1 angesäuert und mit DCM (2 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und durch Abdampfen von den flüchtigen Bestandteilen befreit. Das erhaltene gelbe Öl wurde mittels Chromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung von DCM/Methanol (100:0) unter Erhöhung der Polarität auf (99:1) als Elutionsmittel gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines blaßgelben Feststoffs (2,5 g, 32%) ergab.

NMR (CDCl_3) 2.65 (m, 1H), 2.80 (t, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 5.08 (brs, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.38 (d, 2H); m/z: 257.

Methode 117

4-[N-(2-Hydroxy-3-piperidinopropyl)sulfamoyl]nitrobenzol

[0198] 4-[N-(2,3-Epoxypropyl)sulfamoyl]nitrobenzol (Methode 116, 1 g, 3,88 mmol) und Piperidin (0,34 g, 4 mmol) in 1-Propanol (75 ml) wurden 20 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Mischung abgekühlt und das Lösungsmittel abgedampft. Das erhaltene gelbe Öl wurde mit Diethylether trituriert, abfiltriert und unter Vakuum getrocknet, was die Titelverbindung (1,2 g, 90%) ergab.

NMR: 1.26-1.50 (m, 6H), 2.10-2.28 (m, 6H), 2.70 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.55 (m, 1H), 8.04 (d, 2H), 8.40 (d, 2H); m/z: 344.

Methode 118

4-[N-(2-Hydroxy-3-piperidinopropyl)sulfamoyl]anilin

[0199] Eine Suspension von 4-[N-(2-Hydroxy-3-piperidinopropyl)sulfamoyl]nitrobenzol (Methode 117; 1,2 g, 3,5 mmol) in Ethanol (100 ml) wurde mit Ammoniumformiat (1,1 g, 17,46 mmol) und dann portionsweise mit einer Aufschämmung von 10% Palladium auf Kohle als Katalysator (0,7 g) in Ethanol versetzt. Die Mischung wurde unter Stickstoff 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Mischung abgekühlt und der Katalysator über Diatomeenerde abgekühlt. Die Filterschicht wurde mit Ethanol gewaschen, wonach die vereinigten Filtrate eingedampft wurden. Der Rückstand wurde mit Diethylether trituriert, abfiltriert und getrocknet, was die Titelverbindung (0,93 g, 85%) in Form eines blaßgrünen Feststoffs ergab.

NMR: 1.3-1.5 (m, 6H), 2.10-2.32 (m, 6H), 2.60 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.50 (brs, 1H), 5.85 (s, 2H), 6.59 (d, 2H), 6.98 (brs, 1H), 7.39 (d, 2H); m/z: 314.

Methode 119

4-[4-(2-Acetoxyethylpiperazin-1-yl)]-5-cyano-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin

[0200] 4-[4-(2-Acetoxyethylpiperazin-1-yl)]-5-N-t-butylcarbamoyl-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin (Methode 120; 570 mg) wurde mit Thionylchlorid (1,5 ml) versetzt, wonach der Ansatz 3 Stunden auf 80°C erhitzt wurde. Dann wurde die Mischung abgekühlt und durch Abdampfen von den flüssigen Bestand-

teilen befreit, wonach der Rückstand mit Essigsäureethylester trituriert und abfiltriert wurde, was die Titelverbindung (290 mg) ergab. M/z 518.

Methode 120

4-[4-(2-Acetoxyethylpiperazin-1-yl)]-5-N-t-butylcarbamoyl-2-{4-N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl}anilino}pyrimidin

[0201] 5-N-t-Butylcarbamoyl-4-[4-(2-hydroxyethylpiperazin-1-yl)]-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin (Methode 121; 1 g) wurde bei Raumtemperatur in Pyridin (5 ml) gelöst, mit 4-Dimethylaminopyridin (~5 mg) und dann tropfenweise mit Essigsäureanhydrid (0,29 ml, 3 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden gerührt. Nach Abdampfen der flüchtigen Bestandteile wurde Wasser zugegeben und der Ansatz mit EtOAc (2 × 20 ml) extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und zu einer gummiartigen Substanz (400 mg) eingedampft. Der Rückstand wurde in DCM (10 ml) gelöst und mit Triethylamin (300 µl, 4,1 mmol) versetzt, wonach Acetylchlorid (100 µl, 1,15 mmol) zugetropft wurde. Der Ansatz wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann durch Abdampfen von den flüchtigen Bestandteilen befreit. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester suspendiert, wonach die unlöslichen Bestandteile abfiltriert wurden und das Filtrat eingedampft wurde, was die Titelverbindung in Form eines Öls (570 mg) ergab, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Methode 121

5-N-t-Butylcarbamoyl-4-[4-(2-hydroxyethylpiperazin-1-yl)]-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin

[0202] 5-N-t-Butylcarbamoyl-2-chlor-4-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]pyrimidin (Methode 80, 1,5 mmol) und 4-[N-(3-Methoxypropyl)sulfamoyl]anilin (Methode 4; 330 mg, 1,35 mmol) in 2-Butanol (5 ml) wurden 5 Minuten auf 95°C erhitzt. Nach Zugabe von 1 M etherischem Chlorwasserstoff (1,5 ml, 1,5 mmol) wurde nach 2 Stunden auf 95°C erhitzt. Nach Abdampfen der flüchtigen Bestandteile wurde der Rückstand mit Essigsäureethylester trituriert und abfiltriert, was die Titelverbindung (1 g) ergab. M/z 550.

Beispiel 133

[0203] Im folgenden werden repräsentative pharmazeutische Dosierungsformen, die die Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Ester davon (im folgenden Verbindung X) enthalten, für die therapeutische oder prophylaktische Anwendung beim Menschen erläutert:

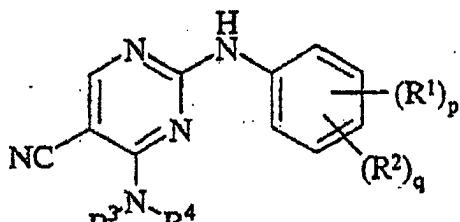
(a)	Tablette I	mg/Tablette
	Verbindung X Lactose Ph. Eur Croscarmellose-Natrium Maisstärkepaste (5% w/v Paste) Magnesiumstearat	100 182,75 12,0 2,25 3,0
(b)	Tablette II	mg/Tablette
	Verbindung X Lactose Ph. Eur Croscarmellose-Natrium Maisstärke Polyvinylpyrrolidon (5% w/v Paste) Magnesiumstearat	50 223,75 6,0 15,0 2,25 3,0
(c)	Tablette III	mg/Tablette
	Verbindung X Lactose Ph. Eur Croscarmellose-Natrium Maisstärkepaste (5% w/v Paste) Magnesiumstearat	1,0 93,25 4,0 0,75 1,0
(d)	Kapsel	mg/Kapsel
	Verbindung X Lactose Ph. Eur Magnesiumstearat	10 488,5 1,5
	Injektion I	(50 mg/ml)
(e)	Verbindung X 1M Natriumhydroxidlösung 0,1M Salzsäure Polyethylenglykol 400 Wasser für Injektionszwecke	5,0% w/v 15,0% v/v (zur Einstellung eines pH-Werts von 7,6) 4,5% w/v ad 100%
(f)	Injektion II	(10 mg/ml)
	Verbindung X Natriumphosphat BP 0,1 M Natriumhydroxidlösung Wasser für Injektionszwecke	1,0% w/v 3,6% w/v 15,0% v/v ad 100%
(g)	Injektion III	(1 mg/ml, auf pH 6 gepuffert)
	Verbindung X Natriumphosphat BP Citronensäure Polyethylenglykol 400 Wasser für Injektionszwecke	0,1% w/v 2,26% w/v 0,38% w/v 3,5% w/v ad 100%

Anmerkung

[0204] Die obigen Formulierungen können nach in der Pharmazie gut bekannten herkömmlichen Methoden erhalten werden. Die Tabletten (a) bis (c) können mit herkömmlichen Mitteln magensaftresistent überzogen werden, beispielsweise mit einem Überzug aus Celluloseacetatphthalat.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



(I)

worin:

R¹ für Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₂₋₆-Alkinyl steht;

p für 0-4 steht; wobei die Werte von R¹ gleich oder verschieden sein können;

R² für Sulfamoyl oder eine Gruppe B-E- steht;

q für 0-2 steht; wobei die Werte von R² gleich oder verschieden sein können und p + q = 1-5;

R³ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl steht; wobei R³ gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann;

R⁴ für C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heterocyclyl steht; wobei R⁴ gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann und in dem Fall, daß das Heterocyclyl eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter Z ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

oder R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen M substituierten heterocyclischen Ring bilden; wobei und in dem Fall, daß der heterocyclische Ring eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter Q ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

B unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, Phenyl, einer heterocyclischen Gruppe, Phenyl-C₁₋₆-alkyl oder (heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl ausgewählt ist; wobei B gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen D substituiert sein kann und in dem Fall, daß die heterocyclische Gruppe eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter G ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

E für -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_r-, -SO₂N(R^a)- oder -N(R^a)SO₂- steht; wobei R^a für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen D substituiertes C₁₋₆-Alkyl steht und r für 1-2 steht;

D unabhängig voneinander unter Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkanoyl, C₁₋₆-Alkanoyloxy, N-(C₁₋₆-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkanoylamino, N-(C₁₋₆-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₆-Alkyl)sulfamoyl und N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂sulfamoyl ausgewählt ist; wobei D gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen V substituiert sein kann;

M unabhängig voneinander unter Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkanoyl, C₁₋₆-Alkanoyloxy, N-(C₁₋₆-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkanoylamino, N-(C₁₋₆-Alkyl)-carbamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₆-Alkyl)sulfamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂sulfamoyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl oder einer heterocyclischen Gruppe ausgewählt ist; wobei M gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen P substituiert sein kann und in dem Fall, daß die heterocyclische Gruppe eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter T ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

P, X und V unabhängig voneinander unter Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, Trifluormethyl, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Acetyl, Acetoxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Acetylamino, N-Methylcarbamoyl, N-Ethylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, N,N-Diethylcarbamoyl, N-Methyl-N-ethylcarbamoyl, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Mesyl, Ethylsulfonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, N-Methylsulfamoyl, N-Ethylsulfamoyl, N,N-Dimethylsulfamoyl, N,N-Diethylsulfamoyl oder N-Methyl-N-ethylsulfamoyl ausgewählt sind und

G, Q, T und Z unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkanoyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-(C₁₋₄-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₄-Alkyl)carbamoyl, Benzyl, Benzyloxycarbonyl, Benzoyl und Phe-

nylsulfonyl ausgewählt sind, wobei G, Q und T unabhängig voneinander gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen X substituiert sein können;
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon.

2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, worin p für 0 steht, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, worin R² für Sulfamoyl oder eine Gruppe B-E- steht; worin:

B unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl oder (heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl ausgewählt ist; wobei B gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen D substituiert sein kann und in dem Fall, daß die heterocyclische Gruppe eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter G ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

E für -S(O)_r- oder -N(R^a)SO₂- steht; wobei R^a für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht und r für 2 steht;

D unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, N-(C₁₋₆-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkanoylamino und C₁₋₆-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, ausgewählt ist; wobei D gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine unter V ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

V unter Hydroxy und Dimethylamino ausgewählt ist und

G unter C₁₋₄-Alkyl ausgewählt ist;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon.

4. Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1-3, worin q für 1 steht, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon.

5. Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1-4, worin R³ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht; wobei R³ gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann; und:

R⁴ für C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl steht; wobei R⁴ gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen M substituiert sein kann;

oder R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen M substituierten heterocyclischen Ring bilden; wobei und in dem Fall, daß der heterocyclische Ring eine -NH-Gruppierung enthält, dieser Stickstoff gegebenenfalls durch eine unter Q ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

M unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkoxy carbonyl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder einer heterocyclischen Gruppe ausgewählt ist; wobei M gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine unter P ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

P und X unabhängig voneinander unter Hydroxy und Methoxy ausgewählt sind und

Q unter C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl oder C₁₋₄-Alkoxy carbonyl ausgewählt ist; wobei Q gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Gruppen X substituiert sein kann;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon.

6. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, worin:

p für 0 steht;

R² für Sulfamoyl, Mesyl, Ethylsulfonyl, 2-Ethoxyethylsulfonyl, Propylsulfonyl, 3-Isopropylaminopropylsulfonyl, 4-Isopropylaminobutylsulfonyl, N-(Tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Pyrid-3-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Pyrid-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-(1,4-Dioxan-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Methyl)sulfamoyl, N-(2-Methoxyethyl)sulfamoyl, N-(2-Ethylthioethyl)sulfamoyl, N-(2-Morpholinoethyl)sulfamoyl, N-(2-Piperidinoethyl)sulfamoyl, N-(2-Pyrid-2-ylethyl)sulfamoyl, N-(2-Pyrrolidin-1-ylethyl)sulfamoyl, N-(2-Imidazol-4-ylethyl)sulfamoyl, N-(2-Isopropylaminooethyl)sulfamoyl, N-(2-Mesylethyl)sulfamoyl, N-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]sulfamoyl, N-[2-(1-Ethylpyrrolidin-2-yl)ethyl]sulfamoyl, N-(2-Pyrid-2-ylethyl)sulfamoyl, N-(2-Diethylaminoethyl)sulfamoyl, N-(2-Pyrid-4-ylethyl)sulfamoyl, N-(2-Acetamidoethyl)sulfamoyl, N-(2-Dimethylaminoethyl)sulfamoyl, N-[2-(5-Methyl-1,3,4-triazol-2-yl)ethyl]sulfamoyl, N-(2-Hydroxyethyl)sulfamoyl, N-(2-Cyanoethyl)sulfamoyl, N-(2-Diethylaminoethyl)-N-(methyl)sulfamoyl, N-(2-Methoxyethyl)-N-(methyl)sulfamoyl, N-(2,2,2-Trifluorethyl)sulfamoyl, N-(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)sulfamoyl, N-(3-Isopropylaminopropyl)sulfamoyl, N-(3-Methoxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Imidazol-1-ylpropyl)sulfamoyl, N-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)sulfamoyl, N-(3-Hydroxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Ethoxypropyl)sulfamoyl, N-[3-(2-Dimethylaminoethyl)propyl]sulfamoyl, N-(3-Morpholinopropyl)sulfamoyl, N-(2-Hydroxypropyl)sulfamoyl, N-(2-Hydroxy-3-piperidinopropyl)sulfamoyl, N-(3-Piperidinopropyl)-N-(methyl)sulfamoyl, N-(2-Hydroxybutyl)sulfamoyl, N-(Pentyl)sulfamoyl, N-(5-Hydroxypentyl)sulfamoyl, N-(Allyl)sulfamoyl oder N-(2-Propinyl)sulfamoyl steht;

q für 1 steht und R² in para-Stellung zur Aminogruppe im Anilin der Formel (I) steht und

R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Isobutylamino, Ethylamino, 2-Fluor-

ethylamino, 3-Ethoxypropylamino, Butylamino, 2,2,2-Trifluorethylamino, 3-Morpholinopropylamino, Cyclopropylamino, Cyclopropylmethylamino, Cyclohexylamino, Tetrahydrofur-2-ylmethylamino, 2-Dimethylaminoethylamino, Cyanomethylamino, Pyrid-3-ylmethylamino, Butoxycarbonylmethylamino, 2-(Methoxycarbonyl)ethylamino, 2-Hydroxyethylamino, Methylamino, 2-Propinylamino, 2-Methoxyethylamino, 2-Imidazol-4-ylethylamino, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethylamino, 2,3-Dihydroxypropylamino, 2,2-Dimethyldioxolan-4-ylmethylamino, Propylamino, N-Methyl-N-allylamino, N-Methyl-N-ethoxycarbonylmethylamino, N-Methyl-N-(2-cyanoethyl)amino, Diethylamino, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)amino, Bis(2-cyanoethyl)amino, N-Ethyl-N-cyclohexylamino, N-Methyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)amino, N-Methyl-N-(2-propinyl)amino, Morpholino, 2,6-Dimethylmorpholino, 3,5-Dimethylmorpholino, Piperidino, 4-(2-Methoxyethyl)piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, 4-Isopropylpiperazin-1-yl, 4-Ethylsulfonylpiperazin-1-yl, 4-Ethoxycarbonylpiperazin-1-yl, 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl und 3-Hydroxypyrrolidin-1-yl bilden;
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon.

7. Verbindung der Formel (I), ausgewählt unter:

5-Cyano-4-n-butylamino-2-(4-mesylanilino)pyrimidin;

5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin;

5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin;

5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-[4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino]pyrimidin;

5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]phenyl}furan

5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-[4-(ethylsulfonyl)anilino]py

5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-(4-mesylanilino)pyrimidin;

5-Cyano-4-ethylamino-2-[4-(N-methylsulfamoyl)anilino]pyrimidin;

5-Cyano-4-cyclopropylamino-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)-N-(methyl

5-Cyano-4-(ethylamino)-2-(4-ethylsulfonylanilino)pyrimidin;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon nach einem der Ansprüche 1-7 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

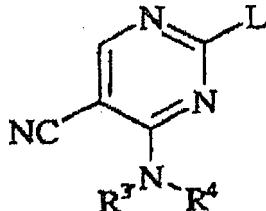
9. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder in vivo hydrolysierbarer Ester davon nach einem der Ansprüche 1-7 zur Verwendung als Medikament.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo hydrolysierbaren Esters davon nach einem der Ansprüche 1-7 bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung zur Erzielung einer zellzyklusinhibierenden Wirkung (Antizellproliferationswirkung) bei einem Warmblüter wie dem Menschen.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon nach einem der Ansprüche 1-7 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält, zur Verwendung zur Erzielung einer zellzyklusinhibierenden Wirkung (Antizellproliferationswirkung) bei einem Warmblüter wie dem Menschen.

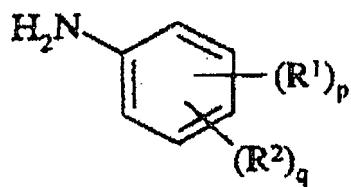
12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) (wie in Anspruch 1 dargestellt) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, bei dem man (wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , p und q wie in Anspruch 1 definiert sind, sofern nicht anders vermerkt):

a) ein Pyrimidin der Formel (II):



三

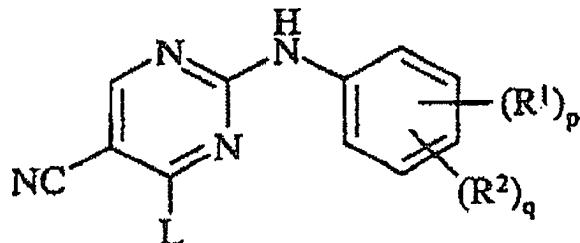
worin L für eine Abgangsgruppe steht, mit einem Anilin der Formel (III):



(III)

umsetzt;

b) ein Pyrimidin der Formel (IV):



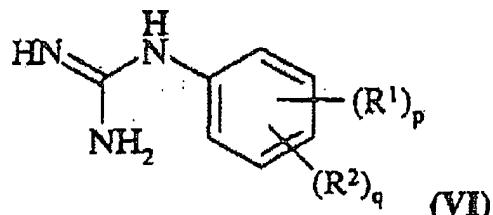
(IV)

worin L für eine Abgangsgruppe steht, mit einem Amin der Formel (V):

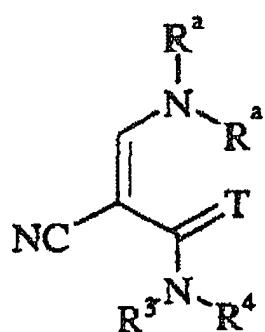


umsetzt;

c) eine Verbindung der Formel (VI):

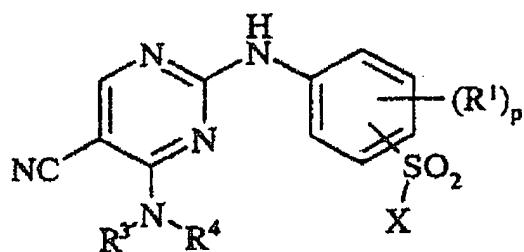


mit einer Verbindung der Formel (VII):



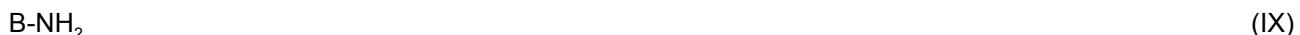
(VII)

worin T für O oder S steht und R^a gleich oder verschieden sein kann und unter C₁₋₆-Alkyl ausgewählt ist, umsetzt;d) für Verbindungen der Formel (I), worin R² für Sulfamoyl oder eine Gruppe B-E- steht und E für -NHSO₂- steht, ein Pyrimidin der Formel (VIII):



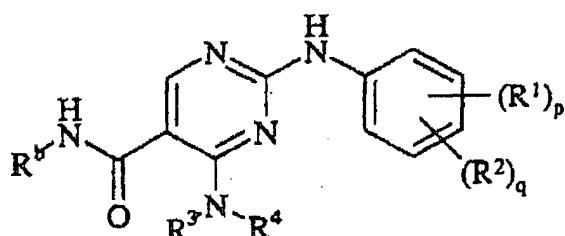
(VIII)

worin X für eine Abgangsgruppe steht, mit einem Amin der Formel (IX):



umsetzt oder

e) eine Verbindung der Formel (X):



(X)

worin R^b für Wasserstoff oder t-Butyl steht, in eine Verbindung der Formel (I) umwandelt; und danach gegebenenfalls:

- i) eine Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I) umwandelt;
- ii) gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet;
- iii) ein pharmazeutisch annehmbares Salz bildet.

13. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon nach einem der Ansprüche 1-7 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs bei einem Warmblüter wie dem Menschen.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon nach einem der Ansprüche 1-7 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält, zur Verwendung bei der Behandlung von Leukämie, Brustkrebs, Lungenkrebs, Kolonkrebs, Rektalkrebs, Magenkrebs, Prostatakrebs, Blasenkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Eierstockkrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Hautkrebs oder Vulvakrebs.

15. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon nach einem der Ansprüche 1-7 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Leukämie, Brustkrebs, Lungenkrebs, Kolonkrebs, Rektalkrebs, Magenkrebs, Prostatakrebs, Blasenkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Eierstockkrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Hautkrebs oder Vulvakrebs bei einem Warmblüter wie dem Menschen.

16. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon nach einem der Ansprüche 1-7 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebserkrankungen (soliden Tumoren und Leukämien), fibroproliferativen und differentiativen Erkrankungen, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, Kaposi-Sarkom, Hämagiom, akuter und chronischer Nephropathie, Atherom, Atherosklerose, arterieller Restenose, Autoimmunerkrankungen, akuten und chronischen Entzündungen, Knochenerkrankungen und Augenerkrankungen mit Netzhautgefäßproliferation bei einem Warmblüter wie dem Menschen.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon nach einem der Ansprüche 1-7 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält, zur Verwendung bei der Behandlung von Krebserkrankungen (soliden

Tumoren und Leukämien), fibroproliferativen und differentiativen Erkrankungen, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, Kaposi-Sarkom, Hämangiom, akuter und chronischer Nephropathie, Atherom, Atherosklerose, arterieller Restenose, Autoimmunerkrankungen, akuten und chronischen Entzündungen, Knochenerkrankungen und Augenerkrankungen mit Netzhautgefäßproliferation bei einem Warmblüter wie dem Menschen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen