



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 17 529 T2** 2008.09.25

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 539 756 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 17 529.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/29498**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 786 514.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/026867**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.09.2003**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **01.04.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.06.2005**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **14.11.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **25.09.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**412063 P 19.09.2002 US**

(73) Patentinhaber:

**Schering Corp., Kenilworth, N.J., US**

(74) Vertreter:

**Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**DWYER, Michael P., Scotch Plains, NJ 07076, US;  
GUZI, Timothy J., Chatham, NJ 07928, US;  
PARUCH, Kamil, Kenilworth, NJ 07033-0530, US;  
DOLL, Ronald J., Convent Station, NJ 07960, US;  
KEERTIKAR, Kartik M., East Windsor, NJ 08520,  
US; GIRIJAVALLABHAN, Viyyoor M., Parsippany,  
NJ 07054, US**

(54) Bezeichnung: **IMIDAZOPYRIDINE ALS HEMMSTOFFE CYCLIN ABHÄNGIGER KINASEN**

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

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

**Beschreibung**

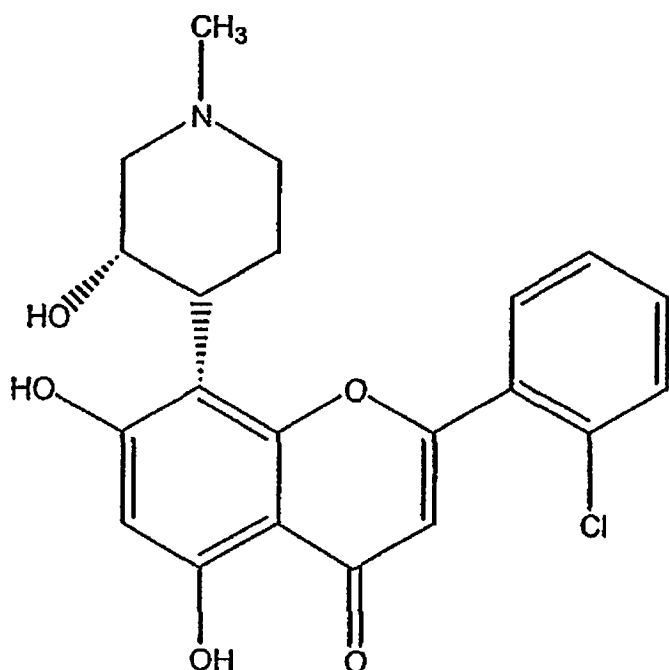
## Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft Imidazo[1,2-a]pyridin-Verbindungen, die als Proteinkinase-Inhibitoren (wie z. B. Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen, Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK/ERK), Glycogen-Synthase-Kinase 3 (GSK3beta) und dergleichen) brauchbar sind, pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindungen enthalten, und die Verwendung der Verbindungen und Zusammensetzungen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten wie z. B. Krebs, Entzündung, Arthritis, Viruserkrankungen, neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimer-Krankheit, kardiovaskulären Krankheiten und Pilzkrankheiten.

## Hintergrund der Erfindung

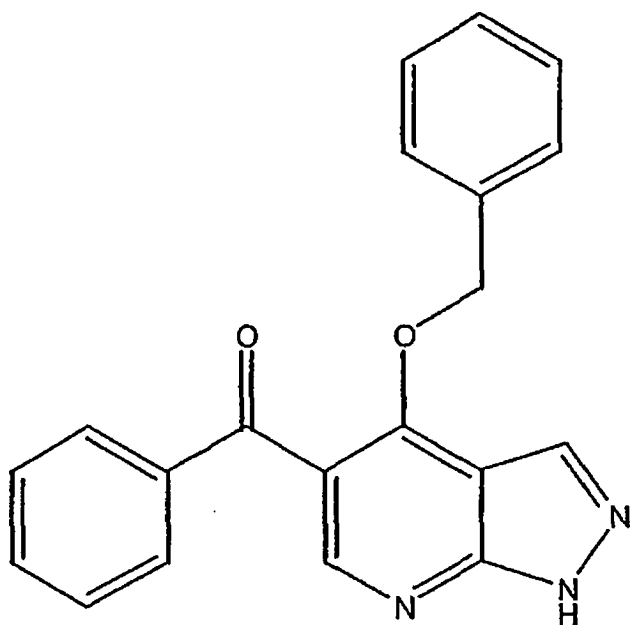
**[0002]** Zu Proteinkinase-Inhibitoren gehören Kinasen wie z. B. die Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDKs), Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK/ERK), Glycogen-Synthase-Kinase 3 (GSK3beta) und dergleichen. Die Cyclin-abhängigen Kinasen sind Serin/Threonin-Proteinkinasen, die die Triebkraft des Zellzyklus und der Zellproliferation darstellen. Einzelne CDKs, wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 und CDK7, CDK8 und dergleichen, spielen unterschiedliche Rollen für das Fortschreiten des Zellzyklus und können entweder als G1-, S- oder G2M-Phasen-Enzyme klassifiziert werden. Unkontrollierte Proliferation ist ein Kennzeichen von Krebszellen, und Fehlregulation von CDK-Funktion tritt mit großer Häufigkeit in vielen wichtigen soliden Tumoren auf. CDK2 und CDK4 sind von besonderem Interesse, weil ihre Aktivitäten bei einer breiten Vielfalt von menschlichen Krebserkrankungen häufig fehlreguliert sind. CDK2-Aktivität ist für das Fortschreiten durch G1 zur S-Phase des Zellzyklus notwendig, und CDK2 ist eine der Schlüsselkomponenten des G1-Kontrollpunkts. Kontrollpunkte dienen dazu, die korrekte Abfolge von Zellzyklus-Ereignissen beizubehalten und ermöglichen es der Zelle, auf Schädigungen oder proliferative Signale zu reagieren, während der Verlust von korrekter Kontrollpunkt-Kontrolle in Krebszellen zur Tumorgenese beiträgt. Der CDK2-Weg beeinflusst Tumorgenese auf der Stufe der Tumor-Suppressorfunktion (z. B. p52, RB und p27) und Onkogen-Aktivierung (Cyclin E). Viele Berichte haben gezeigt, dass sowohl der Co-Aktivatoren, Cyclin E, als auch der Inhibitor, p27, des CDK2 entweder über- oder unterexprimiert sind bei Brustkrebs, Darmkrebs, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs, Magenkrebs, Prostatakrebs, Blasenkrebs, Non-Hodgkin-Lymphom, Ovarialkrebs und anderen Krebserkrankungen. Es ist gezeigt worden, dass ihre veränderte Expression mit erhöhten CK2-Aktivitätsleveln und schlechter Gesamtüberlebensrate korreliert. Diese Beobachtung macht CDK2 und seine regulatorischen Wege zu verlockenden Zielen für die Entwicklung. In den letzten Jahren ist in der Literatur eine Anzahl von Adenosin-5'-Triphosphat (ATP) kompetitierenden kleinen organischen Molekülen sowie Peptiden als CDK-Inhibitoren für die mögliche Behandlung von Krebserkrankungen beschrieben worden. US 6,413,974, Spalte 1, Zeile 23 bis Spalte 15, Zeile 10 bietet eine gute Beschreibung der verschiedenen CDKs und ihre Beziehungen zu verschiedenen Arten von Krebs.

**[0003]** CDK-Inhibitoren sind bekannt. Z. B. ist Flavopiridol (Formel I) ein nicht-selektiver CDK-Inhibitor, der gegenwärtig klinischen Studien an Menschen unterzogen wird, A. M. Sanderowicz et al., J. Clin. Oncol. (1998) 16, 2986–2999.



Formel I

**[0004]** Zu anderen bekannten Inhibitoren der CDKs gehören z. B. Olomoucine (J. Vesely et al., Eur. J. Biochem., (1994) 224, 771–786) und Roscovitin (I. Meijer et al., Eur. J. Biochem., (1997) 243, 527–536). US 6,107,305 beschreibt bestimmte Pyrazolo[3,4-b]pyridin-Verbindungen als CDK-Inhibitoren. Eine beispielhafte Verbindung des '305-Patents hat die Formel II:



Formel II

**[0005]** K. S. Kim et al., J. Med. Chem., 45 (2002) 3905–3927 und WO 02/10162 offenbaren bestimmte Amino-thiazol-Verbindungen als CDK-Inhibitoren.

**[0006]** Pyrazolopyrimidine sind bekannt. Zum Beispiel offenbaren WO 92/18504, WO 02/50079, WO 95/35298, WO 02/40485, EP 94304104.6, EP 0 628 559 (äquivalent zu US-Patenten 5,602,136, 5,602,137 und 5,571,813), US 6,383,790, Chem. Pharm. Bull., (1999) 47 928, J. Med. Chem., (1977) 20, 296, J. Med. Chem., (1976) 19, 517 und Chem. Pharm. Bull., (1962) 10, 620 verschiedene Pyrazolopyrimidine.

**[0007]** Es besteht ein Bedarf nach neuen Verbindungen, Formulierungen, Behandlungen und Therapien, um

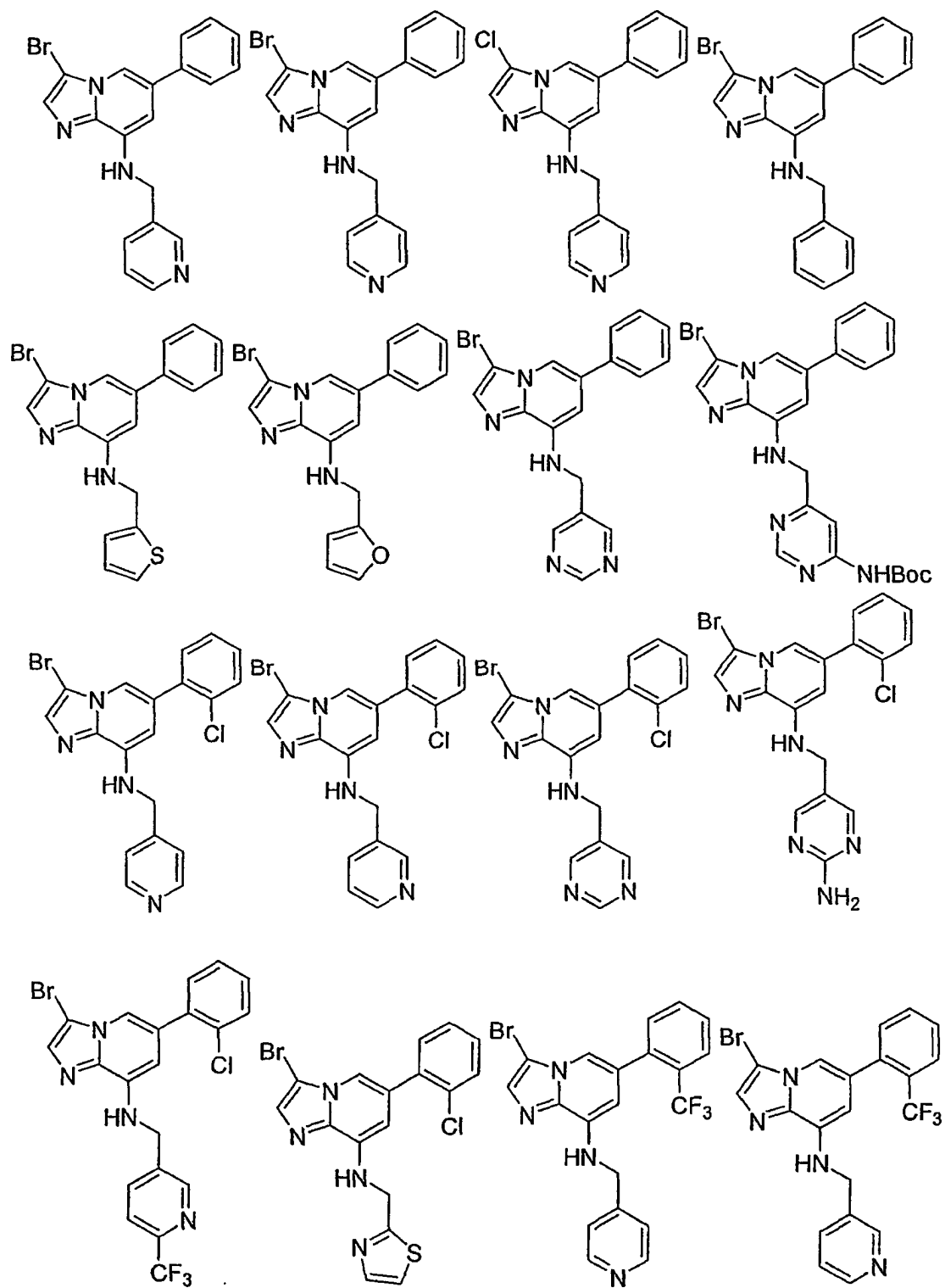
mit CDKs verbundene Krankheiten und Störungen zu behandeln. Es ist daher eine Aufgabe dieser Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, die zur Behandlung oder Prävention oder Linderung solcher Krankheiten und Störungen brauchbar sind.

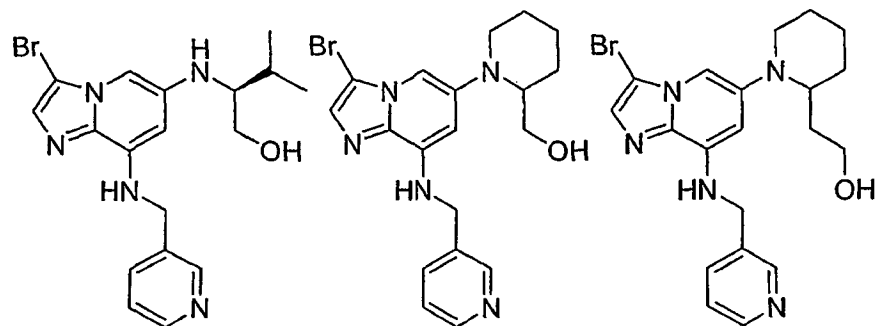
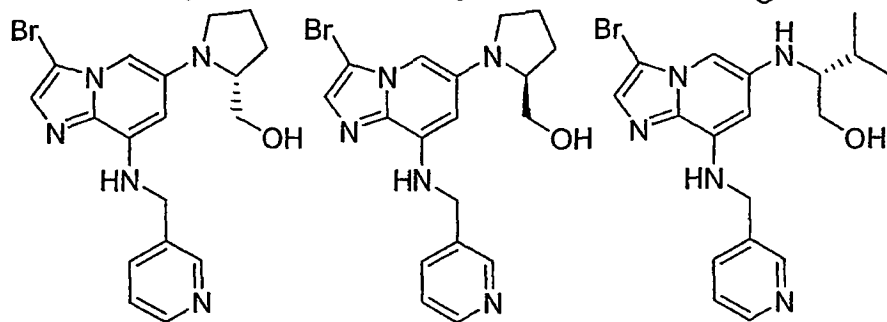
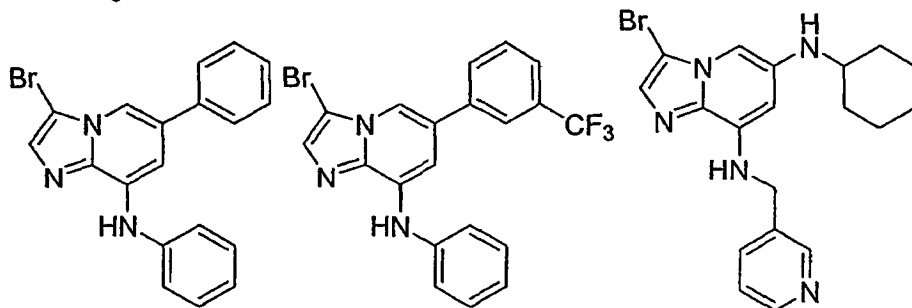
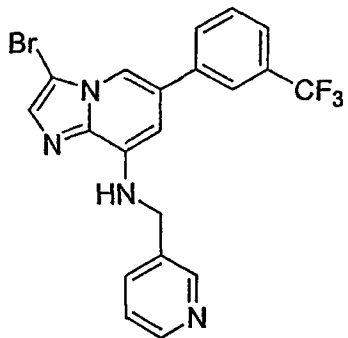
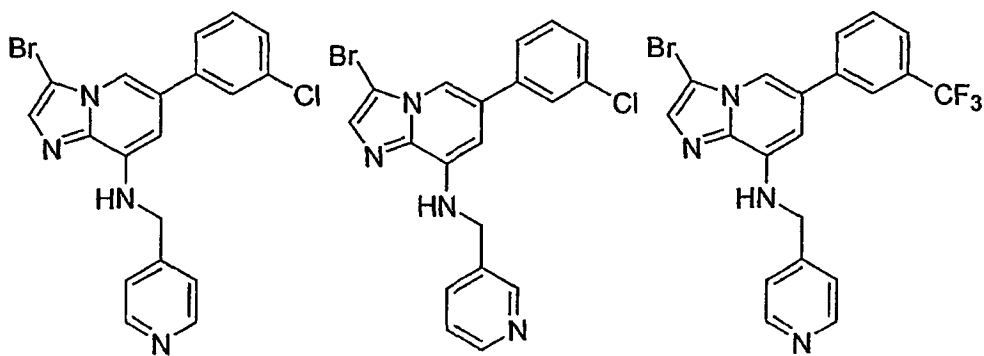
#### Zusammenfassung der Erfindung

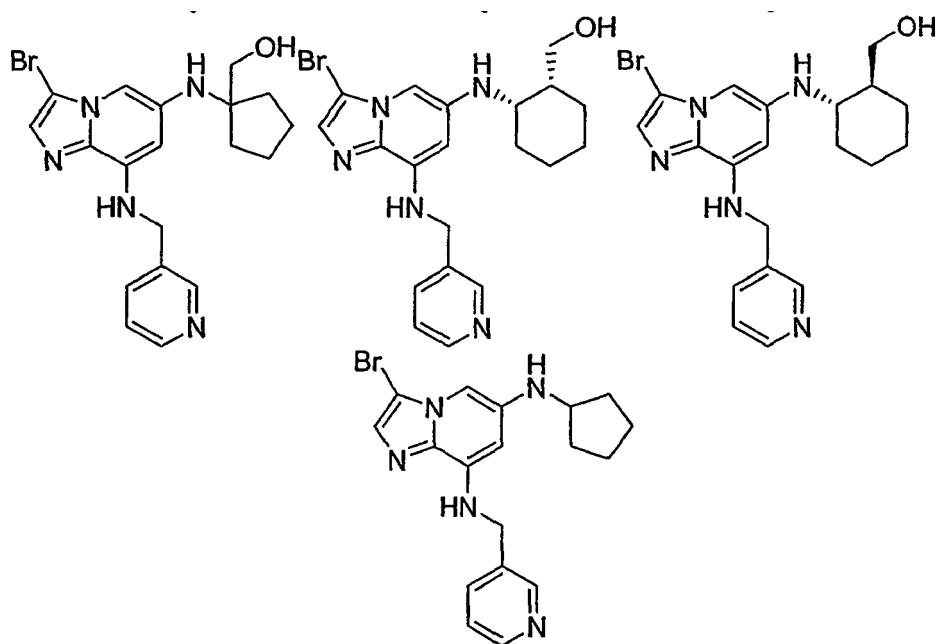
**[0008]** In ihren vielen Ausführungsformen stellt die vorliegende Erfindung neue Imidazo[1,2-a]pyridin-Verbindungen als Inhibitoren von Cyclin-abhängigen Kinasen, Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen, pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine oder mehrere solcher Verbindungen enthalten, Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen, die eine oder mehrere solcher Verbindungen enthalten, und die Verwendung von solchen Verbindungen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Prävention, Inhibierung oder Linderung von einer oder mehreren mit den CDKs verbundenen Krankheiten zur Verfügung.

**[0009]** Gemäß einem Aspekt offenbart die vorliegende Anmeldung eine Verbindung oder pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate der Verbindung, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe von Verbindungen, die in Tabelle 1 gezeigt sind:

Tabelle 1



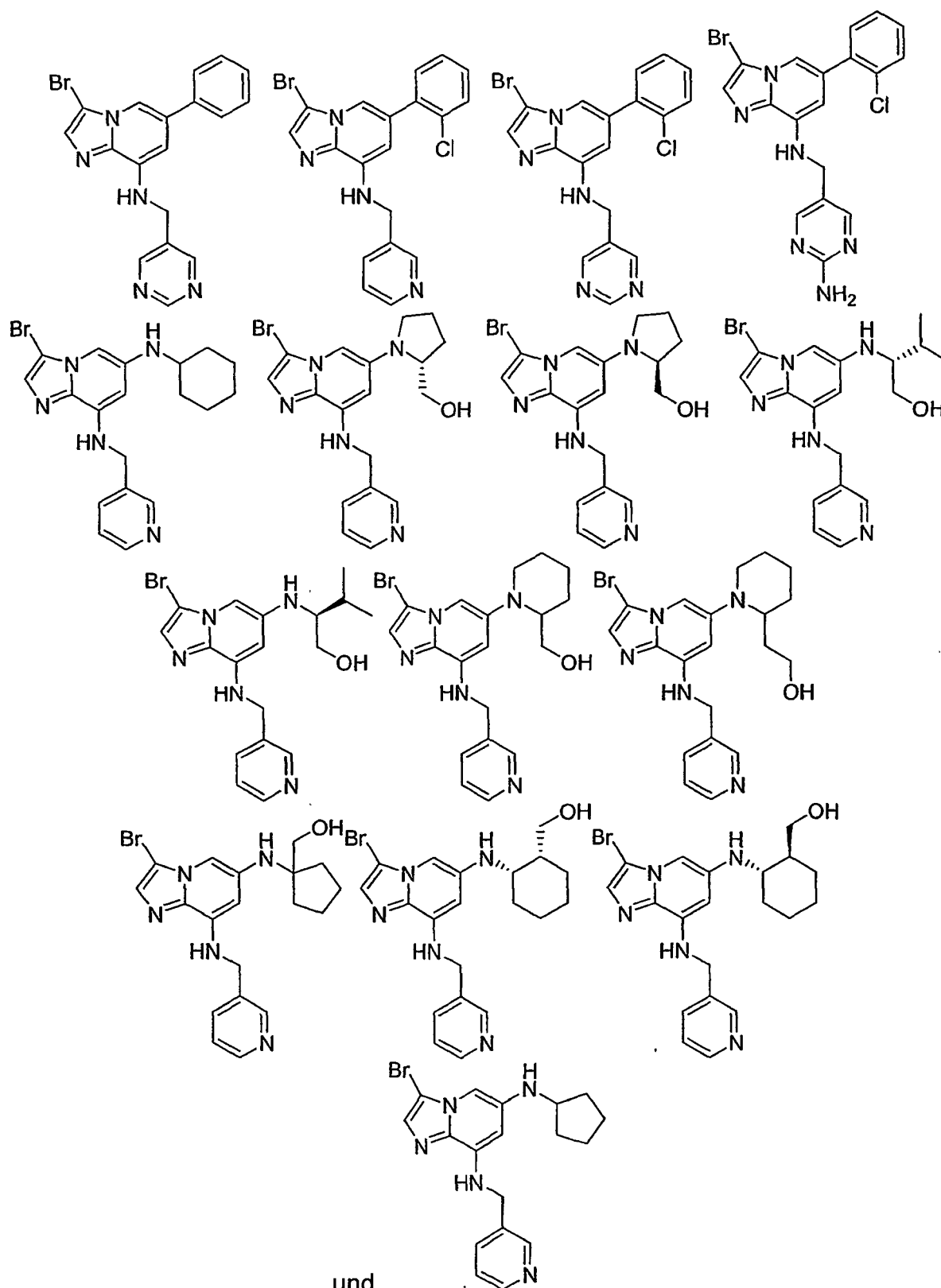




**[0010]** Die Verbindungen von Tabelle 1 können brauchbar sein als Proteinkinase-Inhibitoren und können brauchbar sein in der Behandlung und Prävention von proliferativen Krankheiten, z. B. Krebs, Entzündung und Arthritis. Sie können auch brauchbar sein in der Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimer-Krankheit, kardiovaskulären Krankheiten, Viruskrankheiten und Pilzkrankheiten.

#### Detaillierte Beschreibung

**[0011]** Gemäß einer Ausführungsform offenbart die vorliegende Erfindung Imidazo[1,2-a]pyridin-Verbindungen, die in Tabelle 1 gezeigt sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon. In einer anderen Ausführungsform ist eine erfindungsgemäße Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

**[0012]** Die folgenden Begriffe haben, wenn nicht anders angegeben, oben und in der Beschreibung die folgenden Bedeutungen:

„Patient“ schließt sowohl Menschen als auch Tiere ein.

„Säuger“ bedeutet Menschen und andere Säugetiere.

**[0013]** Es sei auch darauf hingewiesen, dass hier von jeglichem Heteroatom mit nicht abgesättigten Valenzen im Text, den Schemata, Beispielen und Tabellen angenommen wird, dass es das/die Wasserstoffatom(e) auf-



weist, um die Valenzen abzusättigen.

**[0014]** Der Begriff „Zusammensetzung“ soll hier ein Produkt umfassen, das die angegebenen Bestandteile in den angegebenen Mengen enthält, sowie jegliches Produkt, das direkt oder indirekt aus der Kombination der angegebenen Bestandteile in den angegebenen Mengen resultiert.

**[0015]** Prodrugs und Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen werden hier mit einbezogen. Der Begriff „Prodrug“ bezeichnet hier eine Verbindung, die ein Arzneimittelvorläufer ist, der nach Verabreichung an einen Patienten eine chemische Umwandlung durch metabolische oder chemische Prozesse erfährt, um eine Verbindung der Tabelle 1 oder ein Salz und/oder Solvat davon zu ergeben. Eine Erörterung von Prodrugs findet sich in T. Higuchi und V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 der A. C. S. Symposium-Reihe und in Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, Hrsg., American Pharmaceutical Association und Pergamon Press, auf die beide hier Bezug genommen wird.

**[0016]** „Solvat“ bedeutet eine physikalische Assoziation einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem oder mehreren Lösungsmittelmolekülen. Diese physikalische Assoziation beinhaltet variierende Grade von ionischer und kovalenter Bindung einschließlich Wasserstoffbrückenbindung. In bestimmten Fällen ist das Solvat isolierbar, beispielsweise wenn ein oder mehrere Lösungsmittelmoleküle in das Kristallgitter des kristallinen Feststoffs eingebaut sind. „Solvat“ schließt sowohl Solvate in der Lösungsphase als auch isolierbare Solvate ein. Nichtbeschränkende Beispiele geeigneter Solvate sind Ethanolate, Methanolate und dergleichen. „Hydrat“ ist ein Solvat, bei dem das Lösungsmittelmolekül  $H_2O$  ist.

**[0017]** „Wirksame Menge“ oder „therapeutisch wirksame Menge“ soll eine Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung oder Zusammensetzung beschreiben, die wirksam ist zur Inhibierung der CDK(s) und somit den gewünschten therapeutischen, lindernden, inhibitorischen oder präventiven Effekt herbeiführt.

**[0018]** Die Verbindungen der Tabelle 1 können Salze bilden, die auch zum Umfang dieser Erfindung gehören. Bezugnahme auf eine Verbindung der Tabelle 1 soll hier, wenn nicht anders angegeben, eine Bezugnahme auf deren Salze einschließen. Der Begriff „Salz(e)“ bezeichnet hier saure Salze, die mit anorganischen und/oder organischen Säuren gebildet sind, sowie basische Salze, die mit anorganischen und/oder organischen Basen gebildet sind. Wenn eine Verbindung der Tabelle 1 sowohl eine basische Einheit wie, jedoch nicht beschränkt auf, ein Pyridin oder Imidazol, und eine saure Einheit wie, aber nicht beschränkt auf, eine Carbonsäure, enthält, können zudem Zwitterionen („innere Salze“) gebildet werden, und diese sind hier von dem Begriff „Salz(e)“ eingeschlossen. Pharmazeutisch annehmbare (d. h. nicht-toxische, physiologisch annehmbare) Salze sind bevorzugt, obwohl auch andere Salze brauchbar sind. Salze der Verbindungen der Tabelle 1 können beispielsweise gebildet werden, indem eine Verbindung der Tabelle 1 jeweils mit einer Menge einer Säure oder Base, wie einer äquivalenten Menge, in einem Medium umgesetzt wird, wie einem, in dem das Salz ausfällt, oder in einem wässrigen Medium, gefolgt von Lyophilisierung.

**[0019]** Zu beispielhaften Säureadditionssalzen gehören Acetate, Ascorbate, Benzoate, Benzolsulfonate, Bisulfate, Borate, Butyrate, Citrate, Camphorate, Camphersulfonate, Fumarate, Hydrochloride, Hydrobromide, Hydroiodide, Lactate, Maleate, Methansulfonate, Naphthalinsulfonate, Nitrate, Oxalate, Phosphate, Propionate, Salicylate, Succinate, Sulfate, Tartrate, Thiocyanate, Toluolsulfonate (auch bekannt als Tosylate) und dergleichen. Säuren, die allgemein für die Bildung pharmazeutisch brauchbarer Salze aus basischen pharmazeutischen Verbindungen als geeignet angesehen werden, werden zudem beispielsweise von S. Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1), 1–19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33, 201–217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; und in The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C., auf deren Website) diskutiert. Auf diese Offenbarungen wird hier Bezug genommen.

**[0020]** Zu beispielhaften basischen Salzen gehören Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze wie Natrium-, Lithium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze wie Calcium- und Magnesiumsalze, Salze mit organischen Basen (z. B. organischen Aminen) wie Dicyclohexylaminen, t-Butylaminen und Salze mit Aminosäuren wie Arginin, Lysin und dergleichen. Basische Stickstoff-haltige Gruppen können mit Mitteln wie niederen Alkylhalogeniden (z. B. Methyl-, Ethyl- und Butylchloriden, -bromiden und -iodiden), Dialkylsulfaten (z. B. Dimethyl-, Diethyl- und Dibutylsulfaten), langkettigen Halogeniden (z. B. Decyl-, Lauryl- und Stearylchloriden, -bromiden und -iodiden), Aralkylhalogeniden (z. B. Benzyl- und Phenethylbromiden) und anderen quaternisiert werden.

**[0021]** Alle derartigen Säuresalze und Basensalze sollen pharmazeutisch annehmbare Salze innerhalb des Umfangs der Erfindung sein, und alle Säure- oder Basensalze werden im Sinne der Erfindung als zu den freien

Formen der entsprechenden Verbindungen äquivalent angesehen.

**[0022]** Verbindungen der Tabelle 1 und Salze, Solvate und Prodrugs davon, können in ihrer tautomeren Form vorliegen (beispielsweise als ein Amid oder Iminoether). Alle derartigen tautomeren Formen werden hier als Teil der vorliegenden Erfindung angesehen.

**[0023]** Alle Stereoisomere (beispielsweise geometrische Isomere, optische Isomere und dergleichen) der vorliegenden Verbindungen (einschließlich jene der Salze, Solvate und Prodrugs der Verbindungen sowie der Salze und Solvate der Prodrugs), wie jene, die aufgrund von asymmetrischen Kohlenstoffatomen an verschiedenen Substituenten vorliegen können, einschließlich enantiomeren Formen (die sogar in Abwesenheit asymmetrischer Kohlenstoffatome vorliegen können), rotameren Formen, Atropisomeren und diastereomeren Formen, sind hier in den Umfang dieser Erfindung eingeschlossen, wie auch Positions-isomere (wie z. B. 4-Pyridyl und 3-Pyridyl). Einzelne Stereoisomere der erfindungsgemäßen Verbindungen können beispielsweise im Wesentlichen frei von anderen Isomeren sein, oder können beispielsweise als Racemate oder mit allen anderen oder ausgewählten anderen Stereoisomeren gemischt sein. Die chiralen Zentren der vorliegenden Erfindung können die S- oder R-Konfiguration haben, wie durch die IUPAC 1974 Recommendations definiert. Die Verwendung der Begriffe „Salz“, „Solvate“, „Prodrug“ und dergleichen soll gleichermaßen für das Salz, Solvat und Prodrug von Enantiomeren, Stereoisomeren, Rotameren, Tautomeren, Positions-isomeren, Racematen oder Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen gelten.

**[0024]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben pharmakologische Eigenschaften; insbesondere können die Verbindungen der Tabelle 1 Inhibitoren von Proteinkinasen wie z. B. Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen, Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK/ERK), Glycogen-Synthase-Kinase 3 (GSK3beta) und dergleichen sein. Zu den Cyclin-abhängigen Kinasen (CDKs) gehören z. B. CDC2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7 und CDK8. Es wird davon ausgegangen, dass die neuen Verbindungen der Tabelle 1 brauchbar sind in der Therapie von proliferativen Krankheiten wie Krebs, Autoimmunkrankheiten, viralen Krankheiten, Pilzkrankheiten, neurologischen/neurodegenerativen Störungen, Arthritis, Entzündung, anti-proliferativen Krankheiten (z. B. okuläre Retinopathie), neuronalen Krankheiten, Alopezie und kardiovaskulärer Krankheit. Viele dieser Krankheiten und Störungen sind aufgeführt in der zuvor zitierten US 6,413,974, auf deren Offenbarung hier Bezug genommen wird.

**[0025]** Spezieller können die Verbindungen der Tabelle 1 brauchbar sein in der Behandlung einer Vielzahl von Krebserkrankungen, einschließlich der (aber nicht beschränkt auf die) folgenden:

Karzinom, einschließlich das der Blase, Brust, Darm, Niere, Leber, Lunge, einschließlich kleinzelligem Lungenkrebs, Speiseröhre, Gallenblase, Eierstock, Pankreas, Magen, Gebärmutterhals, Schilddrüse, Prostata und Haut, einschließlich Plattenepithelkarzinom;

Tumoren des lymphoiden hämatopoetischen Systems, einschließlich Leukämie, akuter lymphozytischer Leukämie, akuter lymphoblastischer Leukämie, B-Zell-Lymphom, T-Zell-Lymphom, Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, Haarzell-Lymphom und Burkett-Lymphom;

Tumoren des myeloischen hämatopoetischen Systems, einschließlich akuten und chronischen myeloischen Leukämien, myelodysplastischem Syndrom und promyelozytischer Leukämie;

Tumoren von mesenchymaler Herkunft, einschließlich Fibrosarkom und Rhabdomyosarkom;

Tumoren des zentralen und peripheren Nervensystems, einschließlich Astrozytom, Neuroblastom, Gliom und Schwannom; und anderen Tumoren, einschließlich Melanom, Seminar, Teratokarzinom, Osteosarkom, Xeroderma Pigmentosum, Keratocanthom, Schilddrüsenfollikelkrebs und Kaposi-Sarkom.

**[0026]** Wegen der Schlüsselrolle der CDKs in der Regulation von zellulärer Proliferation im Allgemeinen könnten Inhibitoren als reversible zytostatische Mittel wirken, die brauchbar sein können in der Behandlung von einem beliebigen Krankheitsverlauf, der abnormale zelluläre Proliferation aufweist, z. B. benigne Prostatahyperplasie, familiäre Adenomatosis Polyposis, Neurofibromatose, Atherosklerose, Lungenfibrose, Arthritis, Psoriasis, Glomerulonephritis, Restenose nach Angioplastie oder gefäßchirurgischem Eingriff, hypertropher Narbenbildung, entzündlicher Darmerkrankung, Transplantationsabstoßung, endotoxischem Schock und Pilzinfektionen.

**[0027]** Verbindungen der Tabelle 1 können auch brauchbar sein in der Behandlung von Alzheimer-Krankheit, wie durch die kürzliche Erkenntnis nahegelegt wird, dass CDK5 in der Phosphorylierung von tau-Protein involviert ist (J. Biochem., (1995) 117, 741–749).

**[0028]** Verbindungen der Tabelle 1 können Apoptose induzieren oder inhibieren. Die Apoptose-Antwort ist bei verschiedenen menschlichen Krankheiten gestört. Verbindungen der Tabelle 1 sind, als Modulatoren von Apo-

ptose, brauchbar zur Behandlung von Krebs (einschließlich der, aber nicht beschränkt auf die oben genannten Arten), viralen Infektionen (einschließlich aber nicht beschränkt auf Herpesvirus, Pockenvirus, Epstein-Barr-Virus, Sindbis-Virus und Adenovirus), Prävention von AIDS-Entwicklung in HIV-infizierten Individuen, Autoimmunkrankheiten (einschließlich aber nicht beschränkt auf systemischen Lupus, Erythematosis, autoimmun-vermittelter Glomerulonephritis, rheumatoider Arthritis, Psoriasis, entzündlicher Darmerkrankung und Autoimmun-Diabetes mellitus), neurodegenerativen Störungen (einschließlich aber nicht beschränkt auf Alzheimer-Krankheit, AIDS-bedingter Demenz, Parkinson-Krankheit, amyotropher Lateralsklerose, Retinitis Pigmentosa, spinaler Muskelatrophie und cerebellarer Degeneration), myelodysplastischen Syndromen, plastischer Anämie, ischämischer Schädigung assoziiert mit Myokardinfarkten, Schlaganfall und Reperfusionsschädigung, Arrhythmie, Atherosklerose, Toxin-induzierten oder Alkohol-bedingten Lebererkrankungen, hämatologischen Krankheiten (einschließlich aber nicht beschränkt auf chronische Anämie und plastische Anämie), degenerativen Krankheiten des muskuloskeletalen Systems (einschließlich aber nicht beschränkt auf Osteoporose und Arthritis), Aspirin-abhängige Rhinosinusitis, zystische Fibrose, Multiple Sklerose, Nierenkrankheiten und Tumorschmerzen.

**[0029]** Verbindungen der Tabelle 1 können als Inhibitoren der CDKs das Niveau der zellulären RNA- und DNA-Synthese modulieren. Diese Mittel sind daher geeignet zur Behandlung von viralen Infektionen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf HIV, humanes Papillomavirus, Herpesvirus, Pockenvirus, Epstein-Barr-Virus, Sindbis-Virus und Adenovirus).

**[0030]** Verbindungen der Tabelle 1 können auch brauchbar sein in der Chemoprävention von Krebs. Chemoprävention ist definiert als Inhibierung der Entwicklung von invasivem Krebs, indem entweder das initiiierende mutagene Ereignis inhibiert wird oder die Progression von prämaligen Zellen, die bereits eine Schädigung erfahren haben, geblockt oder Tumorzurückkehr inhibiert wird.

**[0031]** Verbindungen der Tabelle 1 können auch brauchbar sein zur Inhibition von Tumorangio-genese und Metastasierung.

**[0032]** Verbindungen der Tabelle 1 können auch als Inhibitoren von anderen Proteinkinasen, z. B. Proteinkinase C, her2, raf1, MEK1, MAP-Kinase, EGF-Rezeptor, PDGF-Rezeptor, IGF-Rezeptor, PI3-Kinase, wee1-Kinase, Src, Abl wirken und können daher wirksam sein in der Behandlung von mit anderen Proteinkinasen assoziierten Krankheiten.

**[0033]** Ein anderer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von mindestens einer Verbindung der Tabelle 1 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats dieser Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Säugers (z. B. eines Menschen) mit einer mit den CDKs assoziierten Krankheit oder einem mit den CDKs assoziierten Zustand.

**[0034]** Eine bevorzugte Dosis ist etwa 0,001 bis 500 mg/kg Körpergewicht/Tag der Verbindung der Tabelle 1. Eine besonders bevorzugte Dosis ist etwa 0,01 bis 25 mg/kg Körpergewicht/Tag einer Verbindung der Tabelle 1 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats dieser Verbindung.

**[0035]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch brauchbar sein in Kombination (zusammen oder nacheinander verabreicht) mit einer oder mehreren Anti-Krebs-Behandlungen wie Strahlentherapie und/oder einem oder mehreren Anti-Krebstmitteln ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus zytostatischen Mitteln, zytotoxischen Mitteln (wie beispielsweise, aber nicht beschränkt auf mit DNA wechselwirkenden Mitteln (wie Cisplatin oder Doxorubicin)); Taxane (z. B. Taxotere, Taxol); Topoisomerase II-Inhibitoren (wie Etoposid); Topoisomerase I-Inhibitoren (wie Irinotecan (oder CPT-11), Camptostar oder Topotecan); mit Tubulin wechselwirkenden Mitteln (wie Paclitaxel, Docetaxel oder den Epothilonen); hormonalen Mitteln (wie Tamoxifen); Thymidilatsynthase-Inhibitoren (wie 5-Fluoruracil); Antimetaboliten (wie Methoxotrexat); Alkylierungsmitteln (wie Temozolomid (TE-MODAR<sup>TM</sup> von Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey), Cyclophosphamid); Farnesylproteintransferase-Inhibitoren (wie SARASAR<sup>TM</sup>(4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl]-1-piperidinyl]-2-oxoethyl]-1-piperidincarboxamid oder SCH 66336 von Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey), Tipifarnib (Zarnestra<sup>®</sup> oder R115777 von Janssen Pharmaceuticals), L778,123 (ein Farnesylproteintransferase-Inhibitor von Merck & Company, Whitehouse Station, New Jersey), BMS 214662 (ein Farnesylproteintransferase-Inhibitor von Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, New Jersey); Signaltransduktionsinhibitoren (wie Iressa (von Astra Zeneca Pharmaceuticals, England), Tarceva (EGFR-Kinase-Inhibitoren), Antikörper gegen EGFR (z. B. C225), GLEEVEC<sup>TM</sup> (C-abl-Kinase-Inhibitor von Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, New Jersey); Interferone wie z. B. Intron (von Schering-Plough Corporation), Peg-Intron

(von Schering-Plough Corporation); hormonale Therapiekombinationen; Aromatase-Kombinationen; ara-C, Adriamycin, Cytosan und Gemcitabin.

**[0036]** Andere Anti-Krebsmittel (auch bekannt als antineoplastische Mittel) schließen ein aber sind nicht beschränkt auf Uramustin, Chlormethin, Ifosfamid, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylenmelamin, Triethylthiophosphoramin, Busulfan, Carmustin, Lomustin, Streptozocin, Dacarbazin, Floxuridin, Cytarabin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Fludarabinphosphat, Oxaliplatin, Leucovirin, Oxaliplatin (ELOXATIN™ von Sanofi-Synthelabo Pharmaceuticals, Frankreich), Pentostatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mithramycin, Desoxycoformycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Teniposid 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosteron, Prednison, Fluoxymesteron, Dromostanonpropionat, Testolacton, Megestrolacetat, Methylprednisolon, Methyltestosteron, Prednisolon, Triamcinolon, Chlortrianisen, Hydroxyprogesteron, Aminoglutethimid, Estramustin, Medroxyprogesteronacetat, Leuprolid, Flutamid, Toremifen, Goserelin, Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyharnstoff, Amsacrin, Procarbazin, Mitotan, Mitoxantron, Levamisol, Navelben, Anastrozol, Letrazol, Capecitabin, Reloxafin, Droloxafin oder Hexamethylmelamin.

**[0037]** Wenn sie als festgelegte Dosierung formuliert sind, verwenden solche Kombinationsprodukte die erfindungsgemäßen Verbindungen innerhalb des hier beschriebenen Dosierungsbereichs und das/die andere pharmazeutisch wirksame Mittel oder Behandlung innerhalb dessen/deren Dosierungsbereichs. Zum Beispiel hat es sich gezeigt, dass der CDC2-Inhibitor Olomucin synergistisch mit bekannten zytotoxischen Mitteln bei der Induzierung von Apoptose wirkt (J. Cell Sci., (1995) 108, 2897. Verbindungen der Tabelle 1 können auch nacheinander mit bekannten Antikrebs- oder zytotoxischen Mitteln verabreicht werden, wenn eine Kombinationsformulierung unangebracht ist. Die Erfindung ist nicht beschränkt in der Reihenfolge der Verabreichung; Verbindungen der Formel III können entweder vor oder nach der Verabreichung des bekannten Antikrebs- oder zytotoxischen Mittels verabreicht werden. Zum Beispiel wird die zytotoxische Wirksamkeit des Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitors Flavopiridol durch die Reihenfolge der Verabreichung mit Antikrebsmitteln beeinflusst. Cancer Research, (1997) 57, 3375. Solche Techniken gehören zum Wissen von Fachleuten sowie behandelnden Ärzten.

**[0038]** Somit schließt gemäß einem Aspekt die Erfindung Kombinationen ein, die eine Menge von mindestens einer Verbindung der Tabelle 1 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon und eine Menge von einem oder mehreren oben aufgeführten Anti-Krebs-Behandlungen und Antikrebsmitteln umfasst, wobei die Mengen der Verbindungen/Behandlungen zu dem gewünschten therapeutischen Effekt führen.

**[0039]** Die pharmakologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch eine Reihe von pharmakologischen Assays überprüft werden. Die später beschriebenen beispielhaften pharmakologischen Assays sind mit den erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salzen durchgeführt worden.

**[0040]** Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung der Tabelle 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat dieser Verbindungen und mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten.

**[0041]** Zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen aus den erfindungsgemäß beschriebenen Verbindungen können inerte, pharmazeutisch annehmbare Träger entweder fest oder flüssig sein. Zubereitungen in fester Form schließen Pulver, Tabletten, dispergierbare Körner, Kapseln, Oblatenkapseln und Zäpfchen ein. Die Pulver und Tabletten können etwa 5 bis etwa 95 wirksamen Bestandteil enthalten. Geeignete feste Träger sind in der Technik bekannt, z. B. Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker oder Lactose. Tabletten, Pulver, Oblatenkapseln und Kapseln können als feste Dosierformen verwendet werden, die zur oralen Verabreichung geeignet sind. Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Träger und Verfahren zur Herstellung verschiedener Zusammensetzungen finden sich in A. Gennaro (Hrsg.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. Auflage, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

**[0042]** Zubereitungen in flüssiger Form schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Als Beispiel können Wasser oder Wasser-Propylenglykol-Lösungen zur parenteralen Injektion oder Zugabe von Süßungsmitteln und Opazifizierungsmitteln für orale Lösungen, Suspensionen und Emulsionen genannt werden. Zubereitungen in flüssiger Form können auch Lösungen zur intranasalen Verabreichung einschließen.

**[0043]** Aerosolzubereitungen, die zur Inhalation geeignet sind, können Lösungen und Feststoffe in Pulverform einschließen, die in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, wie einem inerten komprimierten Gas, z. B. Stickstoff, vorliegen können.

**[0044]** Ebenfalls eingeschlossen sind Zubereitungen in fester Form, die kurz vor Gebrauch in Zubereitungen in flüssige Form für orale oder parenterale Verabreichung überführt werden. Solche flüssigen Formen schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein.

**[0045]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch transdermal verabreichbar sein. Die transdermalen Zusammensetzungen können die Form von Cremes, Lotionen, Aerosolen und/oder Emulsionen haben und können enthalten sein in einem Transdermalpflaster vom Matrix- oder Reservoir-Typ, wie in der Technik zu diesem Zweck üblich ist.

**[0046]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch subkutan verabreicht werden.

**[0047]** Bevorzugt wird die Verbindung oral verabreicht.

**[0048]** Bevorzugt liegt die pharmazeutische Zubereitung in Einheitsdosisform vor. In einer solchen Form ist die Zubereitung unterteilt in Einzeldosen geeigneter Größe, die geeignete Mengen der aktiven Komponente enthalten, z. B. eine wirksame Menge, um den gewünschten Zweck zu erzielen.

**[0049]** Die Menge an aktiver Verbindung in einer Einzelzubereitungsdosis kann gemäß der jeweiligen Anwendung variiert oder angepasst werden von etwa 1 mg bis etwa 100 mg, bevorzugt etwa 1 mg bis etwa 50 mg, insbesondere etwa 1 mg bis etwa 25 mg.

**[0050]** Die tatsächlich verwendete Dosis kann gemäß den Erfordernissen des Patienten und der Schwere des behandelten Zustands variiert werden. Das Ermitteln der richtigen Dosierung für eine bestimmte Situation gehört zum Wissen des Fachmanns. Der Bequemlichkeit halber kann die gesamte Tagesdosis unterteilt und nach Bedarf portionsweise über den Tag verabreicht werden.

**[0051]** Menge und Frequenz der Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder der pharmazeutischen annehmbaren Salze davon werden gemäß der Beurteilung des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von Faktoren wie Alter, Zustand und Größe des Patienten sowie der Schwere der behandelten Symptome festgelegt. Ein typisches empfohlenes tägliches Dosierschema zur oralen Verabreichung kann von etwa 1 mg/Tag bis etwa 500 mg/Tag, bevorzugt 1 mg/Tag bis 200 mg/Tag in zwei bis vier unterteilten Dosen betragen.

**[0052]** Ein anderer Aspekt der Erfindung ist ein Kit, der eine therapeutisch wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der Tabelle 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat dieser Verbindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, ein pharmazeutisch annehmbares Vehikel oder ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel enthält.

**[0053]** Noch ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Kit, der eine Menge von mindestens einer Verbindung der Tabelle 1 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats dieser Verbindung und eine Menge von mindestens einer/einem oben aufgeführten Anti-Krebs-Therapie und/oder Antikrebsmittel enthält, wobei die Mengen der zwei oder mehr Bestandteile zu dem gewünschten therapeutischen Effekt führen.

**[0054]** Die hier offenbarte Erfindung ist durch die folgenden Zubereitungen und Beispiele veranschaulicht, die nicht als den Umfang der Offenbarung einschränkend angesehen werden sollen. Alternative mechanistische Wege und analoge Strukturen sind für Fachleute offensichtlich.

**[0055]** Wo NMR-Daten angegeben sind, wurden  $^1\text{H}$ -Spektren entweder auf einem Varian VXR-200 (200 MHz,  $^1\text{H}$ ), einem Varian Gemini-300 (300 MHz) oder einem XL-400 (400 MHz) erhalten und sind als ppm Tieffeldverschiebung gegenüber  $\text{Me}_4\text{Si}$  angegeben, wobei Anzahl der Protonen, Multiplizitäten und Kopplungskonstanten in Hertz in Klammern angegeben sind. Wo LC/MS-Daten angegeben sind, wurden die Analysen unter Verwendung eines Applied Biosystems API-100 Massenspektrometers und einer Shimadzu SCL-10A LC-Säule durchgeführt: Altech platinum C18, 3  $\mu$ , 33 mm  $\times$  7 mm ID; Gradientenfluss: 0 min – 10%  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 5 min – 95%  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 7 min – 95%  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 7,5 min – 10%  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 9 min – Stopp. Die Retentionszeit und das beobachtete Stammion sind angegeben.

**[0056]** Die folgenden Lösungsmittel und Reagenzien können mit ihren Abkürzungen in Klammern bezeichnet werden:

Dünnschichtchromatographie (Thin layer chromatography): TLC

Dichlormethan:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Ethylacetat: AcOEt oder EtOAc

Methanol: MeOH

Trifluoracetat: TFA

Triethylamin: Et<sub>3</sub>N oder TEA

Butoxycarbonyl: n-Boc oder Boc

Kernmagnetische Resonanzspektroskopie (nuclear magnetic resonance spectroscopy): NMR

Flüssigchromatographie/Massenspektrometrie: LCMS

Hochauflösende Massenspektrometrie (high resolution mass spectrometry): HRMS

Milliliter: ml

Millimol: mmol

Mikroliter:  $\mu$ l

Gramm: g

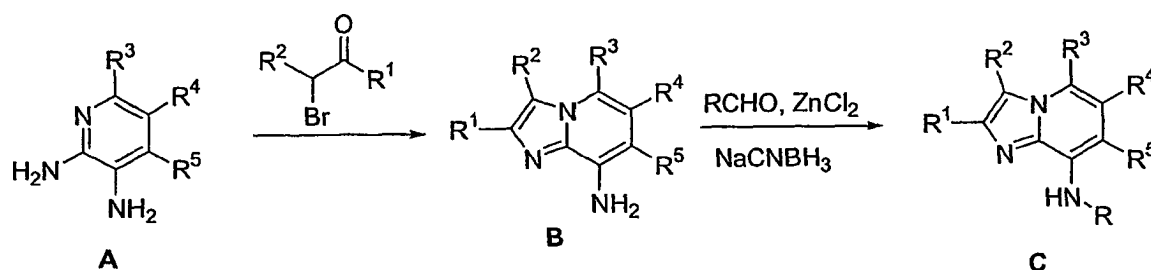
Milligramm: mg

Raumtemperatur oder RT (Umgebungstemperatur): etwa 25°C.

## BEISPIELE

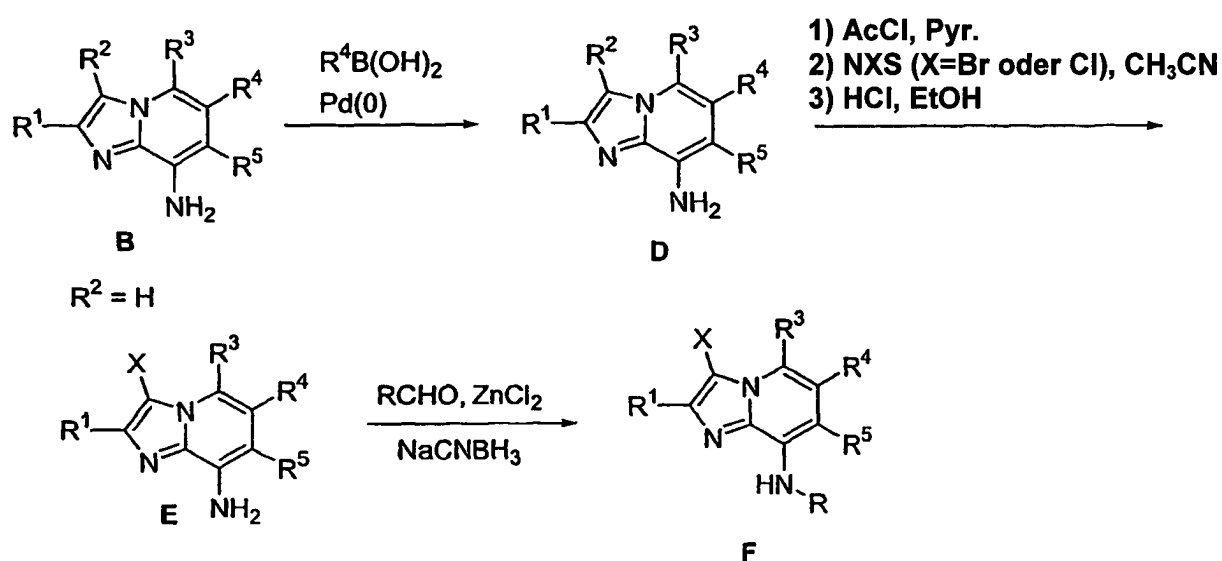
**[0057]** (Die folgenden Beispiele 100 bis 106, 108 bis 118, 121, 200, 201 und 500 bis 510 sind erfindungsge­mäß. Andere Beispiele sind zur weiteren Veranschaulichung angegeben.)

Schema 1



**[0058]** Zur Herstellung von Verbindungen ( $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^4 = \text{Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, etc.}$ ) werden die be­kannten Diaminopyridine (J. Med. Chem. 1997, 40 3679) des Typs A unter Cycloadditionsbedingun­gen be­handelt, um die Imidazo[1,2-a]pyridin-Stamm-Gerüste B zu ergeben. Reduktive Aminierung mit Aldehyden er­gibt Verbindungen des Typs C.

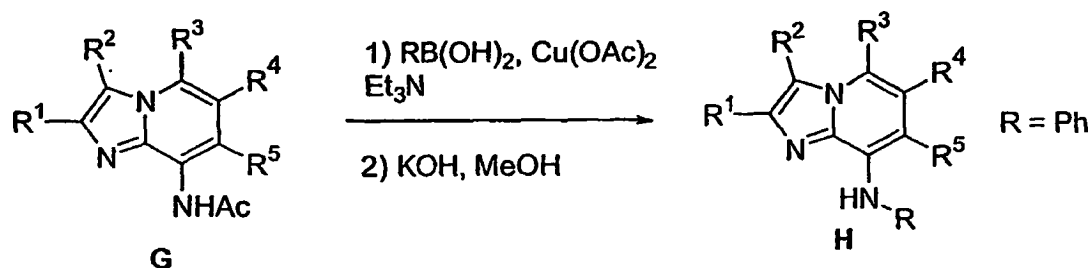
Schema 2



**[0059]** Für höher weiterverarbeitete Derivate ( $\text{R}^2 = \text{Br, Cl}$ ;  $\text{R}^4 = \text{Aryl oder Heteroaryl}$ ) wird die Stammverbin­dung vom Typ B unter Suzuki-Kupplungs-Bedingungen behandelt, um Verbindungen des Typs D zu ergeben. N-Acetylierung gefolgt von regioselektiver Halogenierung ergibt Verbindungen des Typs E. Das Intermediat wird weiterverarbeitet mittels reduktiver Aminierung, um Verbindungen vom Typ F zu ergeben wie zuvor in

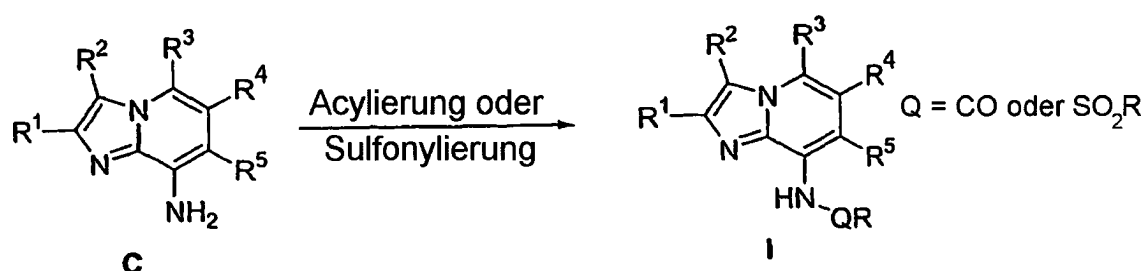
Schema 1 beschrieben.

Schema 3



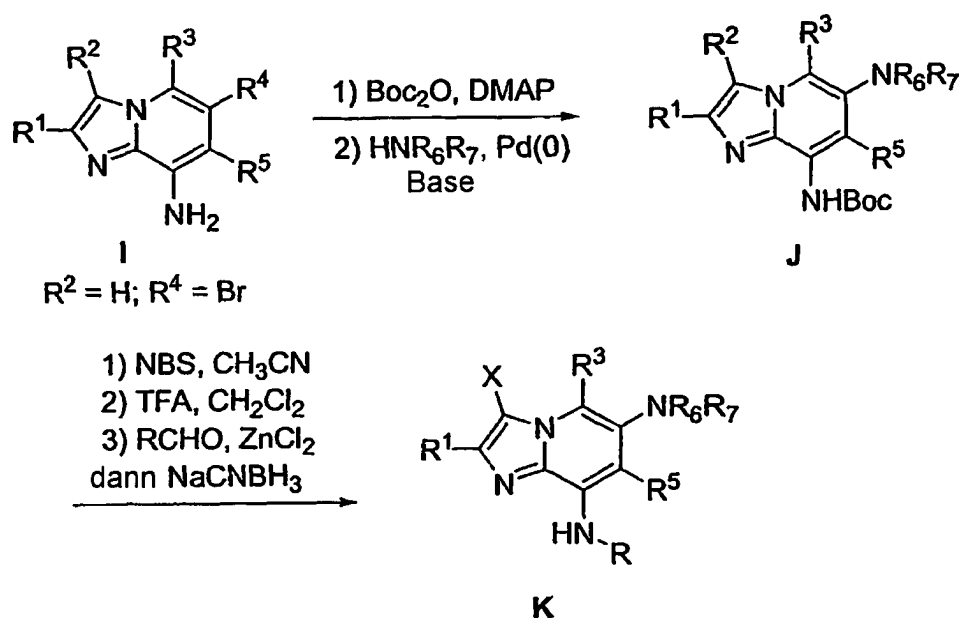
**[0060]** N-acetylierte Derivate vom Typ G werden unter Arylierungs-Bedingungen behandelt, gefolgt von Abspaltung des Acetats unter basischen Bedingungen, um Endprodukte des Typs H zu ergeben.

Schema 4



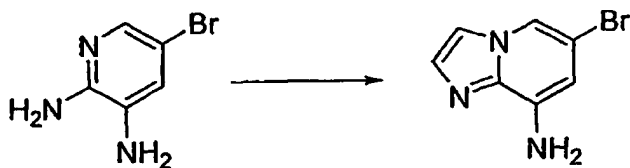
**[0061]** Behandlung von Anilin-Kernstrukturen vom Typ C unter Standard-Acylierungs- oder Sulfonylierungs-Bedingungen ergibt die Endprodukte I.

Schema 5



**[0062]** Stickstoffschätzung des Anilinkerns I des Typs I ( $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^4 = \text{Br}$ ), gefolgt von Palladium-vermittelter Aminierungsreaktion ergibt das Addukt J. In analoger Weise zu Schema 2 ergibt Bromierung, gefolgt von Entschützung und reduktiver Aminierung die Addukte vom Typ K.

## PRÄPARATIVES BEISPIEL 10



**[0063]** Zu einer Lösung von Bromacetaldehyd-diethylacetal (2,37 ml, 15,4 mmol) in Dioxan/H<sub>2</sub>O (2:1/15 ml) bei RT wurde konzentriertes HCl (0,3 ml) zugegeben und die Mischung wurde 30 min lang unter Rückfluss gehalten. Die Mischung wurde auf RT abgekühlt, wonach NaHCO<sub>3</sub> (2,6 g, 30,8 mmol) vorsichtig zugegeben wurde, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von Diamino-Derivat (1,5 g, 7,7 mmol) in Dioxan/H<sub>2</sub>O (2:1/15 ml). Die resultierende Mischung wurde 14 h unter Rückfluss gerührt und auf RT abgekühlt. Die Mischung wurde mit 1 M NaOH (30 ml) verdünnt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 35 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, mit gesättigter Kochsalzlösung (1 × 20 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und unter vermindertem Druck aufkonzentriert, um 1,5 g (92%) der gewünschten Verbindung zu ergeben [M+H = 214,0].

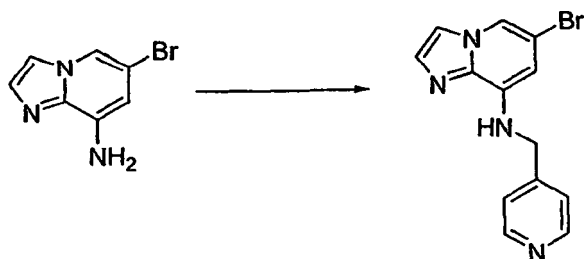
## PRÄPARATIVE BEISPIELE 11, 12

**[0064]** Gemäß dem in Präparativem Beispiel 10 angegebenen Verfahren, aber unter Verwendung von bekannten Diaminopyridinen (J. Med. Chem. 1997, 40, 3679), wurden die folgenden Imidazo[1,5-a]pyridin-Kerne (Produkte) wie in Tabelle 2 angegeben hergestellt.

Tabelle 2

Präparatives Beispiel	Pyridin	Produkt	1. Ausb. (%) 2. MH <sup>+</sup>
11			1. 73 2. 168.0
12			1. 84 2. 148.0

## BEISPIEL 20



**[0065]** Zu einer Lösung von Anilin (0,10 g, 0,47 mmol) aus Präparativem Beispiel 10 in MeOH (3 ml) bei RT wurden 4-Pyridincarboxyaldehyd (55 µl, 0,59 mmol) und ZnCl<sub>2</sub> (112 mg, 0,82 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde 1 Stunde lang gerührt, wonach NaCNBH<sub>3</sub> (37 mg, 0,59 mmol) in einer Portion zugegeben wurde. Die Mischung wurde 14 Stunden lang unter Rückfluss gerührt, auf RT abgekühlt und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Das Rohmaterial wurde zwischen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 ml) und 2 M NaOH (3 ml) partitioniert, und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 7 ml) extrahiert, und die

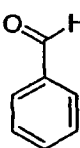
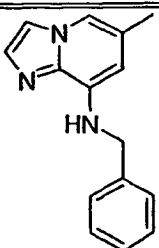
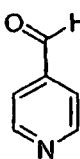
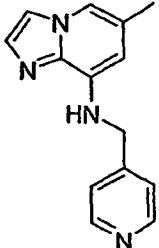


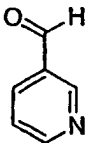
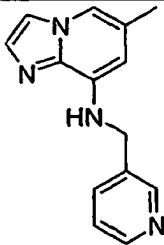
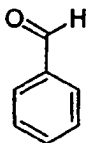
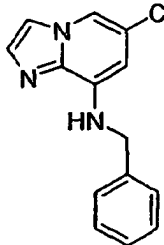
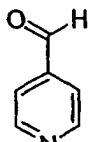
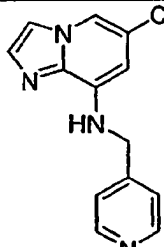
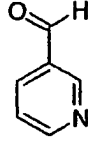
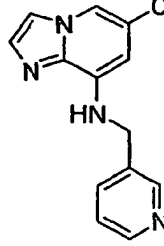
organischen Schichten wurden vereinigt. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Das Rohmaterial wurde durch präparative TLC ( $6 \times 1000 \mu\text{M}$ ) unter Verwendung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20:1) als Elutionsmittel aufgereinigt, um 52 mg (37%) eines rotbraunen Feststoffs zu ergeben [ $\text{M}+\text{H} = 305,0$ ]; Schmelzpunkt  $167\text{--}172^\circ\text{C}$ .

## BEISPIELE 21–26

**[0066]** Gemäß dem in Beispiel 20 angegebenen Verfahren, aber unter Verwendung der in Tabelle 3 angegebenen hergestellten Anilin-Derivate (Präparative Beispiele 11 und 12) und kommerziell erhältlichen Aldehyden wurden die substituierten Imidazo[1,2-a]pyridin-Addukte hergestellt (Produkte).

Tabelle 3

Bsp.	Präp. Beispiel Anilin	Aldehyd	Produkt	1. Ausb. (%) 2. $\text{MH}^+$ 3. Smp ( $^\circ\text{C}$ )
21	11			1. 73 2. 238.0 3. 135-137
22	11			1. 57 2. 239.0 3. 131-133

23	11			1. 68 2. 239.0 3. 131-133
24	12			1. 95 2. 258.1 3. 119-122
25	12			1. 35 2. 259.0 3. 125-127
26	12			1. 55 2. 259.0 3. 127-130

## PRÄPARATIVES BEISPIEL 20



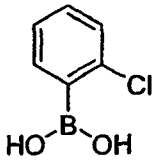
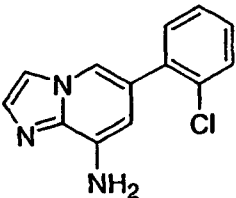
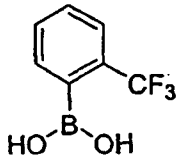
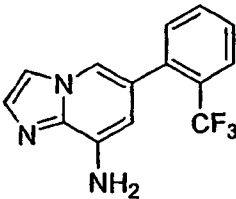
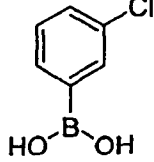
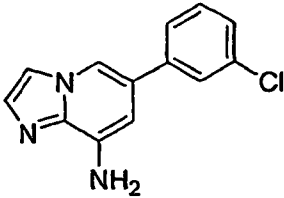
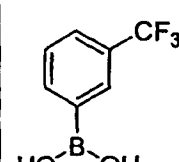
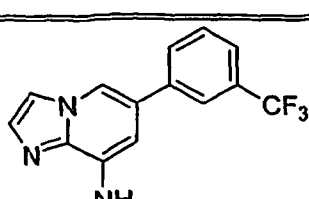
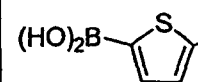
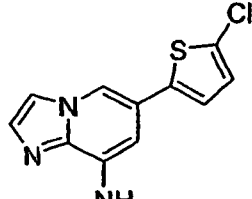
[0067] Zu einer Lösung der Bromverbindung aus Präparativem Beispiel 10 (1,0 g, 4,72 mmol) in DME/H<sub>2</sub>O (4:1; 25 ml insgesamt) bei RT wurden PhB(OH)<sub>2</sub> (1,2 g, 9,4 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,0 g, 14,2 mmol) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,54 g, 0,47 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 18 Stunden lang auf Rückfluss erwärmt und wurde auf RT abgekühlt. EtOAc (30 ml) und Wasser (10 ml) wurden zugegeben, und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc (3 × 30 ml) extrahiert und die organischen Schichten wurden vereinigt. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Kochsalzlösung (1 × 25 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und unter vermindertem Druck aufkonzentriert, um ein braunes Öl zu ergeben. Das Rohprodukt wurde durch präparative TLC (10 × 1000 µM) unter Verwendung von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (25:1) als Elutionsmittel aufgereinigt,

um 0,9 g (91%) eines braunen Feststoffs zu ergeben [M+H = 209,0].

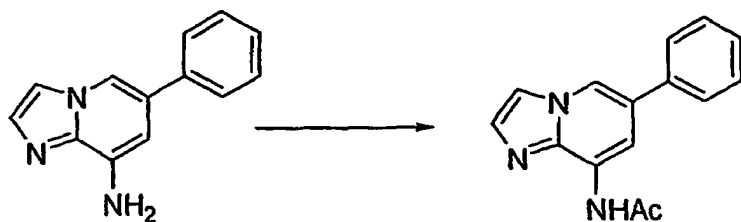
## PRÄPARATIVE BEISPIELE 21–25

[0068] Gemäß dem in Präparativem Beispiel 20 angegebenen Verfahren, aber unter Verwendung verschiedener Borsäuren in der Suzuki-Kupplungs-Reaktion mit Anilin aus Präparativem Beispiel 10 wurden die folgenden Anilin-Kerne (Produkte) wie in Tabelle 4 angegeben hergestellt.

Tabelle 4

Präparatives Beispiel	Borsäure	Produkt	1. Ausb. (%) 2. MH <sup>+</sup>
21			1. 78 2. 244.0
22			1. 65 2. 278.0
23			1. 87 2. 244.0
24			1. 86 2. 278.0
25			1. 15 2. 250.0

## PRÄPARATIVES BEISPIEL 30

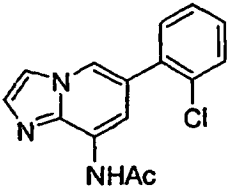
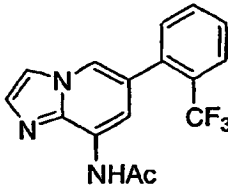
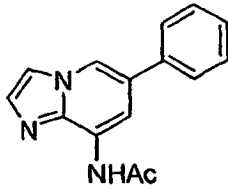
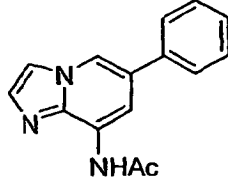
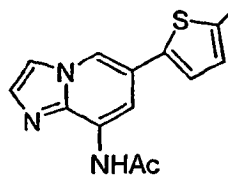
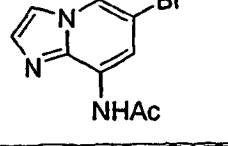


**[0069]** Zu einer Lösung von Anilin aus Präparativem Beispiel 20 (0,12 g, 0,59 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  wurde Pyridin (72  $\mu\text{l}$ , 0,89 mmol) zugegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von  $\text{AcCl}$  (50  $\mu\text{l}$ , 0,71 mmol). Die resultierende heterogene Mischung wurde 2 Stunden lang bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt und wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Der Rohrückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) und gesättigtem wässrigen  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml) suspendiert, und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  ml) extrahiert und die organischen Schichten wurden vereinigt. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Kochsalzlösung ( $1 \times 7$  ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Das Rohprodukt wurde durch präparative TLC ( $4 \times 1000 \mu\text{M}$ ) unter Verwendung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (25:1) als Elutionsmittel aufgereinigt, um 0,12 g (78% Ausbeute) eines gelblichen Feststoffs zu ergeben [ $\text{M}+\text{H} = 252,0$ ].

## PRÄPARATIVE BEISPIELE 31–36

**[0070]** Gemäß dem in Präparativem Beispiel 30 angegebenen Verfahren, aber unter Verwendung der folgenden in Präparativen Beispielen 10, 21–25 beschriebenen Anilin-Kerne wurden die acylierten Derivate (Produkte) wie in Tabelle 5 angegeben hergestellt.

Tabelle 5

Präparatives Beispiel	Anilin	Produkt	1. Ausb. (%) 2. MH <sup>+</sup>
31	Präp. Bsp. 21		1. 95 2. 286.0
32	Präp. Bsp. 22		1. 98 2. 320.1
33	Präp. Bsp. 23		1. 93 2. 286.0
34	Präp. Bsp. 24		1. 89 2. 320.1
35	Präp. Bsp. 25		1. 76 2. 292.0
36	Präp. Bsp. 10		1. 89 2. 256.0

## PRÄPARATIVES BEISPIEL 40



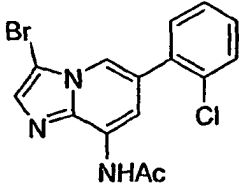
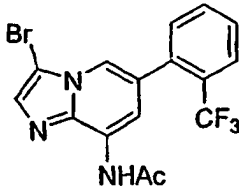
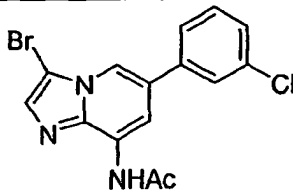
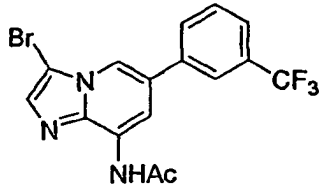
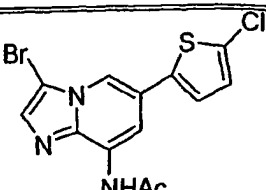
[0071] Zu einer Lösung des Acetats aus Präparativem Beispiel 30 (0,12 g, 0,46 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (5 ml) bei 0°C wurde NBS (73 mg, 0,41 mmol) in einer Portion zugegeben, um eine heterogene Mischung zu ergeben. Die resultierende Lösung wurde 1 Stunde lang bei 0°C gerührt, wonach die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck aufkonzentriert wurde. Das Rohmaterial wurde durch präparative TLC (6 × 1000 µM) unter Verwendung von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1) als Elutionsmittel aufgereinigt, um 0,14 g (89%) eins gelben Feststoffs zu

ergeben  $[M+H] = 330,1$ .

## PRÄPARATIVE BEISPIELE 41–45

**[0072]** Gemäß den in Präparativem Beispiel 40 angegebenen Verfahren aber unter Verwendung der folgenden in Präparativen Beispielen 31 bis 34 beschriebenen Anilin-Kerne wurden die 3-Brom-Derivate (Produkte) wie in Tabelle 6 angegeben hergestellt.

Tabelle 6

Präparatives Beispiel	Acetat	Produkt	1. Ausb. (%) 2. $MH^+$
41	Präp. Bsp. 31		1. 79 2. 366.1
42	Präp. Bsp. 32		1. 72 2. 400.1
43	Präp. Bsp. 33		1. 76 2. 366.1
44	Präp. Bsp. 34		1. 89 2. 400.1
45	Präp. Bsp. 35		1. 98 2. 370.6

## PREPARATIVES BEISPIEL 50

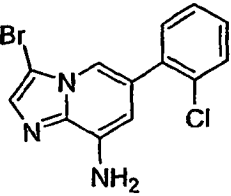
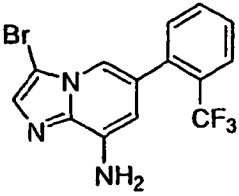
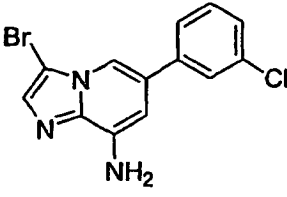
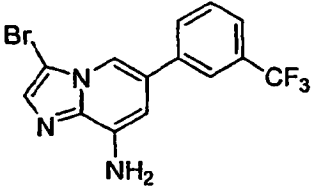


**[0073]** Zu einer Lösung des 3-Brom-Derivats aus Präparativem Beispiel 40 (0,14 g, 0,41 mmol) in EtOH (3 ml) wurde konzentriertes HCl (0,2 ml) zugegeben und die Mischung wurde 4 Stunden lang unter Rückfluss gehalten. Die Mischung wurde auf RT abgekühlt und wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Das Rohprodukt wurde zwischen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 ml) und gesättigtem wässrigen  $\text{NaHCO}_3$  (3 ml) partitioniert, und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 7$  ml) extrahiert, und die organischen Schichten wurden vereinigt. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und unter vermindertem Druck aufkonzentriert, um 0,11 g (93% Ausbeute) eines cremefarbenen Feststoffs zu ergeben [ $M+H = 288,0$ ]. Dieses Material wurde ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet.

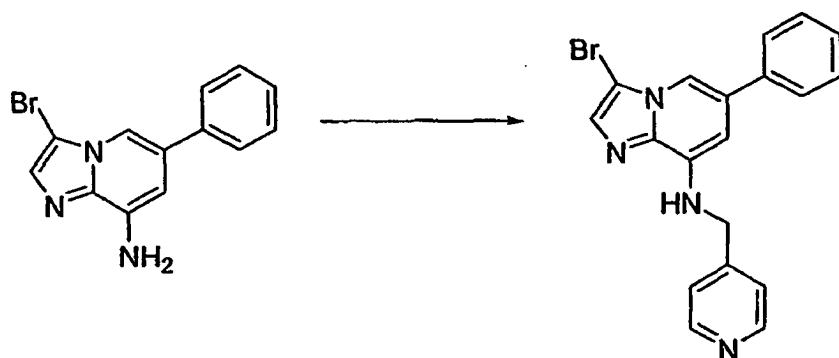
## PRÄPARATIVE BEISPIELE 51–54

**[0074]** Gemäß dem in Präparativem Beispiel 50 angegebenen Verfahren, aber unter Verwendung der folgenden in Präparativen Beispielen 41–44 beschriebenen 3-Brom-acetylierten Anilin-Kerne wurden die Anilin-Derivate (Produkte) wie in Tabelle 7 angegeben hergestellt.

Tabelle 7

Präparatives Beispiel	3-Brom-Derivat	Produkt	1. Ausb. (%) 2. M+H
51	Präp. Bsp. 41		1. 88 2. 322.1
52	Präp. Bsp. 42		1. 91 2. 358.1
53	Präp. Bsp. 43		1. 99 2. 324.1
54	Präp. Bsp. 44		1. 94 2. 356.1

## Beispiel 100



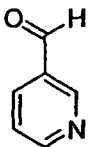
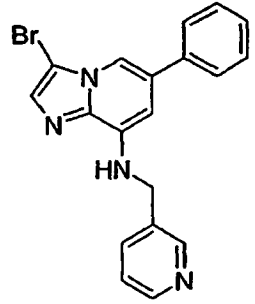
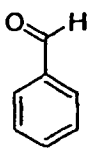
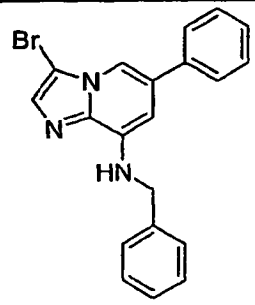
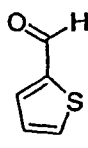
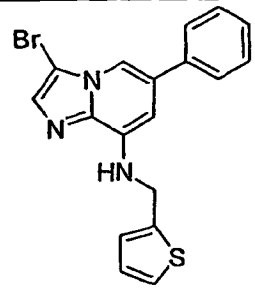
**[0075]** Zu einer Lösung von Anilin (0,11 g, 0,36 mmol) aus Präparativem Beispiel 50 in MeOH (4 ml) bei RT wurde 4-Pyridincarboxyaldehyd (44  $\mu$ l, 0,46 mmol) und  $\text{ZnCl}_2$  (87 mg, 0,64 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde 1 Stunde lang gerührt, wonach  $\text{NaCNBH}_3$  (29 mg, 0,46 mmol) in einer Portion zugegeben wurde. Die Mischung wurde 14 Stunden lang unter Rückfluss gerührt, auf RT abgekühlt und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Das Rohmaterial wurde zwischen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 ml) und 2 M NaOH (3 ml) partitioniert, und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 7$  ml) extrahiert, und die organischen Schichten wurden vereinigt. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Das Rohmaterial wurde durch präparative TLC ( $6 \times 1000$  mM) unter Verwendung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20:1) als Elutionsmittel aufgereinigt, um 0,07 g (49%) eines braunen Feststoffs zu ergeben [ $M+H = 379,1$ ]; Schmelzpunkt  $167\text{--}172^\circ\text{C}$ .

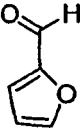
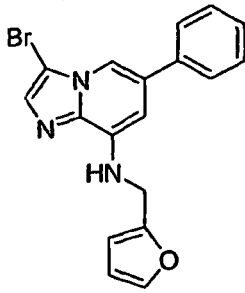

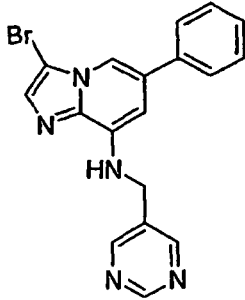
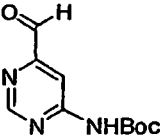
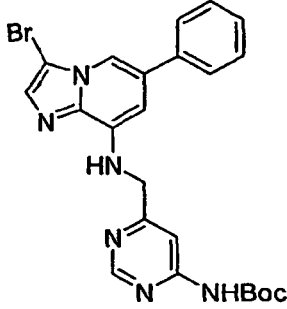
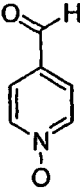
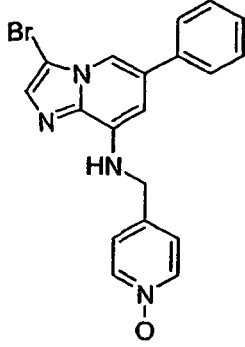
## BEISPIELE 101–118

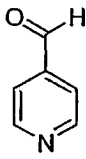
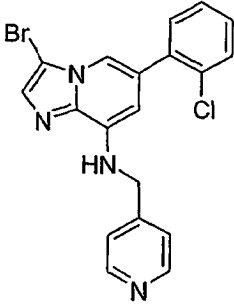
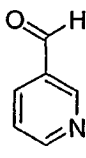
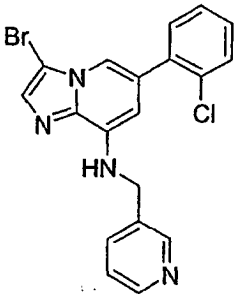
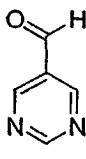
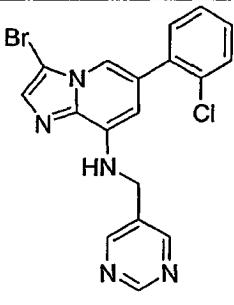
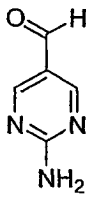
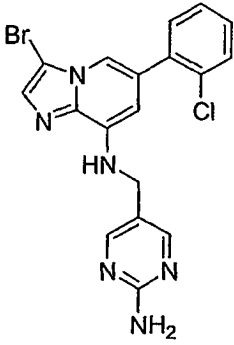
**[0076]** Gemäß dem in Beispiel 100 angegebenen Verfahren, aber unter Verwendung der in Tabelle 8 angegebenen Anilin-Derivate (Präparative Beispiele 50–54) und kommerziell erhältlichen Aldehyden wurden die substituierten Imidazo[1,2-a]pyridin-Addukte (Produkte) hergestellt.

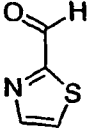
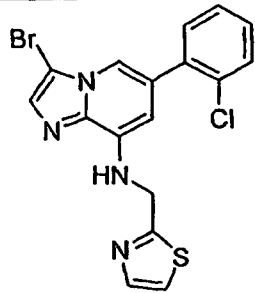
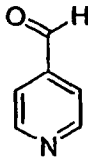
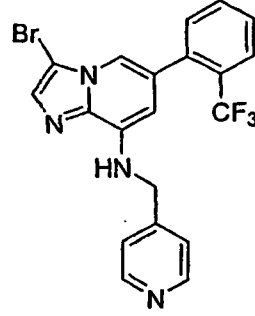
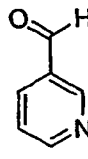
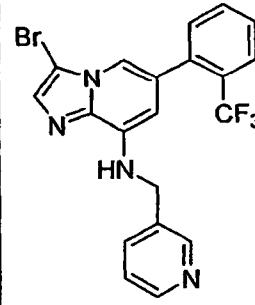
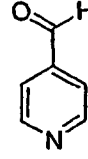
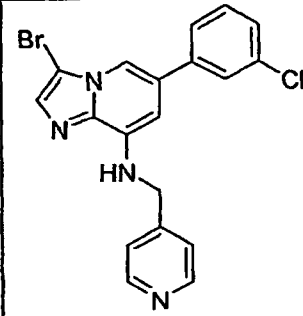


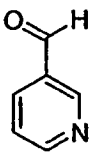
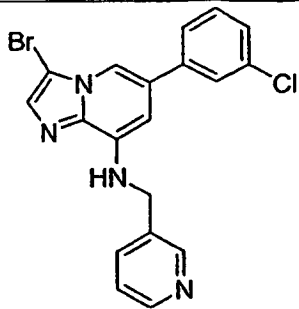
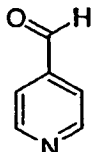
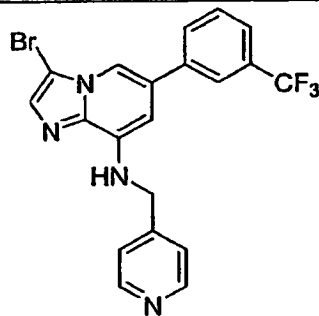
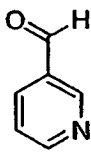
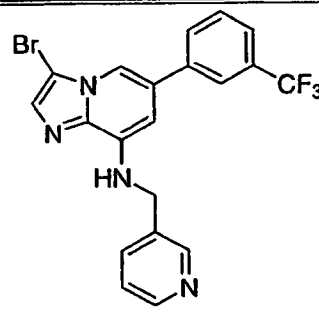
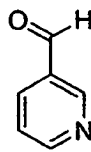
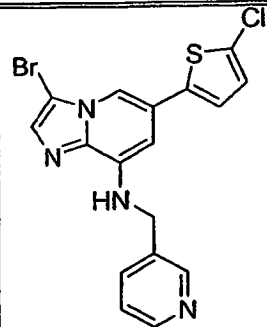
Tabelle 8

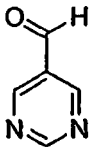
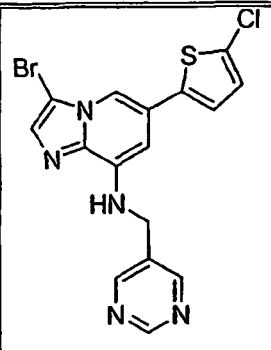
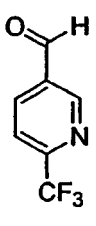
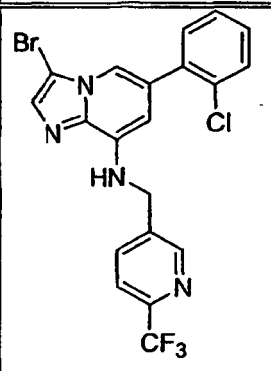
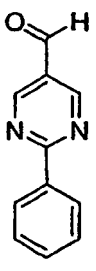
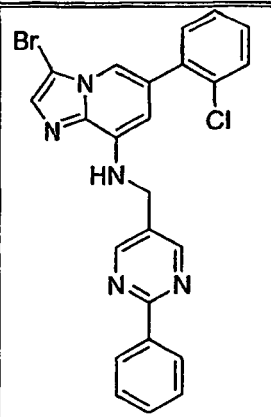
Bsp.	Präp. Bsp. Anilin	Aldehyd	Produkt	1. Ausb. (%) 2. M+H 3. Smp (°C)
101	50			1. 84 2. 379.1 3. 190-192
102	50			1. 85 2. 380.1 3. 160-162
103	50			1. 88 2. 386.1 3. 186-189

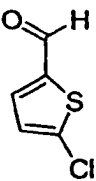
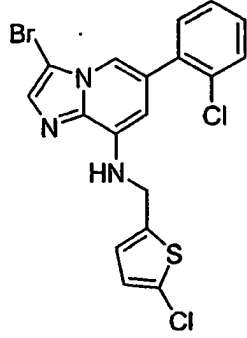
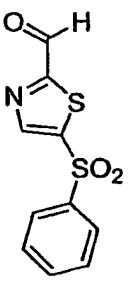
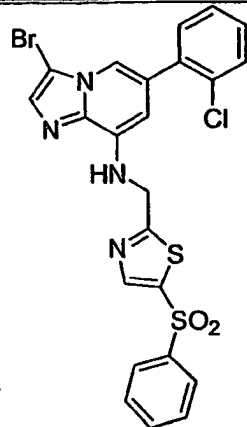
104	50			1. 89 2. 370.1 3. 179-181
105	50			1. 53 2. 382.1 3. 157-159
106	50			1. 35 2. 495.1 3. 198-200
107	50			1. 69 2. 431.1 3. 222-225

108	51			1. 47 2. 415.1 3. 199-201
109	51			1. 87 2. 415.1 3. 196-199
110	51			1. 43 2. 416.1 3. 206-208
111	51			1. 40 2. 431.1 3. 211-213

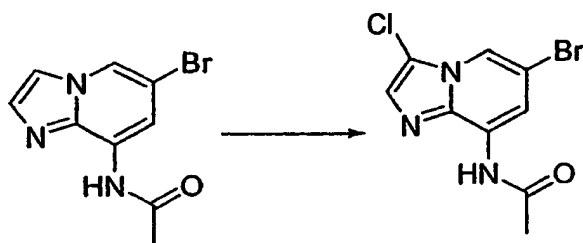
112	51			1. 90 2. 421.1 3. 200-202
113	52			1. 60 2. 449.1 3. 194-196
114	52			1. 95 2. 447.0 3. 192-195
115	53			1. 83 2. 415.1 3. 188-190

116	53			1. 42 2. 413.0 3. 191-194
117	54			1. 44 2. 449.1
118	54			1. 82 2. 449.1 3. 188-190
119	55			1. 36 2. 421 3. 125-127

120	55	 <chem>O=Cc1ccncc1</chem>	 <chem>BrC1=CN=C(NC2=CC=CC=N2)C=C(C3=CC=C(S3)Cl)N1</chem>	1. 22 2. 422 3. 118-121
121	51	 <chem>O=Cc1cc(C(F)(F)F)nc(C(F)(F)F)c1</chem>	 <chem>BrC1=CN=C(NC2=CC=CC(=C2)C(F)(F)F)C=C(C3=CC=C(Cl)C=C3)N1</chem>	1. 83 2. 483 3. 106-108
122	51	 <chem>O=Cc1cc(C2=CC=CC=C2)ncn1</chem>	 <chem>BrC1=CN=C(NC2=CC=CC(=C2)C3=NC=NC=C3)C=C(C4=CC=C(Cl)C=C4)N1</chem>	1. 79 2. 492 3. 188-191

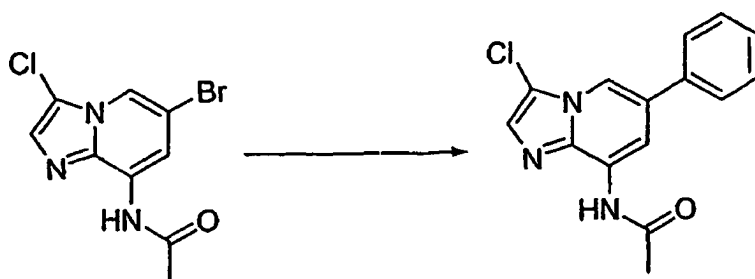
123	51			1. 98 2. 454 3. 197-200
124	51			1. 22 2. 561 3. 211-213

## PRÄPARATIVES BEISPIEL 60



[0077] Zu einer Lösung des Acetats (100 mg, 0,39 mmol) aus Präparativem Beispiel 36 in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  wurde NCS (47 mg, 0,35 mmol) in einer Portion zugegeben. Die Mischung wurde auf RT erwärmt und auf Rückfluss erwärmt und 1 Stunde lang gerührt. Die Mischung wurde auf RT abgekühlt und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Das Rohmaterial wurde durch präparative TLC ( $6 \times 1000 \text{ mm}$ ) unter Verwendung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (22:1) als Elutionsmittel aufgereinigt, um 96 mg (86%) eines weißen Feststoffs zu ergeben [ $\text{M}+\text{H} = 290,0$ ].

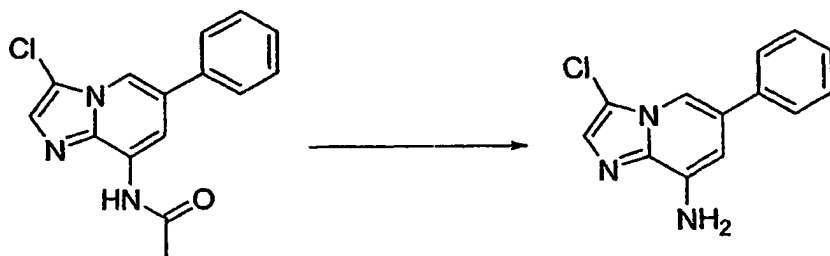
## PRÄPARATIVES BEISPIEL 65



[0078] Gemäß dem in Präparativem Beispiel 20 angegebenen Verfahren, aber unter Verwendung des Ace-

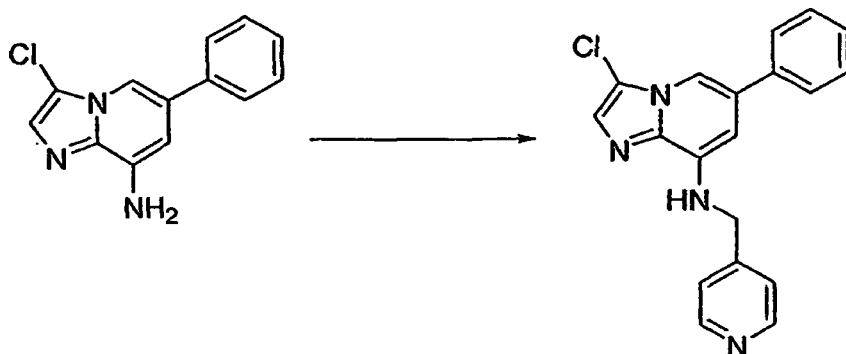
tat-Derivats aus Präparativem Beispiel 60 wurde die Zielverbindung in 79% Ausbeute als ein orangefarbener Feststoff hergestellt [M+H = 286,0].

## PRÄPARATIVES BEISPIEL 70



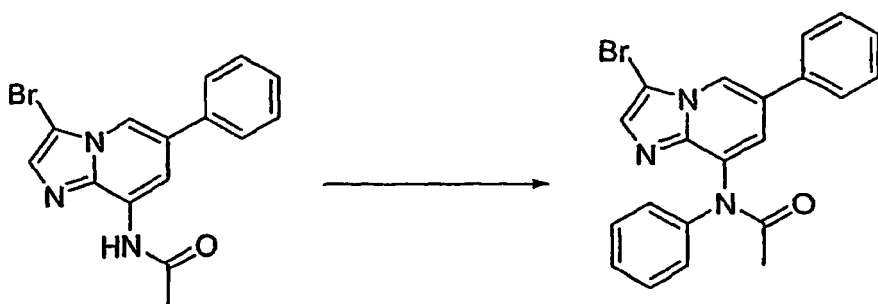
**[0079]** Gemäß dem in Präparativem Beispiel 50 angegebenen Verfahren, aber unter Verwendung des Acetat-Derivats aus Präparativem Beispiel 65 wurde die Zielverbindung in 98% Ausbeute hergestellt. [M+H = 244,0].

## BEISPIEL 200



**[0080]** Gemäß dem in Beispiel 100 angegebenen Verfahren, außer unter Verwendung des hergestellten Anilins aus Präparativem Beispiel 70 mit 4-Pyridylcarboxaldehyd, dem in Tabelle 9 angegebenen Endprodukt und kommerziell erhältlichen Aldehyden wurde das substituierte Imidazo[1,2-a]pyridin-Addukt als ein hellgelber Feststoff in 35 Ausbeute hergestellt. Schmelzpunkt 202–205°C; [M+H = 335,0].

## PRÄPARATIVES BEISPIEL 80



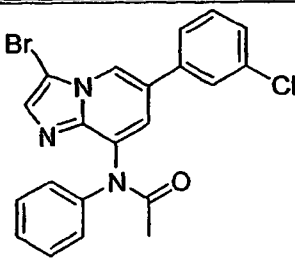
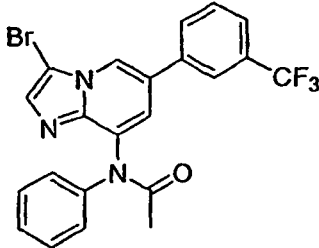
**[0081]** Zu einer Lösung des Acetats (30 mg, 0,09 mmol) aus Präparativem Beispiel 40 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) bei RT wurden  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (16 mg, 0,09 mmol),  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  (22 mg, 0,18 mmol) und  $\text{Et}_3\text{N}$  (25  $\mu\text{l}$ , 0,18 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 24 Stunden lang bei RT gerührt und wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Das Rohmaterial wurde durch präparative TLC ( $4 \times 1000 \mu\text{M}$ ) unter Verwendung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (25:1) als Elutionsmittel aufgereinigt, um 15 mg (41%) Produkt zu ergeben [M+H = 408,1].

## PREÄPARATIVE BEISPIELE 81–82

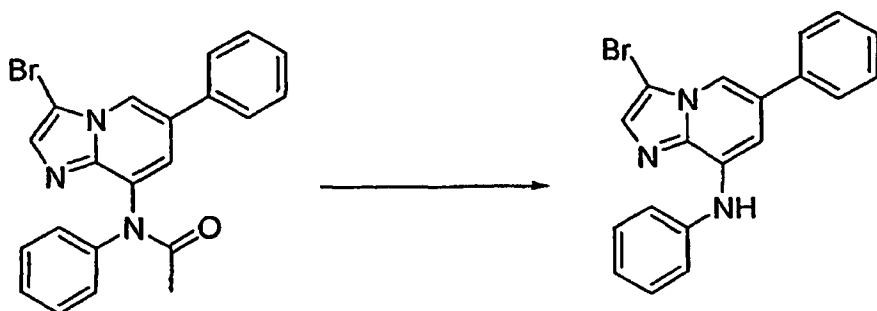
**[0082]** Gemäß dem in Präparativem Beispiel 80 angegebenen Verfahren, aber unter Verwendung der angegebenen in Präparativen Beispielen 43, 44 beschriebenen acetylierten Anilin-Kerne wurden die Anilin-Derivate (Produkte) wie in Tabelle 10 angegeben hergestellt.



Tabelle 10

Präparatives Beispiel	Acetat	Produkt	1. Ausb. (%) 2. MH <sup>+</sup>
81	Präp. Bsp. 43		1. 21 2. 442.1
82	Präp. Bsp. 44		1. 32 2. 474.1

## BEISPIEL 200

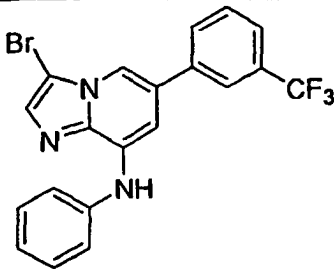


**[0083]** Zu einer Lösung des Acetats (15 mg, 0,037 mmol) in MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1; 2 ml insgesamt) bei RT wurde KOH (42 mg, 0,74 mmol) in einer Portion zugegeben. Die Mischung wurde 8 Stunden lang unter Rückfluss gerührt, auf RT abgekühlt und zur Trockenheit aufkonzentriert. Der resultierende Rückstand wurde zwischen H<sub>2</sub>O (1 ml) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) partitioniert, und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 3 ml) extrahiert, und die organischen Schichten wurden vereinigt. Die organische Schicht wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Das Rohmaterial wurde durch präparative TLC (4 × 1000 µM) unter Verwendung von Hexan/EtOAc (5:1) als Elutionsmittel aufgereinigt, um 9 mg (67%) eines rotbraunen halbfesten Stoffs zu ergeben. [M+H = 366,1].

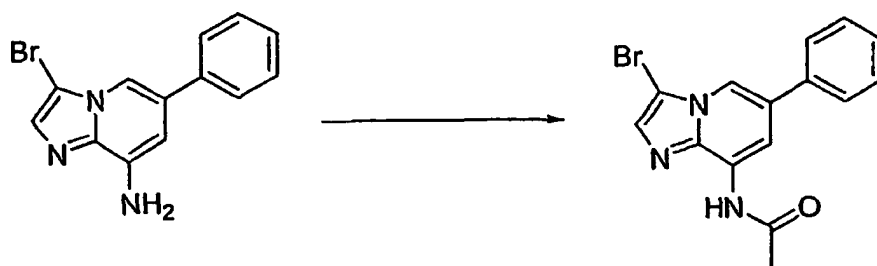
## BEISPIEL 201

**[0084]** Gemäß dem in Beispiel 200 angegebenen Verfahren, aber unter Verwendung des in Tabelle 11 angegebenen erhältlichen Acetat-Derivats (Präparatives Beispiel 50) wurden die N8-Phenylsubstituierten Imidazo[1,2-a]pyridin-Addukte hergestellt (Produkte).

Tabelle 11

Präp. Bsp.	Präp. Bsp. Anilin	Produkt	1. Ausb. (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. Smp (°C)
201	82		1. 78 2. 434.1 3. 152-153

## BEISPIEL 300

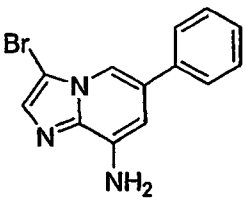
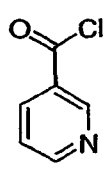
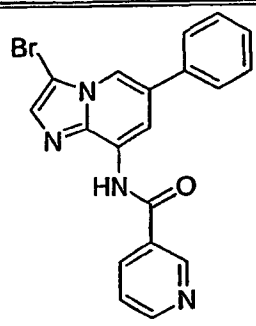
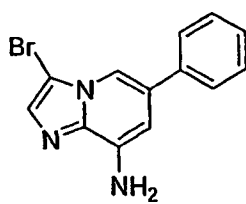
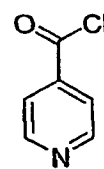
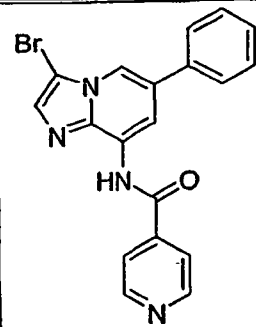
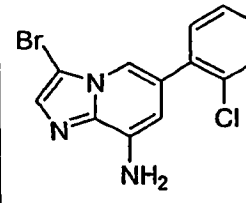
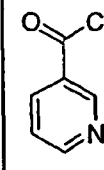
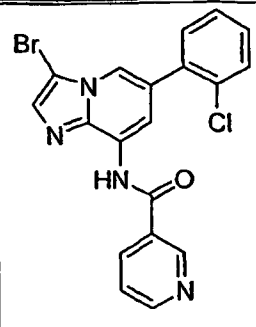
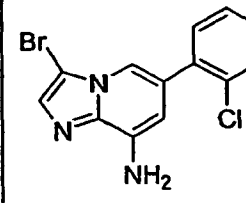
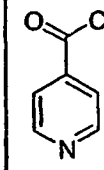
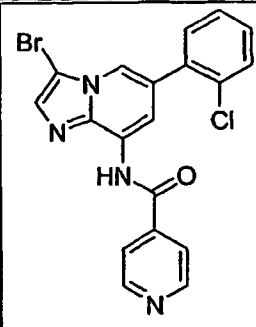


**[0085]** Gemäß dem in Beispiel 30 angegebenen Verfahren, außer unter Verwendung des hergestellten Anilins aus Präparativem Beispiel 50 wurde das acylierte Derivat in 89 Ausbeute als ein gelber Feststoff hergestellt, Schmelzpunkt 92–96°C; [M+H = 332,1].

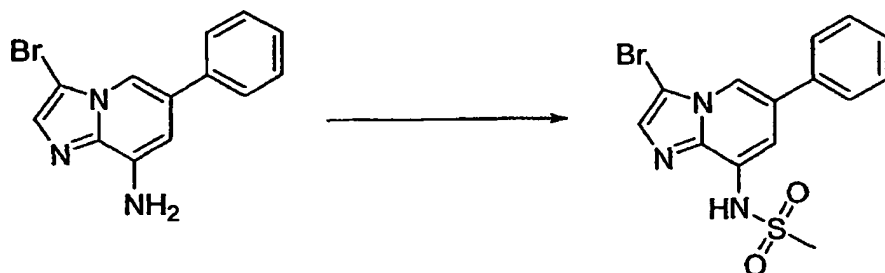
## BEISPIELE 301–304

**[0086]** Gemäß dem in Beispiel 300 angegebenen Verfahren, aber unter Verwendung verschiedener Anilin-Kerne, wie angegeben in Tabelle 12, und Umsetzung mit den angegebenen Säurechloriden wurden die N8-acylierten substituierten Imidazo[1,2-a]pyridin-Addukte hergestellt (Produkte).

Tabelle 12

Bsp.	Präp. Bsp. Anilin	Säure- chlorid	Produkt
301	 (Präp. Bsp. 50)		
302			
303			
304			

## BEISPIEL 400

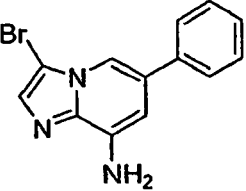
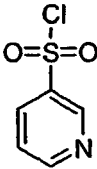
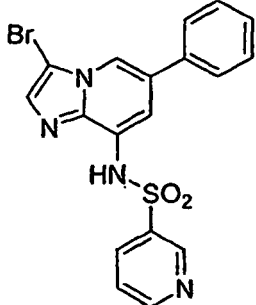
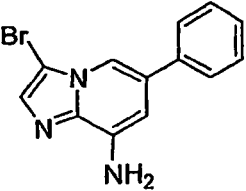
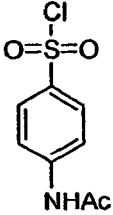
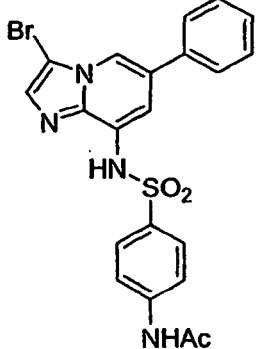
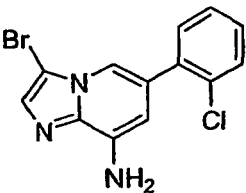
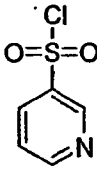
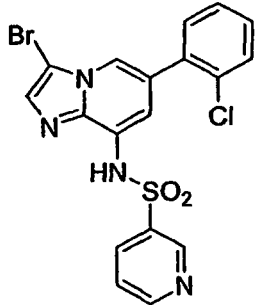
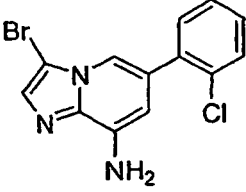
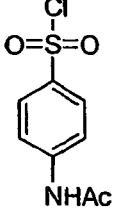
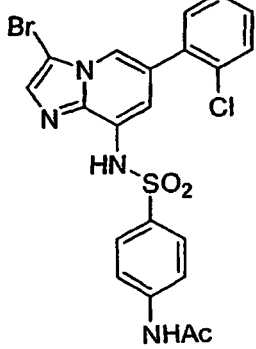


**[0087]** Das Kern-Anilin aus Präparativem Beispiel 50 wird mit Methansulfonylchlorid in Gegenwart von Pyridin umgesetzt, um das gewünschte Produkt zu erhalten.

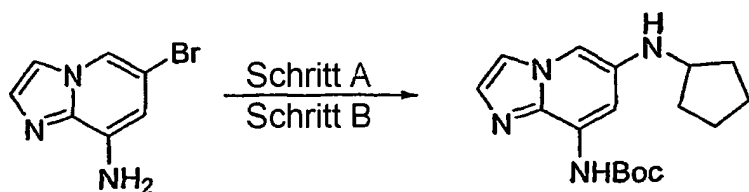
## BEISPIELE 401–404

**[0088]** Gemäß dem in Beispiel 400 angegebenen Verfahren, aber unter Verwendung verschiedener Anilin-Kerne, wie angegeben in Tabelle 13, und Umsetzung mit den angegebenen Säurechloriden werden die in N8-sulfonylierten substituierten Imidazo[1,2-a]pyridin-Addukte hergestellt (Produkte).

Tabelle 13

Bsp.	Präp. Bsp. Anilin	Sulfonyl- chlorid	Produkt
401	 (Präp. Bsp. 50)		
402			
403			
404			

## PRÄPARATIVES BEISPIEL 90



## SCHRITT A:

**[0089]** Behandlung des Anilin-Derivats aus Präparativem Beispiel 10 unter Standardbedingungen ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP) ergibt das korrespondierende Carbamat-Derivat.

## SCHRITT B:

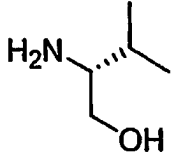
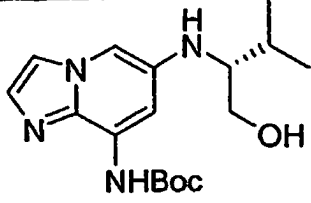
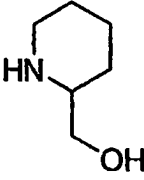
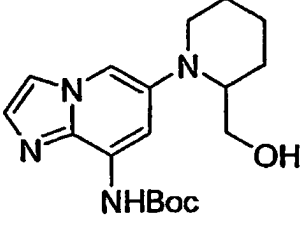
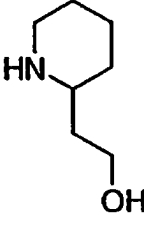
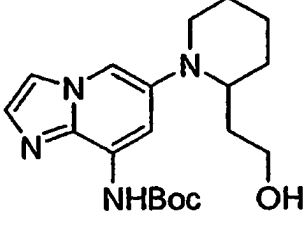
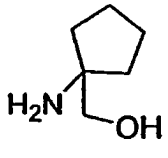
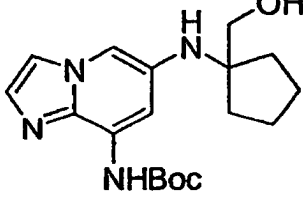
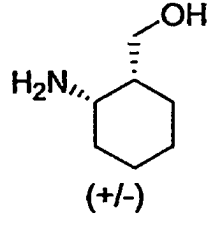
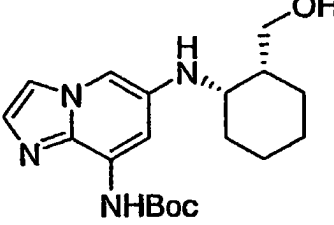
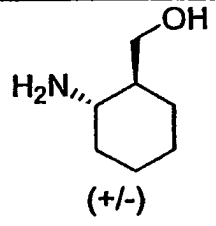
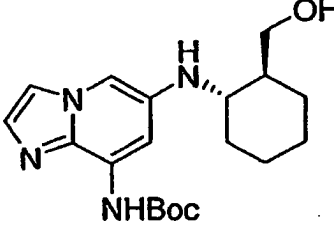
**[0090]** Behandlung des Derivats aus Schritt A unter Standardbedingungen ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , BINAP,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) und unter Verwendung von Cyclopentylamin ergibt das gewünschte Cyclopentylamin-Derivat.

## PRÄPARATIVE BEISPIELE 91–100

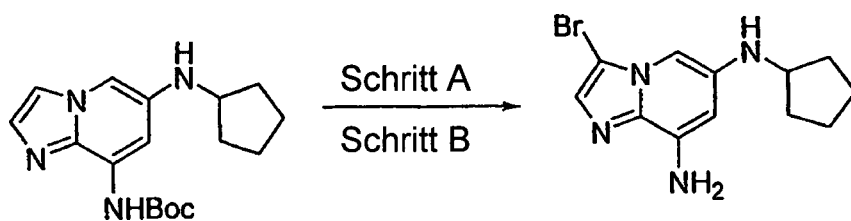
**[0091]** Gemäß dem in Präparativem Beispiel 90 angegebenen Verfahren, aber unter Verwendung des in Präparativem Beispiel 90 Schritt A beschriebenen Carbamats mit verschiedenen Aminen werden die Amino-Derivate (Produkte) wie in Tabelle 14 angegeben hergestellt.

Tabelle 14

Präparatives Beispiel	Amin	Produkt
91		
92		
93		
94		

95		
96		
97		
98		
99		
100		

## PRÄPARATIVES BEISPIEL 101



## SCHRITT A:

**[0092]** Behandlung des Boc-Derivats aus Präparativem Beispiel 90 gemäß dem in Präparativem Beispiel 40 angegebenen Verfahren ergibt das 3-Brom-Addukt.

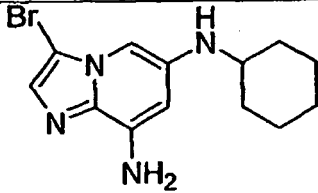
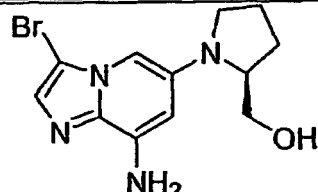
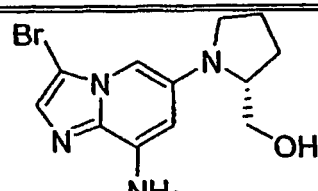
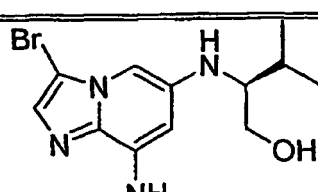
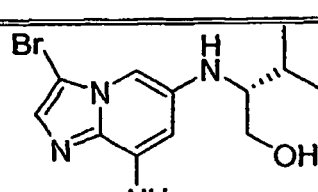
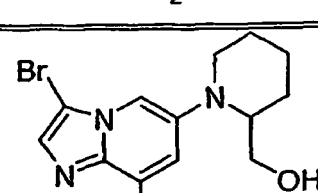
## SCHRITT B:

**[0093]** Behandlung des Produkts aus Schritt A unter sauren Bedingungen (HCl) gemäß dem in Präparativem Beispiel 50 angegebenen Verfahren ergibt das Anilin-Derivat.

## PRÄPARATIVE BEISPIELE 102–111

**[0094]** Gemäß dem in Präparativem Beispiel 100 angegebenen Verfahren, aber unter Verwendung der in Präparativen Beispielen 91–95 beschriebenen Carbamat-Derivate werden die Amino-Derivate (Produkte) wie in Tabelle 15 angegeben hergestellt.

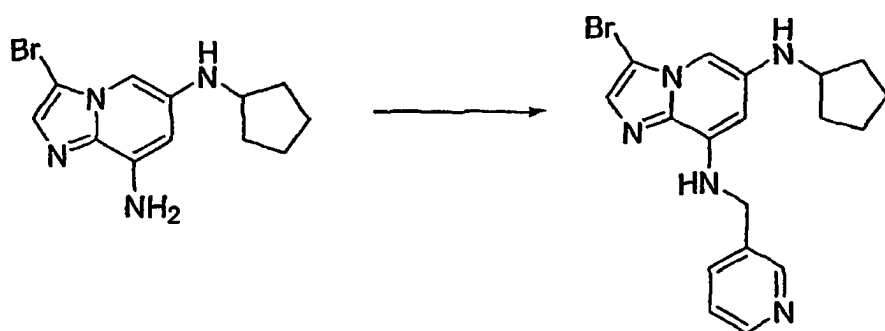
Tabelle 15

Präparatives Beispiel	Carbamat	Produkt
102	91	
103	92	
104	93	
105	94	
106	95	
107	96	



108	97	
109	98	
110	99	
111	100	

## BEISPIEL 500

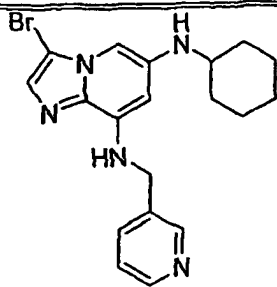
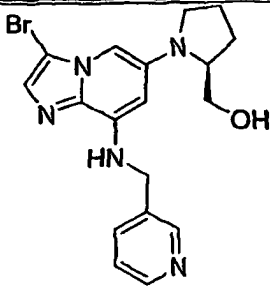
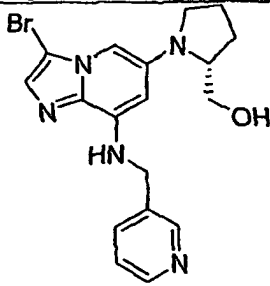
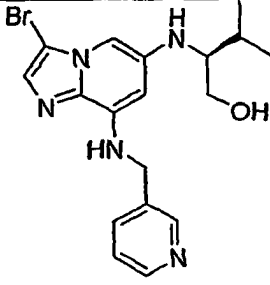
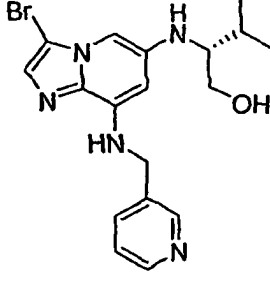


[0095] Behandlung des Anilins aus Präparativem Beispiel 100 mit 3-Pyridincarboxaldehyd gemäß dem in Beispiel 100 skizzierten Verfahren ergibt die Titelverbindung.

## BEISPIELE 501–510

[0096] Gemäß dem in Beispiel 500 angegebenen Verfahren, aber unter Verwendung der in Präparativem Beispiel 101–105 beschriebenen Anilin-Derivate können die letztendlichen Addukte (Produkte) wie in Tabelle 16 angegeben hergestellt werden.

Tabelle 16

Beispiel	Anilin (Präp. Bsp.)	Produkt
501	102	
502	103	
503	104	
504	105	
505	106	

506	107	
507	108	
508	109	
509	110	
510	111	

ASSAY:

**[0097]** BACULOVIRUS-KONSTRUKTE: Cyclin E wurde mittels PCR in pVL1393 (Pharmingen, La Jolla, California, USA) kloniert, wobei 5 Histidin-Reste am Amino-terminalen Ende angefügt wurden, um Aufreinigung an Nickelharzen zu ermöglichen. Das exprimierte Protein hatte eine Größe von etwa 45 kDa. CDK2 wurde mittels PCR in pVL1393 kloniert, wobei ein Hämagglutinin-Epitop-Marker am Carboxy-terminale Ende (YDVP-

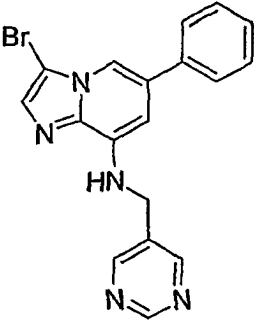
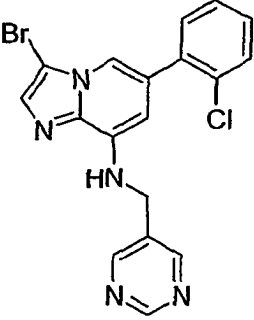
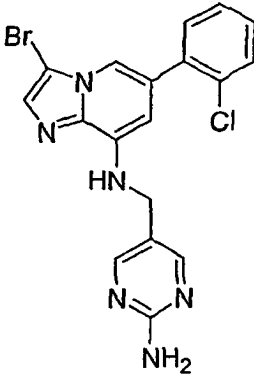
DYAS) angefügt wurde. Das exprimierte Protein hatte eine Größe von etwa 34 kDa.

**[0098]** ENZYM-HERSTELLUNG. Rekombinante Baculoviren, die Cyclin E und CDK2 exprimierten, wurden bei gleicher Infektionsmultiplizität (multiplicity of infection, MOI = 5) 48 Stunden lang co-infiziert. Die Zellen wurden 10 Minuten lang durch Zentrifugation bei 1000 RPM geerntet, dann wurden die Pellets 30 Minuten lang auf Eis im fünffachen des Pelletvolumens an Lysispuffer, der 50 mM Tris pH 8,0, 150 mM NaCl, 1% NP40, 1 mM DTT und Protease-Inhibitoren (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) enthielt, lysiert. Die Lysate wurden 10 Minuten lang bei 15 000 RPM herunterzentrifugiert und der Überstand zurückbehalten. 5 ml Nickel-Beads (für einen Liter SF9-Zellen) wurden dreimal in Lysispuffer (Qiagen GmbH, Deutschland) gewaschen. Der Baculovirus-Überstand wurde mit Imidazol auf eine Endkonzentration von 20 mM versetzt und dann 45 Minuten lang bei 4°C mit den Nickel-Beads inkubiert. Die Proteine wurden mit Lysispuffer eluiert, der 250 mM Imidazol enthielt. Das Eluat wurde über Nacht gegen 2 Liter Kinase-Puffer dialysiert, der 50 mM Tris pH 8,0, 1 mM DTT, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 µM Natriumorthovanadat und 20% Glycerin enthielt. Das Enzym wurde in Aliquots bei -70°C gelagert.

**[0099]** IN VITRO KINASE-ASSAY: Cyclin E/CDK2 Kinase-Assays wurden in 96-Well-Mikrotiterplatten mit geringer Proteinbindung (Corning Inc, Corning, New York, USA) durchgeführt. Das Enzym wurde auf eine Endkonzentration von 50 µg/ml in Kinase-Puffer verdünnt, der 50 mM Tris pH 8,0, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT und 0,1 mM Natriumorthovanadat enthielt. Das in diesen Reaktionen verwendete Substrat war ein biotinyliertes Peptid, das von Histon H1 (von Amersham, UK) abgeleitet war. Das Substrat wurde auf Eis aufgetaut und in Kinase-Puffer auf 2 µM verdünnt. Die Verbindungen wurden in 10%igem DMSO auf gewünschte Konzentrationen verdünnt. Für jede Kinase-Reaktion wurden 20 µl der 50 mg/ml Enzymlösung (1 µg Enzym) und 20 µl der 2 µM Substratlösung gemischt, dann mit 10 µl verdünnter Verbindung in jedem Well für die Untersuchung kombiniert. Die Kinase-Reaktion wurde durch Zugabe von 50 µl 2 µM ALP und 0,1 µCi <sup>33</sup>P-ATP (von Amersham, UK) gestartet. Die Reaktion wurde 1 Stunde bei RT laufen gelassen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 200 µl Stopp-Puffer, der 0,1% Triton X-100, 1 mM ATP, 5 mM EDTA und 5 mg/ml Streptavidin, beschichtete SPA-Beads (von Amersham, UK) enthielt, für 15 Minuten gestoppt. Die SPA-Beads wurden dann auf eine 96-Well GF/B-Filterplatte (Packard/Perkin Elmer Life Sciences) unter Verwendung eines Filtermate Universal Harvester (Packard/Perkin Elmer Life Sciences) aufgefangen. Unspezifische Signale wurden eliminiert, indem die Beads zweimal mit 2 M NaCl und dann zweimal mit 2 M NaCl mit 1% Phosphorsäure gewaschen wurden. Die radioaktiven Signale wurden dann unter Verwendung eines TopCount 96-Well Flüssig-Szintillationszählers (von Packard/Perkin Elmer Life Sciences) gemessen.

**[0100]** IC<sub>50</sub>-Bestimmung: Aus den jeweils in Doppeln aus Reihenverdünnungen der Inhibitor-Verbindungen über 8 Punkte erhaltenen Inhibitionsdaten wurden Dosis-Wirkungs-Kurven aufgetragen. Die Konzentration der Verbindung wurde gegen den %-Wert der Kinase-Aktivität aufgetragen, berechnet anhand CPM der behandelten Proben dividiert durch CPM der unbehandelten Proben. Um IC<sub>50</sub>-Werte zu erhalten, wurden die Dosis-Wirkungs-Kurven dann an eine Standard-Sigmoidal-Kurve gefittet und IC<sub>50</sub>-Werte durch nichtlineare Regressionsanalyse abgeleitet. Die so erhaltenen IC<sub>50</sub>-Werte für einige repräsentative erfindungsgemäße Verbindungen sind in Tabelle 17 gezeigt.

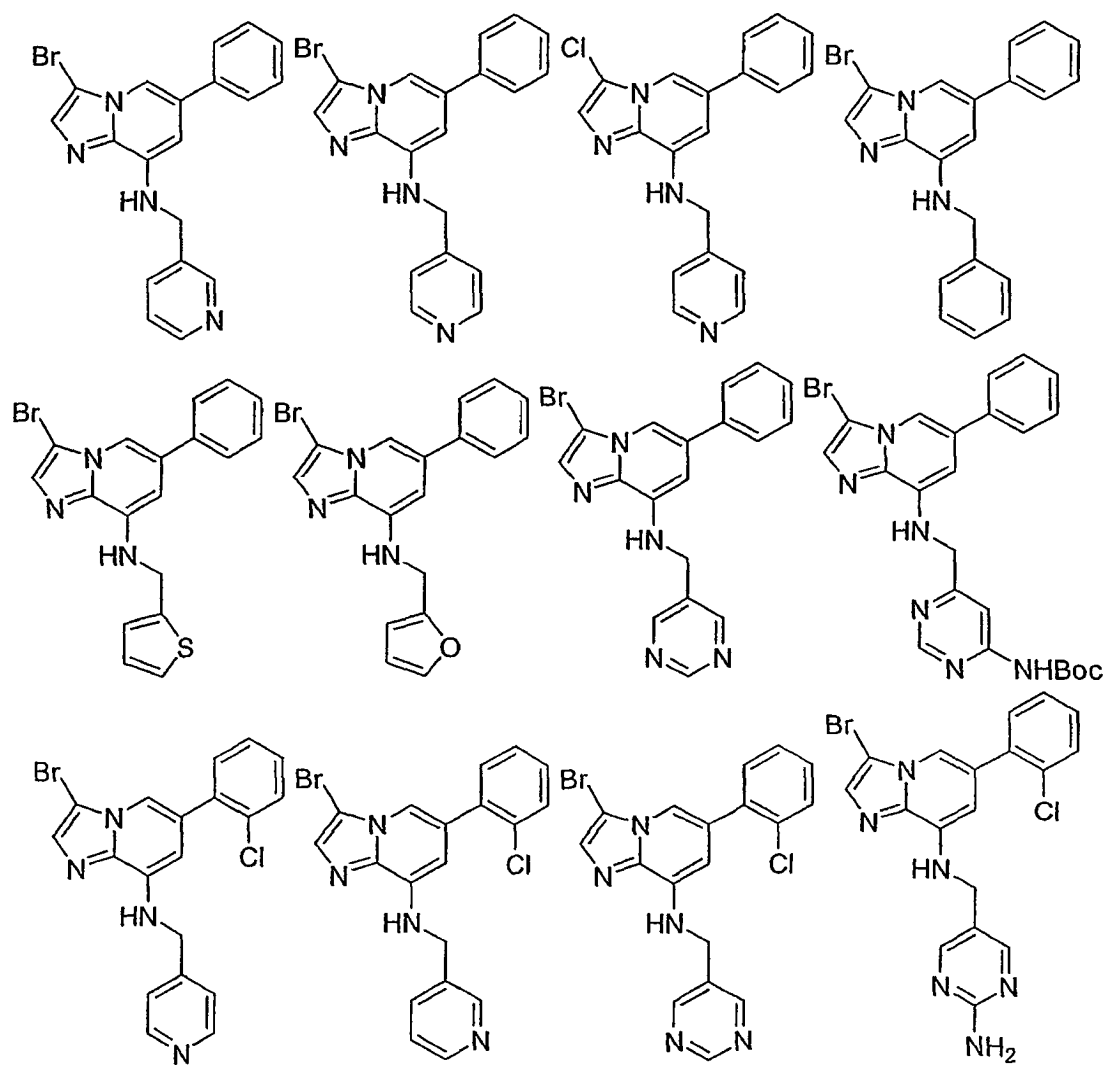
Tabelle 17

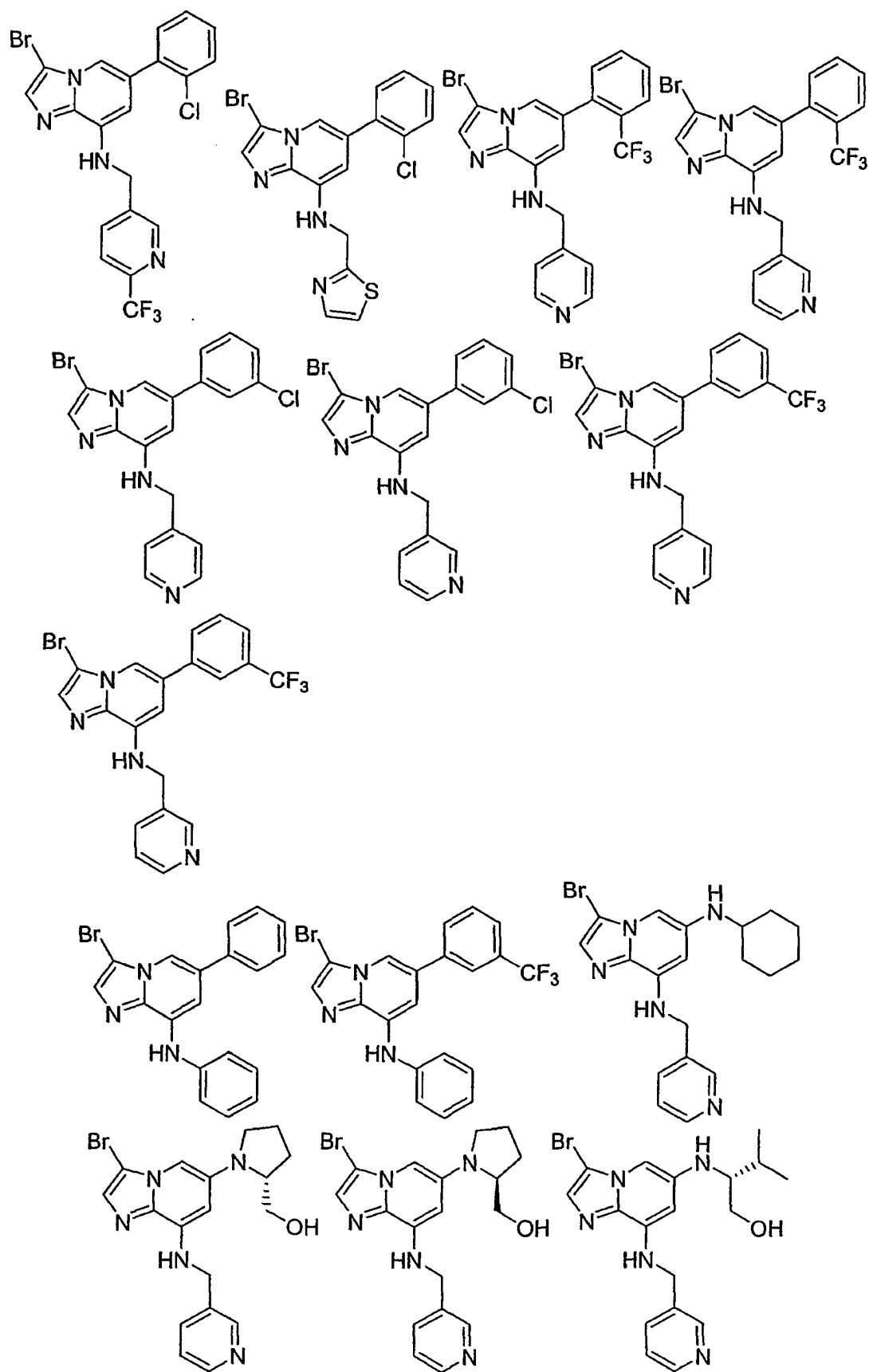
Beispiele	CDK2 IC <sub>50</sub> (μM)
	0.12
	0.036
	0.076

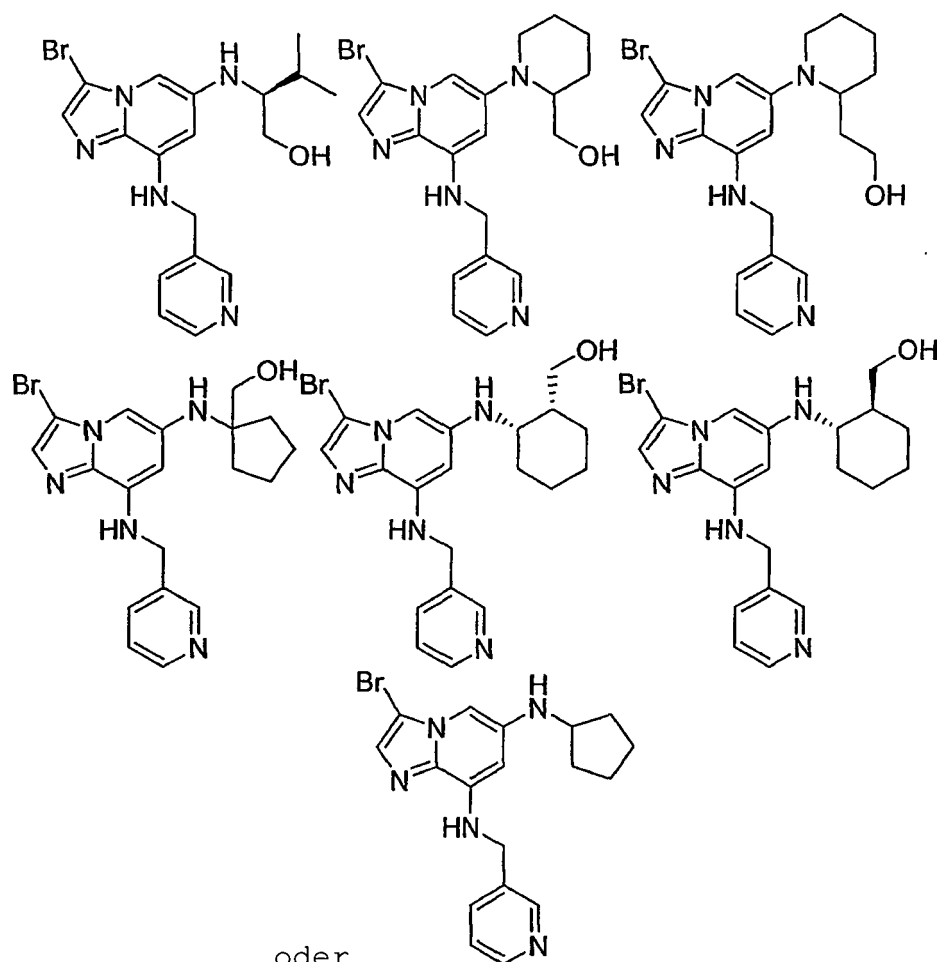
**[0101]** Wie durch die obigen Assay-Werte gezeigt wird, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen exzellente CDK-Inhibitoreigenschaften auf.

### Patentansprüche

1. Verbindung der Formel:



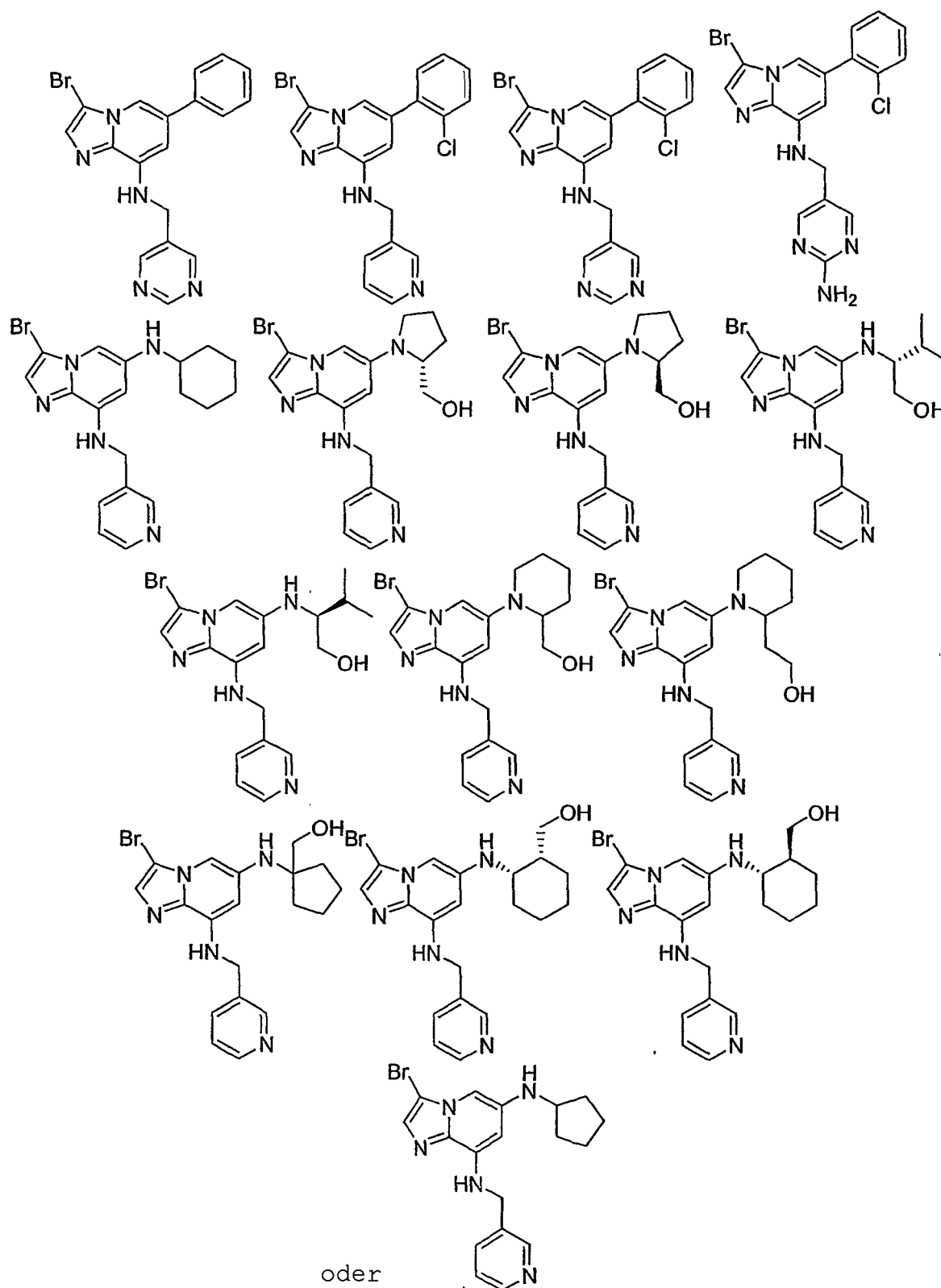




oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

2. Verbindung der Formel:





oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

3. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung von einer oder mehreren Cyclin-abhängigen Kinasen.

4. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von einer oder mehreren Krankheiten, die mit Cyclin-abhängiger Kinase assoziiert sind.

5. Verwendung nach Anspruch 4, bei der die Cyclin-abhängige Kinase CDK2 ist.

6. Verwendung nach Anspruch 4, bei der die Cyclin-abhängige Kinase Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK/ERK) ist.

7. Verwendung nach Anspruch 4, bei der die Cyclin-abhängige Kinase Glycogen-Synthase-Kinase 3 (GSK3beta) ist.

8. Verwendung nach Anspruch 4, bei der die Krankheit ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: Blasenkrebs, Brustkrebs, Darmkrebs, Nierenkrebs, Leberkrebs, Lungenkrebs, kleinzelligem Lungenkrebs, Speiseröhrenkrebs, Gallenblasenkrebs, Eierstockkrebs, Pankreaskrebs, Magenkrebs, Gebärmutterhalskrebs, Schilddrüsenkrebs, Prostatakrebs und Hautkrebs, einschließlich Plattenepithelkarzinom; Leukämie, akuter lymphozytischer Leukämie, akuter lymphoblastischer Leukämie, B-Zell-Lymphom, T-Zell-Lymphom, Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, Haarzell-Lymphom und Burkett-Lymphom; akuter und chronischer myeloischer Leukämie, myelodysplastischem Syndrom und promyelozytischer Leukämie; Fibrosarkom, Rhabdomyosarkom; Astrozytom, Neuroblastom, Gliom und Schwannom; Melanom, Seminom, Teratokarzinom, Osteosarkom, Xenoderoma Pigmentosum, Keratocanthom, Schilddrüsenfollikelkrebs und Kaposi-Sarkom.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 3 bis 8, bei der die Verwendung in Kombination mit mindestens einem Antikrebsmittel ist.

10. Verwendung nach Anspruch 9, bei der das Antikrebsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einem zytostatischen Mittel, Cisplatin, Doxorubicin, Taxotere, Taxol, Etoposid, CPT-11, Irinotecan, Campotostar, Topotecan, Paclitaxel, Docetaxel, Epothilone, Tamoxifen, 5-Fluoruracil, Methotrexat, 5FU, Temozolomid, Cyclophosphamid, SCH 66336, R115777, L778.123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, Antikörper gegen EGFR, Gleevec, Intron, ara-C, Adriamycin, Cytosan, Gemcitabin, Uramustin, Chloromethin, Ifosfamid, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylenmelamin, Triethylthiophosphoramin, Busulfan, Carmustin, Lomustin, Streptozocin, Dacarbazin, Floxuridin, Cytarabin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Fludarabinphosphat, Oxaliplatin, Leucovorin, ELOXATIN<sup>TM</sup>, Pentostatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mithramycin, Desoxycoformycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Teniposid, 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosteron, Prednison, Fluoxymesteron, Dromostanonpropionat, Testolacton, Megestrolacetat, Methylprednisolon, Methyltestosteron, Prednisolon, Triamcinolon, Chlortrianisen, Hydroxyprogesteron, Aminoglutethimid, Estramustin, Medroxyprogesteronacetat, Leuprolid, Flutamid, Toremifen, Goserelin, Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyharnstoff, Amsacrin, Procarbazin, Mitotan, Mitoxantron, Levamisol, Navelbene, CPT-11, Anastrozol, Letrazol, Capecitabin, Reloxafin, Droloxafin oder Hexamethylmelamin.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 3 bis 10, bei der die Verwendung ferner Bestrahlungstherapie umfasst.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, die zusätzlich ein oder mehrere Antikrebsmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem zytostatischen Mittel, Cisplatin, Doxorubicin, Taxotere, Taxol, Etoposid, CPT-11, Irinotecan, Campotostar, Topotecan, Paclitaxel, Docetaxel, Epothilone, Tamoxifen, 5-Fluoruracil, Methotrexat, 5FU, Temozolomid, Cyclophosphamid, SCH 66336, R115777, L778.123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, Antikörper gegen EGFR, Gleevec, Intron, ara-C, Adriamycin, Cytosan, Gemcitabin, Uramustin, Chloromethin, Ifosfamid, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylenmelamin, Triethylthiophosphoramin, Busulfan, Carmustin, Lomustin, Streptozocin, Dacarbazin, Floxuridin, Cytarabin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Fludarabinphosphat, Pentostatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mithramycin, Desoxycoformycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Teniposid, 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosteron, Prednison, Fluoxymesteron, Dromostanonpropionat, Testolacton, Megestrolacetat, Methylprednisolon, Methyltestosteron, Prednisolon, Triamcinolon, Chlortrianisen, Hydroxyprogesteron, Aminoglutethimid, Estramustin, Medroxyprogesteronacetat, Leuprolid, Flutamid, Toremifen, Goserelin, Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyharnstoff, Amsacrin, Procarbazin, Mitotan, Mitoxantron, Levamisol, Navelbene, CPT-11, Anastrozol, Letrazol, Capecitabin, Reloxafin, Droloxafin oder Hexamethylmelamin.

min enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen