



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 10 234 T2 2005.04.14**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 153 024 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 10 234.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP00/01271**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 916 840.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/49018**

(86) PCT-Anmeldetag: **16.02.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **24.08.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.11.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **28.04.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.04.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 473/16**

**C07D 473/40, A61K 31/52, A61P 35/00**

(30) Unionspriorität:

**9903762 18.02.1999 GB**

(73) Patentinhaber:

**Novartis AG, Basel, CH**

(74) Vertreter:

**Spott & Weinmiller, 80336 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**IMBACH, Patricia, CH-4125 Riehen, CH;  
CAPRARO, Hans-Georg, CH-4310 Rheinfelden,  
CH; ZIMMERMANN, Jürg, CH-4053 Basel, CH;  
CARAVATTI, Giorgio, CH-4103 Bottmingen, CH;  
FURET, Pascal, F-68800 Thann, FR; BRILL,  
Karl-Diether, Wolfgang, D-79650 Schopfheim, DE**

(54) Bezeichnung: **2-AMINO-6-ANILINO-PURINE UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL**

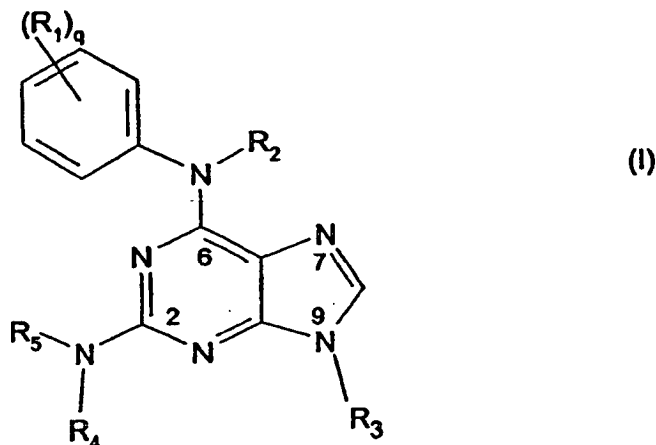
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt,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

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

## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung betrifft 2-Amino-6-anilinopurinderivate und Verfahren und neue Zwischenprodukte für ihre Herstellung, pharmazeutische Formulierungen, die solche Derivate enthalten und die Verwendung dieser Derivate als Arzneimittel.

**[0002]** Die Erfindung betrifft 2-Amino-6-anilinopurinderivate der Formel I



worin

q für 1 bis 5 steht,

$R_1$  steht für

$\alpha$ )  $-S(=O)_k-NR_6R_7$ , worin

k für 1 oder 2 steht,

worin unter der Maßgabe, dass  $R_6$  und  $R_7$  nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen können, folgendes gilt

$\alpha 1$ )  $R_6$  und  $R_7$  können identisch oder unterschiedlich sein und für einen aliphatischen, carbocyclischen, heterocyclischen, carbocyclisch-aliphatischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest, Wasserstoff oder niederaliphatisches Acyl stehen, oder

$\alpha 2$ )  $R_6$  und  $R_7$  stehen zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkylen- oder Alkenylenrest, worin 1 bis 3 C-Atome ersetzt sein können durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff oder

$\beta$ ) N-(Arylniederalkyl)carbamoyl, oder

$\gamma$ ) einen Rest der Formel  $-NH-S(=O)_i-R_8$ , worin

i für 2 steht,

$R_8$  für einen aliphatischen, carbocyclischen oder heterocyclischen Rest steht, oder

$\delta$ ) einen Rest der Formel  $-NH-C(=O)-R_9$ , worin

$R_9$  für Aryloxy, Alkynyl, Heterocyclalkynyl, Arylalkynyl, Heteroarylalkynyl, Alkinyloxy oder Arylalkinyloxy steht, das in jedem Fall unsubstituiert oder substituiert ist,

worin falls mehr als ein Rest  $R_1$  im Molekül vorkommt, diese identisch oder unterschiedlich sein können,

$R_2$  für Wasserstoff Carbamoyl oder N-Niederalkylcarbamoyl steht,

$R_3$  für einen niederaliphatischen Rest steht, der unsubstituiert ist oder durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder N,N-Diniederalkylamino substituiert ist, und

a)  $R_4$  für Wasserstoff Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxyl, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 1 bis 30 C-Atomen, einen substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, einen substituierten carbocyclischen oder carbocyclisch-aliphatischen Rest mit nicht mehr als 29 C-Atomen oder einen heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest mit nicht mehr als 20 C-Atomen und nicht mehr als 9 Heteroatomen steht, und

$R_5$  unabhängig von  $R_4$  mit der Ausnahme von Wasserstoff wie oben für  $R_4$  definiert ist, oder

b)  $R_4$  und  $R_5$  zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkylen- oder Alkenylenrest mit in jedem Fall nicht mehr als 15 C-Atomen stehen, worin 1 bis 3 C-Atome durch Sauerstoff Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können,

und ihre Salze.

**[0003]** Falls nichts anderes angegeben ist, enthalten organische Reste, die in der vorliegenden Beschreibung als "Nieder" bezeichnet werden, nicht mehr als 7, vorzugsweise nicht mehr als 4 Kohlenstoffatome.

q steht vorzugsweise für 1 bis 3, als Regel für 1 oder 2, vorzugsweise für 1. Nur wenn es aus sterischen Gründen möglich ist, kann q auch für 4 oder 5 stehen. Falls q für 1 steht, ist  $R_1$  beispielsweise an der Position 3 oder vorzugsweise an der Position 4.

**[0004]** Falls  $R_1$  für  $-S(=O)_k-NR_6R_7$  steht, kann  $k$  für 1 oder 2 stehen. Vorzugsweise steht  $k$  für 2.

**[0005]** Halogen steht beispielsweise für Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Vorzugsweise steht es für Fluor oder Chlor.

**[0006]** Ein aliphatischer Rest  $R_6$  oder  $R_7$  ist ein unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl oder in jedem Fall ein mono- oder polyungesättigter Alkenyl- oder Alkylrest mit jeweils nicht mehr als 20 C-Atomen, das heißt ein unsubstituierter oder substituierter  $C_1-C_{20}$ -Alkyl-,  $C_2-C_{20}$ -Alkenyl- oder  $C_2-C_{20}$ -Alkylrest. Als Regel umfassen diese Reste einschließlich ihrer Substituenten nicht mehr als 16, insbesondere nicht mehr als 12 und speziell nicht mehr als 8 C-Atome. Vorzugsweise ist der aliphatische Rest Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, 3-Methylbutyl, n-Pentyl, 4-Methyl-n-pentyl, n-Hexyl, 5-Methyl-n-hexyl, n-Heptyl, 6-Methyl-n-heptyl, n-Octyl, 7-Methyl-n-octyl, n-Nonyl, 8-Methyl-n-nonyl, n-Decyl oder 9-Methyl-n-decyl. Am bevorzugtesten steht der aliphatische Rest für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, 3-Methylbutyl, n-Heptyl oder n-Octyl. Der Alkenylrest steht beispielsweise für Alkyl, Propenyl, Isopropenyl, 2- oder 3-Methyl- und 2- oder 3-Butenyl. Der Alkylrest steht beispielsweise für Propargyl oder Butinyl. In entsprechenden ungesättigten Resten liegt die Doppelbindung vorzugsweise in einer Position höher als die  $\alpha$ -Position zur freien Valenz.

**[0007]** Ungesättigte Reste sind die, welche ein oder mehrere, insbesondere konjugierte und/oder isolierte Mehrfachbindungen (Doppelbindungen und/oder Dreifachbindungen) enthalten. Der Ausdruck cyclische Reste umfasst auch aromatische Reste, beispielsweise die, worin zumindest ein sechsgliedriger carbocyclischer oder ein fünf- bis achtgliedriger heterocyclischer Ring die maximale Anzahl an nicht-kumulativen Doppelbindungen enthält. Carbocyclische Reste, worin zumindest ein Ring als sechsgliedriger aromatischer Ring vorkommt (das heißt Benzolring) werden Arylreste genannt.

**[0008]** Der substituierte aliphatische Rest  $R_6$  oder  $R_7$  kann einen oder mehrere identische oder unterschiedliche Reste tragen. In Abhängigkeit der Art der Substituenten können diese über eine Einfach- oder Mehrfachbindung oder in Spiroform gebunden sein. Substituenten sind beispielsweise Halogen, wie Chlor, Fluor, Brom oder Iod, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino,  $\omega$ -Aminoniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Arylamino, wie Benzoylamino, Hydroxylamino, Hydroxylimino, Niederalkoxyamino, Aryloxyamino, wie Phenylloxyamino, Aminocyclohexylamino, Aminophenylamino, Carbamoylamino (Ureido,  $-NH-C(=O)-NH_2$ ), (N-Niederalkylcarbamoyl)amino ( $-NH-C(=O)-NH$ -Niederalkyl), (N- $[\omega$ -Aminoniederalkyl]carbamoyl)amino ( $-NH-C(=O)-NH$ -Niederalkyl- $NH_2$ ), (N-Phenylcarbamoyl)amino ( $-NH-C(=O)-NH$ -Phenyl), Thio, Niederalkylthio, wie Methylthio, Thiocarbamoyl ( $-C(=S)-NH_2$ ), Thioureido ( $-NH-C(=S)-NH_2$ ), N-Niederalkylthioureido ( $-NH-C(=S)-NH$ -Niederalkyl), N-Phenylthioureido ( $-NH-C(=S)-NH$ -Phenyl), Guanidino, N-Niederalkylguanidino, Carboxyl, Niederalkoxycarbonyl, Aryloxy-carbonyl, wie Phenylloxy-carbonyl, Benzylloxy-carbonyl, Hydroxylaminocarbonyl, Aminoacylamino, Carbamoyl, Amidino ( $-C(=NH)-NH_2$ ), Cyano, Hydroxyl, Niederalkoxy, Aryloxy, wie Phenylloxy, Aminocarbonyloxy ( $-O-C(=O)-NH_2$ ), Oxo, Aminosulfonyl und Niederalkylsulfonylamino. Ein bevorzugter Substituent ist Hydroxy. Ein weiterer bevorzugter Substituent ist Niederalkoxy.

**[0009]** Ein carbocyclischer Kohlenwasserstoffrest  $R_6$  oder  $R_7$  ist insbesondere ein mono-, bi- oder polycyclischer Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Cycloalkandienylrest oder ein entsprechender Arylrest. Bevorzugte Reste sind die mit nicht mehr als 14, insbesondere 10 Ringkohlenstoffatomen und drei- bis acht-, vorzugsweise drei- bis sieben-, speziell drei- und sechsgliedrigen Ringen, wobei es auch für sie möglich ist, dass sie einen oder mehrere, beispielsweise zwei acyclische Reste, beispielsweise die oben erwähnten, und insbesondere Niederalkylreste oder weitere carbocyclische oder heterocyclische Reste tragen.

**[0010]** Cycloalkylreste enthalten insbesondere 3 bis zu und einschließlich 10 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis zu und einschließlich 6 Kohlenstoffatome und stehen beispielsweise unabhängig voneinander für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, wie auch für Bicyclo[2.2.2]octyl, 2-Bicyclo[2.2.1]heptyl und Adamantyl, die auch durch 1, 2 oder mehrere beispielsweise Niederalkylreste, insbesondere Methylreste substituiert sein können. Vorzugsweise steht Cycloalkyl für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Cycloalkenyl ist beispielsweise einer der monocyclischen Cycloalkylreste, die bereits erwähnt wurden, die eine Doppelbindung an der Position 1, 2 oder 3 aufweisen.

**[0011]** Ein Arylrest steht insbesondere für ein Phenyl oder ferner ein Naphthyl, wie 1- oder 2-Naphthyl, ein Tetrahydronaphthyl, ein Biphenyl, wie insbesondere 4-Biphenyl und darüber hinaus auch ein Anthryl, Fluorenyl und Azulenyl, wobei die aromatischen Analoga einen oder mehrere gesättigte Ringe aufweisen. Arylreste, die acyclische Reste tragen, wie Niederalkyl, sind insbesondere o-, m- und p-Tolyl- und Xylylreste mit Methylresten an verschiedenen Stellen.

**[0012]** Falls nichts anderes angegeben ist können die oben und später erwähnten carbocyclischen und heterocyclischen Reste einmal oder mehr als einmal, beispielsweise zwei- oder dreimal substituiert sein, insbesondere durch Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy, Aryloxy, Niederalkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Nitro, Imidazolyl, Morpholinyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Carboxyl, Methylendioxy, Cyano oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist.

**[0013]** Die Arylreste  $R_6$  und  $R_7$  sind vorzugsweise substituiert durch Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenoxy, Niederalkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Imidazolyl, Morpholinyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist. Am bevorzugtesten sind die Arylreste  $R_6$  und  $R_7$  substituiert mit Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Phenoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, Imidazolyl oder Morpholinyl.

**[0014]** Vorzugsweise sind Cycloalkylreste substituiert mit Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl oder Niederalkylcarbamoyl. Am bevorzugtesten sind die Cycloalkylreste  $R_6$  und  $R_7$  durch Hydroxy substituiert.

**[0015]** Carbocyclisch-aliphatische Reste  $R_6$  oder  $R_7$  sind die, worin ein aliphatischer Rest, insbesondere einer mit nicht mehr als 5, vorzugsweise nicht mehr als 3 Kohlenstoffatomen wie insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl und Vinyl einen oder mehrere carbocyclische Reste trägt, die aromatisch sein können oder auch nicht, wie dies oben definiert ist. Cycloalkylniederalkyl und Arylniederalkylreste und ihre Analoga, die im Ring und/oder der Kette ungesättigt sind und den Ring am terminalen C-Atom der Kette tragen, werden besonders erwähnt.

**[0016]** Cycloalkylniederalkyl oder -niederalkenyl ist beispielsweise ein Methyl, 1- oder 2-Ethyl, 1- oder 2-Vinyl, 1-, 2- oder 3-Propyl oder Allyl, das mit einem der oben erwähnten Cycloalkylreste substituiert ist, wobei die am Ende der linearen Kette substituierten bevorzugt sind.

**[0017]** Weitere bevorzugte carbocyclisch-aliphatische Reste  $R_6$  oder  $R_7$  sind  $\omega$ -Arylniederalkyl und  $\omega,\omega$ -Dialkylniederalkyl, worin Aryl vorzugsweise für Phenyl, Chlorphenyl und Naphthyl steht und Niederalkyl vorzugsweise für Methyl, Ethyl oder Propyl steht. Am meisten bevorzugte carbocyclisch-aliphatische Reste  $R_6$  oder  $R_7$  sind Benzyl, 3-Phenyl-1-methylpropyl, 3,3-Diphenylpropyl, Chlorphenylmethyl und Naphthylmethyl.

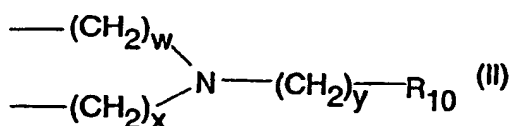
**[0018]** Heterocyclische Reste, einschließlich heterocyclischer-aliphatischer Reste, sind insbesondere monocyclische aber auch bi- oder polycyclische Aza-, Thia-, Oxa-, Thiaza-, Oxaza-, Diaza-, Triaza- oder Tetraaza-reste mit aromatischem Charakter und entsprechen teilweise oder insbesondere vollständig gesättigten, heterocyclischen Resten dieses Typs, wobei es auch für solche Reste möglich ist, erforderlichenfalls, wie beispielsweise für die oben erwähnten carbocyclischen Reste oder Arylreste weitere aliphatische, carbocyclische oder heterocyclische Reste zu tragen und/oder durch funktionelle Gruppen mono-, di- oder polysubstituiert zu sein. Diese Reste sind insbesondere monocyclische oder bicyclische Reste mit einem Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefelatom und insbesondere aromatische Reste dieses Typs, beispielsweise 2-Pyrryl oder 3-Pyrryl, Pyridyl, beispielsweise 2-, 3- oder 4-Pyridyl und ferner Thienyl, beispielsweise 2- oder 3-Thienyl oder Furyl, beispielsweise 2-Furyl, analoge bicyclische Reste mit einem Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefelatom sind beispielsweise Indolyl, wie 2- oder 3-Indolyl, Chinolyl, wie 2- oder 4-Chinolyl, Isochinolyl, wie 3- oder 5-Isochinolyl, Benzofuranyl, wie 2-Benzofuranyl, Chromenyl, wie 3-Chromenyl oder Benzothienyl, wie 2- oder 3-Benzothienyl. Geeignete monocyclische und bicyclische Reste mit mehr als einem Heteroatom sind beispielsweise Imidazolyl, wie 2-Imidazolyl, Pyrimidinyl, wie 2- oder 4-Pyrimidinyl, Oxazolyl, wie 2-Oxazolyl, Isoxazolyl, wie 3-Isoxazolyl oder Thiazolyl, wie 2-Thiazolyl oder Benzimidazolyl, wie 2-Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, wie 2-Benzoxazolyl oder Chinazolyl, wie 2-Chinazolyl. Entsprechend teilweise oder insbesondere vollkommen gesättigte analoge Reste sind auch geeignet, wie 2-Tetrahydrofuryl-, 4-Tetrahydrofuryl-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl- und auch 2- oder 3-Morpholinyl-, 2- oder 3-Thiomorpholinyl-, 2-Piperazinyl- und N,N'-Bisniederalkyl-2-piperazinylreste. Die Reste können auch einen oder mehrere aliphatische, carbocyclische oder heterocyclische Reste tragen, insbesondere die oben erwähnten. Heterocyclisch-aliphatische Reste leiten sich insbesondere von aliphatischen Resten mit nicht mehr als 7, vorzugsweise nicht mehr als 4 Kohlenstoffatomen beispielsweise von den oben erwähnten, vorzugsweise Methyl und Ethyl, ab und tragen ein, zwei oder mehr heterocyclische Reste, beispielsweise die oben erwähnten, wobei es auch für den Ring möglich ist, über einen seiner Stickstoffatome an die Kette gebunden zu sein.

**[0019]** Bevorzugte monocyclische und bicyclische heterocyclische Reste  $R_6$  oder  $R_7$  mit einem Heteroatom sind Pyridyl, Thienyl und Chinolyl, insbesondere 2-Pyridyl, 3-Chinolyl und 2-Thienyl.

**[0020]** Niederaliphatisches Acyl  $R_6$  oder  $R_7$  ist ein unsubstituiertes oder substituiertes aliphatisches Acyl, das in jedem Fall mono- oder polyungesättigt sein kann. Als Regel haben diese Reste einschließlich ihrer Substituenten nicht mehr als 7 und insbesondere nicht mehr als 4 C-Atome. Vorzugsweise steht aliphatisches Acyl  $R_6$  oder  $R_7$  für Formyl, Acetyl, Propionyl oder Butanoyl. Ein monoungesättigter aliphatischer Acylrest  $R_6$  oder  $R_7$  kann beispielsweise Acryloyl, Methacryloyl oder Crotyloyl. Diese Reste können jeweils einmal oder mehrmals, beispielsweise zweimal oder dreimal substituiert sein, insbesondere durch Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Carboxyl, Methylendioxy oder Cyano.

**[0021]** Falls  $R_6$  und  $R_7$  zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkyl- oder Alkenylrest stehen, worin 1 bis 3 C-Atome durch Sauerstoff Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können, weisen als Regel die Alkenyl- oder Alkenylreste 3 bis zu und einschließlich 9, vorzugsweise 4 bis zu und einschließlich 7 und vor allem 5 bis 6 C-Atome auf, wobei kein oder ein C-Atom durch Stickstoff und Sauerstoff ersetzt ist und substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niedercarbamoyl oder einen Rest  $-(CH_2)_y-R_{10}$ , worin  $y$  für 0 bis 3, vorzugsweise 0 bis 2 steht und  $R_{10}$  für Wasserstoff oder Phenyl steht, das unsubstituiert oder durch Halogen, Halogenniederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Niederalkoxycarbonyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Carboxyl, Methylendioxy oder Cyano substituiert ist. Am bevorzugtesten ist der Alkyl- oder Alkenylrest unsubstituiert oder durch einen Rest  $-(CH_2)_y-R_{10}$  substituiert, worin  $R_{10}$  vorzugsweise für Halogen oder Phenyl steht, das unsubstituiert oder mit Halogen, Trifluormethyl oder Niederalkoxy substituiert ist.

**[0022]** In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung stehen  $R_6$  und  $R_7$  zusammen für einen Rest der Formel (II)



worin  $w$  für 0 bis 4, vorzugsweise 1 bis 3 steht,  $x$  für 0 bis 4, vorzugsweise 1 bis 3 steht,  $y$  für 0 bis 3, vorzugsweise 0 bis 2 steht und  $R_{10}$  für Wasserstoff oder Phenyl steht, das unsubstituiert oder mit Halogen, Halogenniederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Niederalkoxycarbonyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Carboxyl, Methylendioxy oder Cyano substituiert ist. Vorzugsweise steht  $R_{10}$  für Wasserstoff oder Phenyl, das unsubstituiert oder mit Halogen, Trifluormethyl oder Niederalkoxy substituiert ist.

**[0023]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung stehen  $R_6$  und  $R_7$  zusammen für einen unsubstituierten Alkylrest mit 5 C-Atomen, wobei ein C-Atom durch Sauerstoff ersetzt ist.

**[0024]** Falls  $R_1$  für N-(Arylniederalkyl)carbamoyl steht, steht Aryl vorzugsweise für Phenyl, das unsubstituiert oder durch Halogen, Niederalkoxy, Niederalkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Nitro, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkoxycarbonyl, Carboxyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Methylendioxy oder Cyano substituiert ist. Am bevorzugtesten ist Phenyl unsubstituiert oder mit Halogen, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Trifluormethyl substituiert, wobei im aliphatischen Teil Niederalkyl vorzugsweise für Methyl, Ethyl oder Propyl steht, wobei Methyl am meisten bevorzugt ist.

**[0025]** Ein aliphatischer Rest  $R_8$  ist ein unsubstituiertes oder substituiertes Niederalkyl oder in jedem Fall ein mono- oder polyungesättigter Niederalkenyl- oder Niederalkinylrest. Als Regel haben diese Reste einschließlich ihrer Substituenten nicht mehr als 16, insbesondere nicht mehr als 12 und speziell nicht mehr als 8 C-Atome. Vorzugsweise steht der aliphatische Rest  $R_8$  für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl oder n-Heptyl. Bevorzugter steht der aliphatische Rest  $R_8$  für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl oder tert-Butyl. Der Alkenylrest  $R_8$  steht beispielsweise für Alkyl, Propenyl, Isopropenyl, 2- oder 3-Methyl- und 2- oder 3-Butenyl. Der Alkinylrest  $R_8$  steht beispielsweise für Propargyl oder Butinyl. Diese Reste können in jedem Fall einmal oder mehrmals, beispielsweise zweimal oder dreimal substituiert sein, insbesondere durch Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Carboxyl, Methylendioxy oder Cyano.

**[0026]** Ein carbocyclischer Rest  $R_8$  steht insbesondere für einen mono-, bi- oder polycyclischen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Cycloalkandienylrest oder einen entsprechenden Arylrest. Bevorzugte Reste  $R_8$  sind die, welche nicht mehr als 10 Ringkohlenstoffe und drei- bis acht-, vorzugsweise fünf- bis sieben-, speziell sechsgliedrige Ringe aufweisen, wobei es möglich ist, dass sie ein oder mehrere, beispielsweise zwei acyclische Reste Vagen, beispielsweise die oben erwähnten und insbesondere die Niederalkylreste oder weitere carbo-

cyclische oder heterocyclische Reste. Vorzugsweise steht der carbocyclische Rest  $R_8$  für Aryl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenoxy, Niederalkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, Imidazolyl, Morpholinyl, Pyrro-lyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist. Bevorzugter ist der Arylrest  $R_8$  substituiert durch Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Phenoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, Imidazolyl oder Morpholinyl. Am bevorzugtesten ist es durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy substituiert. Heterocyclische Reste  $R_8$  haben die wie oben für  $R_6$  oder  $R_7$  definierte Bedeutung.

**[0027]** Ein Aryloxy-, Alkynyl-, Heterocyclylalkynyl-, Arylalkynyl-, Heteroarylalkynyl-, Alkynyloxy- oder Arylalkynyloxyrest  $R_9$  ist ein unsubstituierter oder substituierter Rest mit nicht mehr als 20 C-Atomen. Als Regel haben diese Reste einschließlich ihrer Substituenten nicht mehr als 12, insbesondere nicht mehr als 8 und speziell nicht mehr als 4 C-Atome. Der Alkynylrest  $R_9$  oder der Alkynylrest des Arylalkynylrests  $R_9$  steht beispielsweise für Ethinyl, 1-Propargyl, 2-Propargyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl oder 3,3-Dimethyl-1-Butinyl. In entsprechenden ungesättigten Resten befindet sich die Doppelbindung insbesondere an einer Position, die höher als die  $\alpha$ -Position zur freien Valenz ist. Diese Reste  $R_9$  können in jedem Fall einmal oder mehrmals, beispielsweise zwei- oder dreimal insbesondere durch Halogen, Hydroxy, Phenyl, Niederalkoxy, Niederalkoxy-carbonyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Carboxyl, Methylenedioxy, Triniederalkylsilyl oder Cyano substituiert sein. Vorzugsweise sind diese Reste unsubstituiert oder durch Triniederalkylsilyl oder Phenyl substituiert. Der Heterocyclylrest des Heterocyclylalkynyls  $R_9$  umfasst ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Stickstoff Schwefel und Sauerstoff bestehen und ist unsubstituiert oder substituiert. Vorzugsweise ist der Heterocyclylrest unsubstituiert oder durch Niederalkyl, wie beispielsweise Methyl oder Ethyl substituiert und aus der Gruppe ausgewählt, die besteht aus Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Niederalkylpiperazinyl, Morpholinyl und Thiamorpholinyl. Am bevorzugtesten steht er für Piperidinyl oder Niederalkylpiperazinyl. In Heteroarylalkynyl  $R_9$  umfasst der Heteroarylrest ein oder zwei Heteroatome, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Stickstoff Schwefel und Sauerstoff. Vorzugsweise ist der Heteroarylrest im Heteroarylalkynyl  $R_9$  aus der Gruppe ausgewählt, die besteht aus Pyridyl, Pyrimidyl und Thienyl und ist vorzugsweise unsubstituiert oder durch Niederalkyl substituiert.

**[0028]**  $R_3$  steht für einen aliphatischen Rest mit in jedem Fall nicht mehr als 7 C-Atomen, das heißt ein unsubstituierter oder substituierter  $C_1$ - $C_7$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_7$ -Alkenyl- oder  $C_2$ - $C_7$ -Alkynylrest, der vorzugsweise unsubstituiert ist. Als Regel haben diese Reste nicht mehr als 4, insbesondere 2 oder 3 C-Atome. Vorzugsweise ist der aliphatische Rest Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl oder tert-Butyl. Bevorzugter steht er für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl. Der  $C_2$ - $C_7$ -Alkenylrest  $R_3$  steht beispielsweise für Allyl, Propenyl, Isopropenyl, 2- oder 3-Methallyl und 2- oder 3-Butenyl. Der  $C_2$ - $C_7$ -Alkynylrest  $R_3$  steht beispielsweise für Ethinyl, 1-Propargyl, 2-Propargyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl oder 3-Butinyl.

**[0029]** Acyl  $R_4$  oder  $R_5$  mit 1 bis 30 Atomen leitet sich von einer unmodifizierten oder funktionell modifizierten Carbonsäure ab und steht insbesondere für eine der Teilformeln  $Z-C(=W)-$ , worin W für Sauerstoff Schwefel oder Imino steht und Z für Wasserstoff Hydrocarbyl  $R_0$  mit nicht mehr als 29 C-Atomen, Hydrocarbyloxy  $R_0$ -O- oder eine Aminogruppe steht, insbesondere eine der Formel  $R_{11}$  ( $R_{12}$ )N-.

**[0030]** Hydrocarbyl (ein Kohlenwasserstoffrest)  $R_0$  steht für einen acyclischen (aliphatischen), carbocyclischen oder carbocyclisch-acyclischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, insbesondere nicht mehr als 18 und vorzugsweise nicht mehr als 12 Kohlenstoffatomen und ist gesättigt oder ungesättigt und unsubstituiert oder substituiert. Anstelle von ein, zwei oder mehr Kohlenstoffatomen kann er auch identische oder unterschiedliche Heteroatome enthalten, wie insbesondere Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff im acyclischen und/oder cyclischen Rest, wobei im letzteren Fall dieser heterocyclischer Rest (Heterocyclylrest) oder heterocyclisch-acyclischer Rest genannt wird.

**[0031]** Ein acyclischer, unsubstituierter Kohlenwasserstoffrest  $R_0$  ist insbesondere ein geradkettiger oder verzweigter Niederalkyl-, Niederalkenyl-, Niederalkandienyl- oder Niederalkynylrest. Niederalkyl steht beispielsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl oder tert-Butyl und darüber hinaus auch für n-Pentyl, Isopentyl, n-Hexyl, Isohexyl und n-Heptyl. Niederalkenyl steht beispielsweise für Allyl, Propenyl, Isopropenyl, 2- oder 3-Methallyl und 2- oder 3-Butenyl. Niederalkandienyl steht beispielsweise für 1-Penta-2,4-dienyl und Niederalkynyl steht beispielsweise für Propargyl oder Butinyl. In den entsprechenden ungesättigten Resten liegt die Doppelbindung insbesondere an einer Position, die höher als die  $\alpha$ -Position zur freien Valenz ist.

**[0032]** Ein carbocyclischer Kohlenwasserstoffrest  $R_0$  ist insbesondere ein mono-, bi- oder polycyclischer Cyc-

loalkyl-, Cycloalkenyl- oder Cycloalkandienylrest oder ein entsprechender Arylrest. Bevorzugte Reste sind die mit nicht mehr als 14, insbesondere 12 Ringkohlenstoffatomen und drei- bis acht-, vorzugsweise fünf- bis sieben-, speziell sechsgliedrigen Ringen, wobei es auch für sie möglich ist, dass sie einen oder mehrere, beispielsweise zwei acyclische Reste, beispielsweise die oben erwähnten, und insbesondere Niederalkylreste oder weitere carbocyclische Reste tragen. Carbocyclisch-acyclische Reste sind die, worin ein acyclischer Rest, insbesondere einer mit nicht mehr als 7, vorzugsweise nicht mehr als 4 Kohlenstoffatomen, wie insbesondere Methyl, Ethyl und Vinyl einen oder mehrere carbocyclische Reste trägt, die aromatisch sein können oder auch nicht, wie dies oben definiert ist. Cycloalkylniederalkyl- und Aryl-niederalkylreste und ihre Analoga, die im Ring und/oder der Kette ungesättigt sind, die den Ring am terminalen C-Atom der Kette tragen, werden besonders erwähnt.

**[0033]** Ein Arylrest  $R_0$  steht insbesondere für ein Phenyl oder ferner ein Naphthyl, wie 1- oder 2-Naphthyl, ein Biphenyl, wie insbesondere 4-Biphenyl und darüber hinaus auch ein Anthryl, Fluorenyl und Azulenylyl, wobei die aromatischen Analoga einen oder mehrere gesättigte Ringe aufweisen. Bevorzugte Aryl-niederalkyl- und -niederalkenylreste  $R_0$  sind beispielsweise Phenylniederalkyl oder Phenylniederalkenyl mit einem terminalen Phenylrest, beispielsweise Benzyl, Phenethyl, 1-, 2- oder 3-Phenylpropyl, Diphenylmethyl (Benzhydryl), Trityl und Cinnamyl und ferner auch 1- oder 2-Naphthylmethyl. Arylreste  $R_0$ , die acyclische Reste tragen, wie Niederalkyl, sind insbesondere o-, m- und p-Tolyl- und Xylylreste mit Methylresten an verschiedenen Stellen.

**[0034]** Wie es bereits erwähnt wurde, kann ein Hydrocarbyl (einschließlich ein Heterocyclyl) durch ein, zwei oder mehr identische oder unterschiedliche Substituenten (funktionelle Gruppen) substituiert sein, wobei die folgenden Substituenten besonders geeignet sind: Freie, veretherte und veresterte Hydroxylgruppen, Mercapto- und Niederalkylthio und unsubstituierte oder substituierte Phenylthiogruppen, Halogenatome, wie Chlor und Fluor, aber auch Brom und Iod, Oxogruppen, die in Form der Formyl- (das heißt Aldehyd-) und Ketogruppen vorliegen und auch der entsprechenden Acetale oder Ketale, Azido- und Nitrogruppen, primäre, sekundäre und vorzugsweise tertiäre Aminogruppen, primäre oder sekundäre Aminogruppen, die durch herkömmliche Schutzgruppen geschützt sind, Acylaminogruppen und Diacylaminogruppen und unmodifizierte oder funktionell modifizierte Sulfogruppen, wie Sulfamoylgruppen oder Sulfogruppen, die in Salzform vorkommen. Alle diese funktionellen Gruppen sollten sich nicht am C-Atom befinden, von dem die freie Valenz kommt und sie sind daher vorzugsweise von diesem durch 2 oder mehr C-Atome getrennt. Der Hydrocarbylrest kann auch freie und funktionell modifizierte Carboxylgruppen enthalten, wie Carboxylgruppen, die in Salzform oder veresterten Carboxylgruppen, Carbamoyl-, Ureido- oder Guanidinogruppen, die ein oder zwei Kohlenwasserstoffreste tragen können oder auch nicht, und Cyanogruppen vorkommen.

**[0035]** Eine veretherte Hydroxylgruppe, die als Substituent in einem Hydrocarbyl vorkommt, ist beispielsweise eine Niederalkoxygruppe, wie die Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy und tert-Butoxygruppe, die auch substituiert sein kann. Daher kann eine Niederalkylgruppe substituiert sein durch Halogenatome, beispielsweise einmal, zweimal oder mehrmals, insbesondere an der Position 2, wie im 2,2,2-Trichlorethoxy-, 2-Chlorethoxy- oder 2-Iodethoxyrest oder durch Hydroxyl oder Niederalkoxyreste, in jedem Fall vorzugsweise einmal, insbesondere an der Position 2, wie im 2-Methoxyethoxyrest. Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der veretherten Hydroxylgruppen kommt in Oxaalkylresten vor, worin eines oder mehrere C-Atome in einem Alkyl, vorzugsweise einem linearen Alkyl, durch Sauerstoffatome ersetzt werden, die vorzugsweise voneinander durch mehr als 1 (insbesondere 2) C-Atome getrennt sind, so dass sie eine Gruppe  $(-O-CH_2-CH_2)_n-$  bilden, die mehr als einmal erneut vorkommen kann oder auch nicht, worin n für 1 bis 14 steht. Solche veretherten Hydroxylgruppen sind ferner auch substituierte oder unsubstituierte Phenoxyreste und Phenylniederalkoxyreste, wie insbesondere Benzylloxy, Benzhydryloxy und Triphenylmethoxy (Trityloxy), wie auch Heterocyclyloxyreste, wie insbesondere 2-Tetrahydropyranloxy. Eine besondere veretherte Hydroxylgruppe kommt in der Gruppierung Methylendioxy oder Ethylendioxy vor, wobei die erstere als Regel 2 benachbarte C-Atome verbrückt, insbesondere bei Arylresten und die letztere an ein und dasselbe C-Atom gebunden ist und als Schutzgruppe für Oxo betrachtet wird.

**[0036]** Veretherte Hydroxylgruppen werden in diesem Zusammenhang auch so verstanden, dass sie silylierte Hydroxylgruppen bezeichnen, wie sie beispielsweise in Triniederalkylsilyloxy vorkommen, wie Trimethylsilyloxy und Dimethyl-tert-butylsilyloxy oder Phenylidiniederalkylsilyloxy oder Niederalkyldiphenylsilyloxy.

**[0037]** Eine veresterte Hydroxylgruppe, die als Substituent in Hydrocarbyl vorkommt, ist beispielsweise Niederalkanoyloxy.

**[0038]** Eine veresterte Carboxylgruppe, die als Substituent in einem Hydrocarbyl vorkommt, ist eine, worin das Wasserstoffatom durch einen der oben charakterisierten Kohlenwasserstoffreste ersetzt ist, vorzugsweise

einem Niederalkyl- oder Phenylniederalkylrest, wobei ein Beispiel für eine veresterte Carboxylgruppe Niederalkoxycarbonyl oder Phenylniederalkoxycarbonyl ist, die unsubstituiert oder im Phenylrest substituiert ist, insbesondere die Methoxy-, Ethoxy-, tert-Butoxy- und Benzylloxycarbonylgruppe und auch eine lactonisierte Carboxylgruppe.

**[0039]** Eine primäre Aminogruppe  $-NH_2$  als Substituent des Hydrocarbyls kann auch in geschützter Form vorkommen. Eine sekundäre Aminogruppe trägt anstelle eines der zwei Wasserstoffatome einen Hydrocarbylest, vorzugsweise einen unsubstituierten, wie einen der oben erwähnten, insbesondere Niederalkyl und kann auch in einer geschützten Form vorliegen.

**[0040]** Eine tertiäre Aminogruppe, die als Substituent im Hydrocarbylest vorkommt, trägt 2 verschiedene oder vorzugsweise identische Hydrocarbyleste (einschließlich der heterocyclischen Reste), wie den oben charakterisierten unsubstituierten Hydrocarbylesten, insbesondere Niederalkyl.

**[0041]** In einer Gruppe der Formel  $R_{11}(R_{12})N-$  stehen  $R_{11}$  und  $R_{12}$  unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff Niederalkylsulfonyl, acyclisches  $C_1-C_4$  Hydrocarbylest (wie insbesondere  $C_1-C_4$ -Alkyl oder  $C_2-C_4$ -Alkenyl), das unsubstituiert oder substituiert ist durch beispielsweise Amino, Guanidino, Phenyl, Hydroxyphenyl, Carbonyl, Carbamoyl, Imidazolyl, Mercapto oder Methylthio oder monocyclisches Aryl, Alkyl oder Alkenyl, das nicht mehr als 10 C-Atome aufweist und unsubstituiert oder substituiert ist durch  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxy, Halogen und/oder Nitro, wobei es für die Kohlenstoff enthaltenden Reste  $R_{11}$  und  $R_{12}$  möglich ist, dass sie durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein Stickstoffatom aneinander gebunden sind, das unsubstituiert oder durch Hydrocarbylest substituiert ist. In einem solchen Fall bilden sie zusammen mit dem Stickstoffatom der Aminogruppe einen Stickstoff enthaltenden heterocyclischen Ring. Beispiele für die besonders bevorzugten Gruppen der Formel  $R_{11}(R_{12})N-$  sind die folgenden: Amino, Niederalkylamino, wie Methylamino oder  $\omega$ -Aminoniederalkylamino, wie 2-Aminoethylamino oder 3-Aminopropylamino, Diniederalkylamino, wie Dimethylamino oder Diethylamino, Pyrrolidino, 2-Hydroxymethylpyrrolidino, Piperidino, 4-(2-Aminoethyl)piperidino, Morpholino oder Thiomorpholino, Piperazino, 4-Methylpiperazino, 4-(2-Aminoethyl)piperazino oder Phenylamino, Diphenylamino oder Dibenzylamino, die unsubstituiert oder insbesondere im Phenylrest substituiert sind, beispielsweise durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Nitro und unter den Schutzgruppen insbesondere Niederalkoxycarbonylamino, wie tert-Butoxycarbonylamino, Phenylniederalkoxycarbonylamino, wie 4-Methoxybenzylloxycarbonylamino und 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino. Bevorzugte Gruppen der Formel  $Z-C(=W)-$ , worin Z für eine Gruppe der Formel  $R_{11}(R_{12})N-$  steht, sind Carbamoyl, N-Methylcarbamoyl, N-( $\omega$ -Aminoniederalkyl)carbamoyl, N-( $\alpha$ -Aminoacyl)carbamoyl, N-Phenylcarbamoyl, N-Methylsulfonylcarbamoyl und entsprechende Reste, worin W nicht für Sauerstoff steht, sondern Schwefel oder Imino, wie Amidino, N-Methylamidino [ $CH_3-NH-C(=NH)-$ ], N-Methylthiocarbamoyl [ $CH_3-NH-C(=S)-$ ] oder N-( $\omega$ -Aminoniederalkyl)thiocarbamoyl. Beispielsweise ist ein Rest der Formel  $-N(R_4)-R_5$ , worin  $R_4$  für Wasserstoff und  $R_5$  für Amidino steht, Guanidino [ $H_2N-C(=NH)-NH-$ ].

**[0042]** Bevorzugte Verbindungen der erfindungsgemäßen Formel I sind beispielsweise die, worin Hydrocarbylest  $R_0$  die folgenden bevorzugten Bedeutungen für ein acyclisches Hydrocarbylest aufweist:  $C_1-C_{20}$ -Alkyl,  $C_2-C_{20}$ -Hydroxyalkyl, dessen Hydroxylgruppe an jeder Position bis auf die Position 1 stehen kann, vorzugsweise an der Position 2, Cyano[ $C_1-C_{20}$ ]alkyl, wobei die Cyanogruppe hierin vorzugsweise an der Position 1 oder  $\omega$  steht oder Carboxy[ $C_1-C_{20}$ ]alkyl, dessen Carboxylgruppe vorzugsweise an der Position 1 oder  $\omega$  steht und in freier Form oder auch in Salzform vorkommen kann oder als  $C_1-C_4$ -Alkylester ( $C_1-C_4$ -Alkoxycarbonyl) oder Benzylester (Benzylloxycarbonyl) und  $C_3-C_{20}$  Alkenyl, dessen freie Valenz nicht am selben Kohlenstoff ist, wie die Doppelbindung, wobei alle erwähnten Reste bis auf die, welche eine  $C_3-C_5$ -Alkylgrundstruktur aufweisen, eine lineare (unverzweigte) Alkylkette aufweisen und ferner auch lineare (Mono-, Di- bis Hexa)-oxoalkyl mit 4–20 Kettengliedern, worin ein oder mehrere C-Atome von C-3 an auf einem linearen  $C_4-C_{20}$ -Alkyl durch Sauerstoffatome ersetzt sind, die voneinander durch mindestens 2 C-Atome getrennt sind und vorzugsweise an den Positionen 3, 6, 9, 12, 15 und 18 liegen.

**[0043]** Bevorzugte Verbindungen der erfindungsgemäßen Formel I sind auch die, worin Hydrocarbylest  $R^0$  die folgenden bevorzugten Bedeutungen für ein carbocyclisches oder heterocyclisches und auch carbocyclisches oder heterocyclisches-acyclisches Hydrocarbylest haben: Ein bicyclisches oder vorzugsweise monocyclisches Aryl, insbesondere Phenyl und ferner Naphthyl, die einen oder mehrere der folgenden Substituenten tragen können: Halogenatome, insbesondere Fluor, Chlor und Brom,  $C_1-C_4$ -Alkylreste, insbesondere Methyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxygruppen, insbesondere Methoxy, Methylendioxy, Nitrogruppen und/oder Carboxylgruppen, die frei oder in einer Salzform oder als  $C_1-C_4$ -Alkylester vorkommen können, insbesondere Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl. Vorzugsweise tragen die Arylreste nicht mehr als 2 Substituenten, insbesondere desselben Typs oder nur einen einzigen Substituenten, insbesondere sind sie unsubstituiert. Bevorzugtes he-

terocyclisches Hydrocarbonyl (Heterocyclyl) ist beispielsweise das, welches zu den oben bevorzugten Arylresten analog ist und anstelle von 1 oder 2 C-Atomen in jedem Fall ein Heteroatom aufweist, insbesondere Stickstoff wie ein Pyridyl oder Chinolyl oder Chinazolyl, worin die freie Valenz an einem C-Atom lokalisiert ist und die auch entsprechend substituiert sein können. Bevorzugte carbocyclisch-acyclische und heterocyclisch-acyclische Hydrocarbonylreste sind die, worin zwei oder drei aber vorzugsweise nur einer der oben definierten cyclischen Reste, vorzugsweise der unsubstituierte Rest von einem C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl getragen wird, wobei alle vorzugsweise an einem C-Atom lokalisiert sind, vorzugsweise am terminalen C-Atom, wobei unsubstituiertes Benzyl am bevorzugtesten ist.

**[0044]** Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die, worin R<sub>0</sub> steht für C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-alkyl, insbesondere Hydroxy-C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, insbesondere Cyano-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, insbesondere Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Benzoyloxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, insbesondere Benzoyloxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Chinolyl oder Chinazolyl oder Phenyl-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, insbesondere Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, wobei es auch insbesondere für die aromatischen Reste ferner möglich ist, substituiert zu sein durch C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder ferner Carboxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Methylendioxy und/oder Cyano, wobei die Hydroxylgruppe im entsprechend substituierten Alkylrest insbesondere an der Position 2 liegt und die Cyano-, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl-, Benzoyloxy-carbonyl- oder Phenylgruppe im entsprechend substituierten Alkylrest insbesondere an der Position 1 oder ω liegt.

**[0045]** Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die, worin R<sub>0</sub> steht für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl oder Ethyl, Hydroxy-C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-alkyl, wie 2-Hydroxypropyl, -hexyl, -decyl oder -tetradecyl, Cyano-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, wie 2-Cyanoethyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, wie Carboxymethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, wie Methoxy-carbonylmethyl oder -ethyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl, wie Allyl oder Phenyl, wobei die Hydroxylgruppe im entsprechend substituierten Alkylrest insbesondere an der Position 2 liegt und die Cyano-, Carboxyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe insbesondere an der Position 1 oder ω liegt.

**[0046]** Aminoacyl steht als Teil des oben erwähnten Aminoacylamino-substituenten, insbesondere eines aliphatischen Kohlenwasserstoffrests R<sub>4</sub> oder R<sub>5</sub> für den C-terminalen Rest einer der natürlich vorkommenden α-Aminosäuren, das heißt Glycin, Alanin, Phenylalanin, Prolin, Valin, Leucin, Isoleucin, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Tyrosin, Tryptophan, Arginin, Histidin, Lysin, Glutaminsäure, Glutamin, Asparaginsäure und Asparagin und zusätzlich Phenylglycin. Aminoacyl steht vorzugsweise für Aminoniederalkanoyl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Amino, Phenyl, Hydroxyphenyl, Hydroxyl, Mercapto, Methylthio, Indol-3-yl, Carbamoyl, Carboxyl, Guanidino oder Imidazolyl.

**[0047]** Bevorzugte substituierte aliphatische Kohlenwasserstoffreste R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> ohne cyclische Substituenten sind beispielsweise 2-Carbamoyl-1-carboxy-ethyl-1-yl, 3-Amino-2-hydroxyprop-1-yl, 3-Aminoprop-1-yl, 3-Amino-2,2-dimethylprop-1-yl, 3-Amino-2-oxoprop-1-yl, 3-Amino-1-carboxyprop-1-yl, 3-Amino-3-carboxyprop-1-yl, 1,1-Dicarbamoylmethyl, 2-Carbamoyleth-1-yl, 3-Amino-1,3-dihydroxyiminoprop-1-yl, 2-Carbamoyl-1-hydroxyiminoethyl-1-yl, 1-Hydroxyimino-2-thiocarbamoyleth-1-yl, 3-Amino-3-hydroxyimino-1-thioprop-1-yl, 3-Aminopent-1-yl, 1-Aminopent-3-yl, 1-Amidino-1-carbamoylmethyl, 4-Amino-1,1,1,3,5,5,5-heptafluorpent-2-yl, 3-Amino-1,3-dicarboxyprop-1-yl, 2-Carbamoyl-1-ethoxycarbonyl-ethyl-1-yl, 2-Amino-1,2-dithioethyl-1-yl, 2-Amino-1,2-dioxoethyl-1-yl, 2-Amino-2-methylprop-1-yl, 1-Amino-2-methylprop-2-yl, 2-Aminoprop-1-yl, 1-Aminoprop-2-yl, 2-Aminoethyl-1-yl, 2-Amino-2-carboxyethyl-1-yl, 2-Amino-1-carboxyethyl-1-yl, Carbamoylmethyl, 1-Carbamoyl-3-methylbut-1-yl, 2-Amino-1,2-dicarboxyethyl-1-yl, 1-Carbamoyl-3-methylthioprop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-methylprop-1-yl, 1-Carbamoyleth-1-yl, 1-Carbamoyl-1-cyanomethyl, 1-Carbamoyl-3-carboxy-3-fluorprop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-carboxyethyl-1-yl, 2-Amino-4-carboxybut-1-yl, 1-Amino-4-carboxybut-2-yl, 1-Carbamoyl-4-guanidinobut-1-yl, 1-Carbamoyl-5-aminopent-1-yl, 1-Carbamoyl-2-hydroxyprop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-methylbut-1-yl, 1-Carbamoyl-2-hydroxyethyl-1-yl, 1,3-Dicarbamoylprop-1-yl, 2-Aminobut-1-yl, 1-Aminobut-2-yl, 1-Carbamoylpent-1-yl, 1-Carbamoylbut-1-yl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxyprop-1-yl, 2-Hydroxyprop-1-yl, 2-Hydroxymethylprop-2-yl, 1-Hydroxybut-2-yl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl, 2-Cyanoethyl, 2-Mercaptoethyl, 3-Amino-2-hydroxyprop-1-yl, 2-(N-Methylamino)ethyl, 2-(2-Aminoethylamino)ethyl, 2-Guanidinoethyl und 2-Acetylaminoethyl.

**[0048]** Ein carbocyclisch-aliphatischer Rest R<sub>4</sub> oder R<sub>5</sub> kann sowohl im carbocyclischen als auch im aliphatischen Rest substituiert sein und ist beispielsweise ein cycloaliphatisch-aliphatischer Rest, wie Cycloalkylniederalkyl oder Cycloalkylniederalkenyl, beispielsweise ein Methyl, 1- oder 2-Ethyl, 1- oder 2-Vinyl, 1-, 2- oder 3-Propyl oder Allyl, das mit einem der oben oder später erwähnten Cycloalkylreste substituiert ist, wobei die am Ende der linearen Kette substituierten bevorzugt sind, oder ein aromatisch-aliphatischer Rest. Bevorzugte

carbocyclisch-aliphatische Reste  $R_4$  oder  $R_5$  sind beispielsweise Benzyl, 2-Phenylethyl, 2-Aminobenzyl, 3-Aminomethylbenzyl, (1-Hydroxycyclohex-1-yl)-methyl, (2-Amino-3,5,5-trimethylcyclopentyl)-methyl, 1-[N-(1-Carboxy-2-phenylethyl)-Carbamoyl]-2-carbamoyl-1-yl, 1-Carbamoyl-1-phenylmethyl, 1-Carbamoyl-2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl-1-yl, 1-Carbamoyl-2-phenyleth-1-yl, 2-Amino-1,2-diphenyleth-1-yl, 2-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoyl-1-yl, 3-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoylprop-1-yl, 1-Adamantyl-2-aminoprop-1-yl und 1-Adamantyl-1-aminoprop-2-yl.

**[0049]** Ein heterocyclisch-aliphatischer Rest  $R_4$  oder  $R_5$  kann sowohl im heterocyclischen als auch im aliphatischen Rest substituiert sein. Bevorzugte heterocyclisch-aliphatische Reste  $R_4$  oder  $R_5$  sind beispielsweise (2-Furyl)methyl, (2-Tetrahydrofuryl)-methyl, 2-Pyrid-2-ylethyl, 2-Piperidinoethyl, 2-(Morpholin-4-yl)-ethyl, 2-(3-Indolyl)ethyl, 2-(4-Imidazolyl)-ethyl, 1-Carbamoyl-2-( $\beta$ -indolyl)-ethyl-1-yl, 1-Carbamoyl-2-imidazol-4-yl-ethyl-1-yl, 1-Carbamoyl-2-indol-3-yleth-1-yl, 3-Aminomethyloxetan-3-ylmethyl und 1-(Acetoxymino)-1-(4-amino-2-oxa-1,3-diazol-5-yl)-methyl.

**[0050]** Ein carbocyclischer Rest  $R_4$  oder  $R_5$  mit nicht mehr als 29 C-Atomen ist ein unsubstituierter oder substituierter Kohlenwasserstoffrest, das heißt ein cycloaliphatischer oder aromatischer Rest. Ein carbocyclischer Kohlenwasserstoffrest, insbesondere ein mono-, bi- oder polycyclischer Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Cycloalkandienylrest oder ein entsprechender Arylrest. Reste die nicht mehr als 14, insbesondere 12 Ringkohlenstoffatome aufweisen und drei- bis acht-, vorzugsweise fünf- bis sieben-, insbesondere sechsgliedrige Ringe sind bevorzugt, wobei es für sie möglich ist, einen oder mehrere, beispielsweise zwei acyclische Reste zu Vagen, beispielsweise die oben erwähnten und insbesondere die Niederalkylreste oder weitere carbocyclische Reste.

**[0051]** Cycloalkyl, das durch die Reste  $R_4$  oder  $R_5$  dargestellt wird, enthält insbesondere 3 und nicht mehr als 10 C-Atome und ist beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, wie auch Bicyclo[2.2.2]octyl, 2-Bicyclo(2.2.1)heptyl und Adamantyl, die auch durch 1, 2 oder mehrere beispielsweise Niederalkylreste, insbesondere Methylreste substituiert sein können, wobei Cycloalkenyl beispielsweise einer der monocyclischen Cycloalkylreste ist, die bereits erwähnt wurden, die eine Doppelbindung an der Position 1, 2 oder 3 aufweisen. Bevorzugt ist  $C_4$ - $C_8$ -Cycloalkyl, das substituiert ist durch Carboxy, Thio-carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Hydrazinocarbonyl, Hydroxaminocarbonyl, Amidino, Sulfamoyl, Sulfanyl, Halogen, Cyano, Formyl, Amino, Hydroxy, Niederalkoxy, niederaliphatisches Acyl, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Aminocarbonyloxy oder Ureido, am bevorzugtesten steht in diesen Fällen Cycloalkyl für Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

**[0052]** Ein Arylrest, der durch die Reste  $R_4$  oder  $R_5$  dargestellt wird, ist insbesondere ein Phenyl- oder ferner ein Naphthyl-, wie 1- oder 2-Naphthyl-, ein Biphenyl-, wie insbesondere 4-Biphenyl- und darüber hinaus auch ein Anthryl-, Fluorenyl- und Azulenylrest, wobei die aromatischen Analoga einen oder mehrere gesättigte Ringe aufweisen. Bevorzugte Aryl-niederalkyl- und -niederalkenylreste sind beispielsweise Phenylniederalkyl oder Phenylniederalkenyl mit einem terminalen Phenylrest, beispielsweise Benzyl, Phenethyl, 1-, 2- oder 3-Phenylpropyl, Diphenylmethyl (Benzhydryl), Trityl und Cinnamyl und ferner auch 1- oder 2-Naphthylmethyl. Arylreste, die acyclische Reste Vagen, wie Niederalkyl, sind insbesondere o-, m- und p-Tolyl- und Xylylreste mit Methylresten an verschiedenen Stellen.

**[0053]** Carbocyclische Reste  $R_4$  oder  $R_5$  sind beispielsweise Aminophenyl, wie 2-Aminophenyl, 3-Aminophenyl und 4-Aminophenyl, Cyclohexyl, 4-Methylcyclohexyl, Aminocyclohexyl, wie 2-Aminocyclohex-1-yl, 3-Aminocyclohex-1-yl und 4-Aminocyclohex-1-yl, Hydroxycyclohexyl, beispielsweise 2-Hydroxycyclohexyl, 3-Hydroxycyclohexyl und 4-Hydroxycyclohexyl, 1-(Hydroxymethyl)cyclopent-1-yl, 2-Aminomethyl-3,3,5-trimethylcyclopent-1-yl, Adamant-1-yl, 3-Aminoadamantan-1-yl, 2-Carbamoylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-yl, 2-Carbamoylcyclohex-1-yl, 3-Carbamoylcyclohex-1-yl, 4-Carbamoylcyclohex-1-yl und 9-Aminospiro[4,4]non-1-yl.

**[0054]** Heterocyclische Reste  $R_4$  oder  $R_5$  mit nicht mehr als 20 C-Atomen und nicht mehr als 9 Heteroatomen sind vorzugsweise über einen ihrer Ringkohlenstoffatome gebunden und sind insbesondere monocyclische, aber auch bi- oder polycyclische aza-, thia-, oxa-, thiaza-, oxaza-, diaza-, triaza- oder tetracyclische Reste mit aromatischem Charakter und entsprechen teilweise oder insbesondere vollständig gesättigten, heterocyclischen Resten dieses Typs, wobei es auch für solche Reste möglich ist, erforderlichenfalls, wie beispielsweise für die oben erwähnten carbocyclischen Reste oder Arylreste weitere acyclische, carbocyclische oder heterocyclische Reste zu tragen und/oder durch funktionelle Gruppen mono-, di- oder polysubstituiert zu sein. Insbesondere sind es unsubstituierte oder substituierte, monocyclische Reste mit einem Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefelatom, wie 2-Aziridinyl und insbesondere aromatische Reste dieses Typs, wie Pyrrol, beispielsweise 2-Pyrrol oder 3-Pyrrol, Pyridyl, beispielsweise 2-, 3- oder 4-Pyridyl und ferner Thienyl, beispielsweise 2- oder

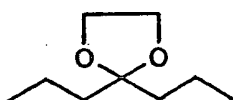
3-Thienyl oder Furyl, beispielsweise 2-Furyl, analoge bicyclische Reste mit einem Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefelatom sind beispielsweise Indolyl, wie 2- oder 3-Indolyl, Chinolyl, wie 2- oder 4-Chinolyl, Isochinolyl, wie 3- oder 5-Isochinolyl, Benzofuranyl, wie 2-Benzofuranyl, Chromenyl, wie 3-Chromenyl oder Benzothienyl, wie 2- oder 3-Benzothienyl, bevorzugte monocyclische und bicyclische Reste mit mehr als einem Heteroatom sind beispielsweise Iidazolyl, wie 2-Imidazolyl, Pyrimidinyl, wie 2- oder 4-Pyrimidinyl, Oxazolyl, wie 2-Oxazolyl, Isoxazolyl, wie 3-Isoxazolyl oder Thiazolyl, wie 2-Thiazolyl oder Benzimidazolyl, wie 2-Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, wie 2-Benzoxazolyl oder Chinazolyl, wie 2-Chinazolyl. Auch geeignet sind entsprechend teilweise oder insbesondere vollkommen gesättigte analoge Reste, wie 2-Tetrahydrofuryl-, 4-Tetrahydrofuryl-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl- und auch 2- oder 3-Morpholinyl-, 2- oder 3-Thiomorpholinyl-, 2-Piperazinyl- und N,N'-Bisniederalkyl-2-piperazinylreste. Die Reste können auch einen oder mehrere acyclische, carbocyclische oder heterocyclische Reste tragen, insbesondere die oben erwähnten.

**[0055]** Ein heterocyclischer Rest  $R_4$  oder  $R_5$  kann durch einen, zwei oder mehrere identische oder unterschiedliche Substituenten (funktionelle Gruppen) substituiert sein, wobei die folgenden Substituenten besonders geeignet sind:

Freie, veretherte und veresterte Hydroxylgruppen, Mercapto- und Niederalkylthio und unsubstituierte oder substituierte Phenylthiogruppen, Halogenatome, wie Chlor und Fluor, aber auch Brom und Iod, Oxogruppen, die in Form der Formyl- (das heißt Aldehyd-) und Ketogruppen vorliegen und auch der entsprechenden Acetale oder Ketale, Azido- und Nitrogruppen, primäre, sekundäre und vorzugsweise tertiäre Aminogruppen, priäre oder sekundäre Aminogruppen, Acylaminogruppen und Diacylaminogruppen, die durch herkömmliche Schutzgruppen geschützt sind, und unmodifizierte oder funktionell modifizierte Sulfogruppen, wie Sulfamoylgruppen oder Sulfogruppen, die in Salzform vorkommen. Alle diese funktionellen Gruppen sollten sich nicht am C-Atom befinden, von dem die freie Valenz kommt und sie sind daher von diesem durch 2 oder mehr C-Atome getrennt. Der heterocyclische Rest kann auch freie und funktionell modifizierte Carboxylgruppen enthalten, wie Carboxylgruppen, die in Salzform vorkommen, oder veresterte Carboxylgruppen, Carbamoyl-, Ureido- oder Guanidinogruppen, die ein oder zwei Kohlenwasserstoffreste tragen können oder auch nicht, und Cyanogruppen.

**[0056]** Bevorzugte heterocyclische Reste  $R_4$  oder  $R_5$  sind beispielsweise 5-Amino-2-oxa-1,3-diazol-4-yl, 4-Aminotien-3-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[2,4-dichlorphenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[4-trifluorphenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 4-Amino-2-(4-carboxybutyl)-tetrahydrothiophen-3-yl, 3-Amino-2-(4-carboxybutyl)-tetrahydrothiophen-4-yl, [1,2,5]-Oxadiazolo[3,4-b](6-aminopyrazin-5-yl), 2,5'-Diacetyl-3-aminothiophen[2,3-b]thiophen-4'-yl und 3-Amino-2,5'-dipivaloylthiophen[2,3-b]thiophen-4'-yl.

**[0057]** Ein substituiertes oder unsubstituiertes Alkylen- oder Alkenylenrest mit in jedem Fall nicht mehr als 15 C-Atomen, worin 1–3 C-Atome durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können, der durch  $R_4$  und  $R_5$  zusammen dargestellt wird, ist verzweigt oder unverzweigt und hat vorzugsweise nicht mehr als 10 C-Atome, wobei die in den Substituenten vorkommenden C-Atome nicht eingeschlossen sind. Substituenten sind beispielsweise die oben für die substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffreste  $R_5$  erwähnten. Die Substituenten können sich entweder am C-Atom oder am Sauerstoff, Schwefel oder insbesondere Stickstoff befinden. Bevorzugte Reste sind beispielsweise 1,2-Ethylen, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, 3-(3-Aminopropionyl)-3-azapentan-1,5-diyl, 2-Aminobutan-1,4-diyl, 1-Aminomethylbutan-1,4-diyl, 1-Hydroxymethylbutan-1,4-diyl, 3-Hydroxypentan-1,5-diyl, 1-Hydroxyhexan-1,5-diyl, 3-(2-Aminoethyl)-pentan-1,5-diyl, 3-Azapentan-1,5-diyl (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3-Aza-2,4-dimethylpentan-1,5-diyl, (-CH<sub>2</sub>-CH[CH<sub>3</sub>]-NH-CH[CH<sub>3</sub>]CH<sub>2</sub>-), 3-Amino-3-azapentan-1,5-diyl(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N[NH<sub>2</sub>]-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1-Azapentan-1,5-diyl, 1-Aza-1-toluyllaminocarbonylpentan-1,5-diyl, 1-Aza-1-(methylaminothiocarbonyl)pentan-1,5-diyl, 1-Aza-1-(tert-butylaminocarbonyl)pentan-1,5-diyl, 1-Aza-1-(cyclohexylaminocarbonyl)pentan-1,5-diyl, 3-Aza-1-hydroxyheptan-3,7-diyl, 3-Aza-1-cyanoheptan-3,7-diyl, 1-Amino-3-azaheptan-3,7-diyl, 3-(2-Aminoethyl)-3-azapentan-1,5-diyl (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N[-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>]-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1-Carbamoylbutan-1,4-diyl, 2-Formylaminopentan-1,4-diyl, 2-Azabutadien-1,4-diyl (-CH=CH-N=CH-), 2-Aza-3-hydroxymethylbutadien-1,4-diyl (-CH=C[CH<sub>2</sub>OH]-N=CH-), 2-Aza-1-hydroxy-1-(4-methoxyphenylamino)heptan-2,7-diyl {- (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-N[-CH(OH)-NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>]-} oder ein Rest der Formel



worin die zwei terminalen Bindungen der Alkylenkette freie Valenzen sind.

**[0058]** Salze der Verbindungen der Formel I sind insbesondere Säureadditionssalze mit organischen oder anorganischen Säuren, insbesondere die pharmazeutisch annehmbaren, nicht-toxischen Salze. Geeignete an-

organische Säuren sind beispielsweise Kohlensäure (vorzugsweise in Form von Carbonaten oder Bicarbonaten), Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure. Geeignete organische Säuren sind beispielsweise Carbon-, Phosphon-, Sulfon- oder Sulfonaminsäuren, beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Octansäure, Decansäure, Dodecansäure, Glycolsäure, Milchsäure, 2-Hydroxybuttersäure, Gluconsäure, Glucosemonocarbonsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Suberinsäure, Azelainsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Glucarsäure, Galactarsäure, Aminosäuren, wie Glutaminsäure, Asparaginsäure, N-Methylglycin, Acetylaminoessigsäure, N-Acetylasparagin oder N-Acetylcystein, Bernsteinsäure, Acetoessigsäure, Phosphoserin, 2- oder 3-Glycerophosphorsäure, Glucose-6-phosphorsäure, Glucose-1-phosphorsäure, Fructose-1,6-bisphosphorsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Methylmaleinsäure, Cyclohexancarbonsäure, Adamantancarbonsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 1- oder 3-Hydroxynaphthyl-2-carbonsäure, 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure, 2-Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure, 4-Aminosalicylsäure, Phthalsäure, Phenylessigsäure, Mandelsäure, Zimtsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Glucuronsäure, Galacturonsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 2-Naphthalinsulfonsäure, 1,5-Naphthalindisulfonsäure, 2-, 3- oder 4-Methylbenzolsulfonsäure, Methylschwefelsäure, Ethylschwefelsäure, Dodecylschwefelsäure, N-Cyclohexylsulfamidsäure, N-Methyl-, N-Ethyl- oder N-Propylsulfamidsäure oder andere organische Protonensäuren, wie Ascorbinsäure.

**[0059]** Verbindungen der Formel I, die zumindest eine freie Carboxylgruppe tragen, können innere Salze oder Metall- oder Ammoniumsalze bilden, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, beispielsweise Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze oder Ammoniumsalze mit Ammoniak oder geeigneten organischen Aminen, wie tertiären Monoaminen, beispielsweise Triethylamin oder Tri-(2-hydroxyethyl)amin oder heterocyclischen Basen, beispielsweise N-Ethylpiperidin oder N,N'-Dimethylpiperazin.

**[0060]** Pharmazeutisch ungeeignete Salze, beispielsweise Picrate oder Perchlorate, können auch zur Isolierung oder Reinigung verwendet werden. Es werden nur die nicht-toxischen Salze, die pharmazeutisch annehmbar sind (in den geeigneten Dosierungen) therapeutisch verwendet und sind daher bevorzugt.

**[0061]** Als Ergebnis der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und den Formen ihrer Salze, einschließlich der Salze, die als Zwischenprodukte verwendet werden, beispielsweise während der Reinigung der neuen Verbindungen oder zu ihrer Identifizierung, sollen die freien Verbindungen, wo dies geeignet ist, vorher und später so verstanden werden, dass sie auch die entsprechenden Salze umfassen.

**[0062]** Die Verbindungen der Formel I haben wertvolle pharmakologisch verwertbare Eigenschaften. Insbesondere zeigen sie spezifische Hemmwirkungen, die von pharmakologischem Interesse sind.

**[0063]** Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch annehmbaren Salze hemmen auch das Enzym p34<sup>cdc2</sup>/Cyclin B<sup>cdc13</sup> Kinase. Diese Kinase kontrolliert zusätzlich zu anderen cdc2-verwandten Kinasen, bestimmte Phasen während der Zellteilung, speziell den Übergang von der G<sub>1</sub>-Phase in die S-Phase und vor allem den Übergang von der G<sub>2</sub> Phase in die M-Phase.

**[0064]** In chronologischer Reihenfolge besteht der Zyklus einer eukaryontischen Zelle aus der Interphase und der M-Phase. Die Interphase wird von einer Zunahme der Größe der Zelle begleitet. In chronologischer Reihenfolge besteht diese wiederum aus der G<sub>1</sub>-Phase, der S-Phase und der G<sub>2</sub>-Phase. In der G<sub>1</sub>-Phase (G = Lücke, das heißt Zwischenraum) finden in der Zelle biosynthetische Prozesse statt. In der S-Phase (Synthesephase) repliziert die DNA. Die Zelle tritt dann in die G<sub>2</sub>-Phase ein, die mit dem Beginn der Mitose endet.

**[0065]** In chronologischer Reihenfolge besteht die M-Phase wiederum aus der Teilung des Zellkerns (Mitose) und der Teilung des Cytoplasmas (Cytokinese).

**[0066]** Die oben erwähnte Hemmung der Enzym p34<sup>cdc2</sup>/Cyclin B<sup>cdc13</sup> Kinase kann durch das folgende Experiment gezeigt werden:

**[0067]** Stör-Oocyten werden zum Eintritt in die M-Phase mit 10 µM 1-Methyladenin induziert, in flüssigem Stickstoff gefroren und bei -80°C gelagert. Die Oocyten werden dann homogenisiert und zentrifugiert, wie dies in D. Arion et al., Cell 55, 371-378 (1988) und V. Riale et al., Anticancer Res. 11, 1581-1590 (1991) beschrieben ist. Um die p34<sup>cdc2</sup>/Cyclin B<sup>cdc13</sup> Kinase zu reinigen, wird der Überstand der Oocyten auf p9<sup>CKShs</sup> Sepharosekörner gegeben, die aus rekombinantem humanem Protein p9<sup>CKShs</sup> hergestellt wurden, wie dies in L. Azzi et al., Eur. J. Biochem. 203, 353-360 (1992) beschrieben ist. Nach 30 Minuten bei 4°C werden die Körner, nachdem sie konstant gedreht wurden, sorgfältig gewaschen und die aktive p34<sup>cdc2</sup>/Cyclin B<sup>cdc13</sup> Kinase

wird mit dem freien Protein p9<sup>CKShs</sup> eluiert (3 mg/ml). Die eluierte Kinase wird mittels Histon H1 als Substrat getestet, wie dies von L. Meijer et al., EMBO J. 8, 2275–2282 (1989) und EMBO J. 10, 1545–1554 (1991) beschrieben ist. In diesem Test zeigen die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch annehmbaren Salze eine Hemmkonzentration  $HK_{50}$  [ $\mu\text{mol/l}$ ] von 0,0005 bis 4, gewöhnlich 0,001 bis 3.

**[0068]** Auf der Grundlage dieser Feststellung kann erwartet werden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze zur Behandlung von hyperproliferativen Störungen verwendet werden können, wie Tumoren und Psoriasis.

**[0069]** Wie es bereits auf der Grundlage der oben beschriebenen hemmenden Wirkung auf das Enzym p34<sup>cdc2</sup>/Cyclin B<sup>cdc13</sup> Kinase erwartet werden kann, haben die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze antiproliferative Eigenschaften, die direkt in einem weiteren Test wie folgt gezeigt werden können: Hier wird die hemmende Wirkung der Verbindungen der Formel I auf das Wachstum von humanen T24 Blasenkarzinomzellen gezeigt. Diese Zellen werden durch die Inkubation der Zellen in Eagle's Minimal Essential Medium, wozu 5% (V/V) fetales Kälberserum gegeben wurden, in einem befeuchteten Inkubator bei 37°C und 5 Volumenprozent CO<sub>2</sub> in der Luft gezeigt. Die Karzinomzellen (1000–1500) werden in Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen überführt und über Nacht unter den angegebenen Bedingungen induziert. Die Testverbindung wird in seriellen Verdünnungen am Tag 1 zugegeben. Die Platten werden für 5 Tage unter den angegebenen Bedingungen inkubiert. Während dieser Zeitspanne machen Kontrollkulturen zumindest 4 Zellteilungen durch. Nach der Inkubation werden die Zellen mit 3,3% (G/V) wässriger Glutaraldehydlösung fixiert, mit Wasser gewaschen und mit wässriger 0,05% (G/V) Methylenblaulösung gefärbt. Nach dem Waschen wird der Farbstoff mit wässriger 3% (G/V) Chlorwasserstoffsäure eluiert. Die optische Dichte (OD) pro Vertiefung, die direkt proportional zur Anzahl der Zellen ist, wird dann durch ein Photometer (Titertek Multiskan) bei 665 nm gemessen. Die  $HK_{50}$  Werte werden durch ein Computersystem mittels der folgenden Formel berechnet:

$$\frac{OD_{665}(\text{Test}) - OD_{665}(\text{Start})}{OD_{665}(\text{Kontrolle}) - OD_{665}(\text{Start})} \times 100$$

**[0070]** Die  $HK_{50}$  Werte sind als Konzentration an Wirkstoff definiert, bei der die Anzahl an Zellen pro Vertiefung am Ende der Inkubationsperiode nur 50% der Anzahl an Zellen in den Kontrollkulturen beträgt. Die  $HK_{50}$  Werte, die auf diese Weise bestimmt werden, betragen etwa 0,05 bis 20  $\mu\text{mol/l}$  für die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

**[0071]** Die Antitumorwirkung der Verbindungen der Formel I kann auch in vivo gezeigt werden: Um die Antitumorwirkung zu bestimmen, werden weibliche Balb/c Nacktmäuse mit subkutan transplantierten Harnblasentumoren T24 verwendet. Am Tag 0 werden etwa 25 mg eines festen Tumors unter die Haut auf der linken Flanke der Tiere unter oraler Foren-Betäubung geschoben und die kleine Schüttwunde wird mit Wundklammern verschlossen. Am Tag 6 nach der Transplantation werden die Mäuse zufällig in Gruppen von 6 Tieren eingeteilt und die Behandlung wird gestartet. Die Behandlung wird für 15 Tage einmal am Tag mit einer einzigen oralen oder intraperitonealen Verabreichung einer Verbindung der Formel I in Dimethylsulfoxid/Tween 80/ Natriumchloridlösung in verschiedenen Dosierungen ausgeführt. Zweimal pro Woche werden die Tumoren mit einer Schublehre gemessen und es wird das Tumolvolumen berechnet. In diesem Test verursacht die orale oder intraperitoneale Verabreichung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon eine signifikante Verringerung im mittleren Tumolvolumen im Vergleich mit den unbehandelten Kontrolltieren.

**[0072]** Die Verbindungen hemmen die Aktivität der Proteintyrosinkinase pp60<sup>c-src</sup> in Konzentrationen zwischen etwa 0,001 und etwa 10  $\mu\text{M}$  [Testbeschreibung: K. Farley et al., Anal. Biochem. 203 (1992) 151–157, es wird hier gereinigtes Enzym verwendet, wie dies in N.B. Lydon et al., Biochem. J. 287 (1992) 985–993 beschrieben ist].

**[0073]** Es ist bekannt, dass sowohl eine spezifische Veränderung im c-src Gen, die zur Eliminierung von c-src führt, als auch eine Hemmung der Aktivität der Proteintyrosinkinase pp60<sup>c-src</sup> die Knochenresorptionsfähigkeit von Osteoklasten beeinflusst [Eliminierung von c-src durch genetische Manipulation: Siehe beispielsweise P. Soriano et al., Cell 64 (1991) 693–702, Hemmung der Aktivität der Proteintyrosinkinase pp60<sup>c-src</sup>: Siehe beispielsweise B.F. Boyce et al., J. Clin. Invest. 90 (1992) 1622–1627, T. Yoneda et al., J. Clin. Invest. 91 (1993) 2791–2795].

**[0074]** Die Verbindungen der Formel I sind daher sehr gut zur Behandlung von Erkrankungen geeignet, die



worin falls mehr als ein Rest  $R_1$  im Molekül vorkommt, diese identisch oder unterschiedlich sein können,

a)  $R_4$  für Wasserstoff Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxyl, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 1 bis 30 C-Atomen, einen substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, einen substituierten carbocyclischen oder carbocyclisch-aliphatischen Rest mit nicht mehr als 29 C-Atomen oder einen heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest mit nicht mehr als 20 C-Atomen und nicht mehr als 9 Heteroatomen steht, wenn  $\alpha$  wie oben definiert ist und

$R_4$  für Wasserstoff Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxyl, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 1 bis 30 C-Atomen, einen substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, einen substituierten cycloaliphatischen oder carbocyclisch-aliphatischen Rest mit nicht mehr als 29 C-Atomen oder einen heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest mit nicht mehr als 20 C-Atomen und nicht mehr als 9 Heteroatomen steht, wenn  $\beta$ ,  $\gamma$  und  $\delta$  wie oben definiert sind, und

$R_5$  mit Ausnahme von Wasserstoff und unabhängig von  $R_4$  im Fall von  $\alpha$  wie oben für  $R_4$  definiert ist und im Fall von  $\beta$ ,  $\gamma$  und  $\delta$  wie oben für  $R_4$  im Fall von  $\beta$ ,  $\gamma$  und  $\delta$  definiert ist, oder

b)  $R_4$  und  $R_5$  zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkylen- oder Alkenylenrest mit in jedem Fall nicht mehr als 15 C-Atomen stehen, worin 1 bis 3 C-Atome durch Sauerstoff Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können, oder

$R_2$  für Wasserstoff Carbamoyl oder N-Niederalkylcarbamoyl steht, und

$R_3$  für einen niederaliphatischen Rest steht, der unsubstituiert ist oder durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder N,N-Diniederalkylamino substituiert ist, und die Salze hiervon.

**[0077]** Verbindungen der Formel I, die bevorzugt sind, sind die worin

q für 1 bis 3 steht,

$R_1$  steht für

$\alpha$ )  $-S(=O)_k-NR_6R_7$ , worin

k für 2 steht,

worin unter der Maßgabe, dass  $R_6$  und  $R_7$  nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen können, folgendes gilt

$\alpha 1$ )  $R_6$  und  $R_7$  können identisch oder unterschiedlich sein und für einen aliphatischen, carbocyclischen, heterocyclischen, carbocyclisch-aliphatischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest oder Wasserstoff stehen, oder

$\alpha 2$ )  $R_6$  und  $R_7$  stehen zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkylen- oder Alkenylenrest, worin 1 bis 3 C-Atome ersetzt sein können durch Sauerstoff Schwefel oder Stickstoff der jeweils einschließlich der Substituenten nicht mehr als 20 C-Atome aufweist, oder

$\beta$ ) N-(Arylniederalkyl)carbamoyl, oder

$\gamma$ ) einen Rest der Formel  $-NH-S(=O)_i-R_8$ , worin

i für 2 steht,

$R_8$  für einen aliphatischen, carbocyclischen oder heterocyclischen Rest steht, oder

$\delta$ ) einen Rest der Formel  $-NH-C(=O)-R_9$ , worin

$R_9$  für Aryloxy, Alkyl, Heterocyclalkyl, Arylalkyl, Heteroarylalkyl, Alkylalkoxy oder Arylalkoxy steht, das in jedem Fall unsubstituiert oder substituiert ist,

worin falls mehr als ein Rest  $R_1$  im Molekül vorkommt, diese identisch oder unterschiedlich sein können,

$R_2$  für Wasserstoff steht,

$R_3$  für Niederalkyl steht,

$R_4$  steht für Wasserstoff Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxyl, Phenoxy oder Niederalkoxy, einen Acylrest der Teilformel  $Z-C(=W)$  worin W für Sauerstoff, Schwefel oder Imino steht und Z steht für Wasserstoff Hydrocarbyl  $R^0$ , Hydrocarbyloxy  $R^0-O$ - oder eine Aminogruppe der Formel  $R_{11}(R_{12})N-$  steht, worin  $R^0$  in jedem Fall für  $C_1-C_4$ -Alkyl, Hydroxy- $C_2-C_{14}$ -alkyl, Cyano- $C_1-C_4$ -alkyl, Carboxy- $C_1-C_4$ -alkyl,  $C_1-C_4$ - Alkoxy-carbonyl- $C_1-C_4$ -alkyl,  $C_3-C_7$ -Alkenyl oder Phenyl steht und  $R_{11}$  und  $R_{12}$  unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff Niederalkyl,  $\omega$ -Aminoniederalkyl, Niederalkylsulfonyl oder Phenyl stehen,

für einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, der substituiert ist durch Halogen, Amino, Niederalkylamino,  $\omega$ -Aminoniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Benzoylamino, Hydroxylamino, Hydroxylimino, Niederalkoxyamino, Phenylalkoxyamino, Aminocyclohexylamino, Aminophenylamino, Carbamoylamino, (N-Niederalkylcarbamoyl)amino, (N-[ $\omega$ -Aminoniederalkyl]carbamoyl)amino, (N-Phenylcarbamoyl)amino, Thio, Niederalkylthio, Thiocarbamoyl, Thioureido, N-Niederalkylthioureido, N-Phenylthioureido, Guanidino, N-Niederalkylguanidino, Carboxyl, Niederalkoxycarbonyl, Phenylalkoxycarbonyl, Benzylalkoxycarbonyl, Hydroxylaminocarbonyl, Carbamoyl, Amidino, Cyano, Hydroxyl, Niederalkoxy, Phenylalkoxy, Aminoalkoxy, Oxo, Aminosulfonyl, Niederalkylsulfonylamino, Glycylamino, Alanylamino, Phenylalaninylamino, Prolylamino, Valylamino, Leucylamino, Isoleucylamino, Serylamino, Threonylamino, Cysteinylamino, Methionylamino, Tyrosylamino, Tryptophanylamin, Arginylamino, Histidylamino, Lysylamino, Glutamylamino, Glutaminylamino, Asparagylamino, Asparagylamino oder Phenylglycylamino,

für Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-Aminomethylbenzyl, (1-Hydroxycyclohex-1-yl)-methyl, (2-Amino-3,5,5-trimethylcyclopentyl)-methyl, 1-[N-(1-Carboxy-2-phenylethyl)-carbamoyl]-2-carbamoyleth-1-yl, 1-Carbamoyl-1-phenylmethyl, 1-Carbamoyl-2-(4-hydroxyphenyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-phenyleth-1-yl, 2-Amino-1,2-diphenyleth-1-yl, 2-Benzyloxycarbonyl-1-carbamoyleth-1-yl, 3-Benzyloxycarbonyl-1-carbamoylprop-1-yl, 1-Adamantyl-2-aminoprop-1-yl, 1-Adamantyl-1-aminoprop-2-yl,  
für (2-Furyl)-methyl, (2-Tetrahydrofuryl)-methyl, 2-Pyrid-2-ylethyl, 2-Piperidinoethyl, 2-(Morpholin-4-yl)-ethyl, 2-(3-Indolyl)-ethyl, 2-(4-Imidazolyl)-ethyl, 1-Carbamoyl-2-( $\beta$ -indolyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-imidazol-4-yl-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-indol-3-yleth-1-yl, 3-Aminomethyloxetan-3-ylmethyl, 1-(Acetoxyimino)-1-(4-amino-2-oxa-1,3-diazol-5-yl)-methyl,  
für C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, das substituiert ist mit Carboxy, Thiocarboxy, Niederalkoxycarbonyl, Hydrazinocarbonyl, Hydroxaminocarbonyl, Amidino, Sulfamoyl, Sulfanyl, Halogen, Cyano, Formyl, Amino, Hydroxy, Niederalkoxy, niederaliphatisches Acyl, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Aminocarbonyloxy oder Ureido,  
für 2-Aminomethyl-3,3,5-trimethylcyclopent-1-yl, 3-Aminoadamantan-1-yl, 2-Carbamoylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-yl, 9-Aminospiro[4.4]non-1-yl,  
für 5-Amino-2-oxa-1,3-diazol-4-yl, 4-Aminotien-3-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[2,4-dichlorphenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[4-trifluorphenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 4-Amino-2-(4-carboxybutyl)-tetrahydrothiophen-3-yl, 3-Amino-2-(4-carboxybutyl)-tetrahydrothiophen-4-yl, [1,2,5]-Oxadiazolo[3,4-b](6-aminopyrazin-5-yl), 2,5'-Diacetyl-3-aminothieno[2,3-b]thiophen-4'-yl oder 3-Amino-2,5'-dipivaloylthieno[2,3-b]thiophen-4'-yl und  
R<sub>5</sub> unabhängig von R<sub>4</sub> mit der Ausnahme von Wasserstoff wie oben für R<sub>4</sub> definiert ist, oder  
R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> zusammen stehen für 1,2-Ethylen, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, 3-(3-Aminopropionyl)-3-azapentan-1,5-diyl, 1-Aminomethylbutan-1,4-diyl, 1-Hydroxymethylbutan-1,4-diyl, 3-(2-Aminoethyl)pentan-1,5-diyl, 3-Azapentan-1,5-diyl oder 3-(2-Aminoethyl)-3-azapentan-1,5-diyl,  
und die Salze.

**[0078]** Die Erfindung betrifft insbesondere eine Verbindung der Formel I, worin

q für 1 bis 3 steht,

R<sub>1</sub> steht für

$\alpha$ ) -S(=O)<sub>k</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, worin

k für 2 steht,

worin unter der Maßgabe, dass R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen können, folgendes gilt

$\alpha$ 1) R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> können identisch oder unterschiedlich sein und für einen aliphatischen, carbocyclischen, heterocyclischen, carbocyclisch-aliphatischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest oder Wasserstoff stehen, oder

$\alpha$ 2) R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> stehen zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkyl- oder Alkenylenrest, worin 1 bis 3 C-Atome ersetzt sein können durch Sauerstoff Schwefel oder Stickstoff der in jedem Fall einschließlich der Substituenten nicht mehr als 20 C-Atome aufweist, oder

$\beta$ ) N-(Arylniederalkyl)carbamoyl, oder

$\gamma$ ) einen Rest der Formel -NH-S(=O)<sub>i</sub>-R<sub>8</sub>, worin

i für 2 steht,

R<sub>8</sub> für einen aliphatischen, carbocyclischen oder heterocyclischen Rest steht, oder

$\delta$ ) einen Rest der Formel -NH-C(=O)-R<sub>9</sub>, worin

R<sub>9</sub> für Phenoxy, Alkyl oder Arylalkyl steht, das in jedem Fall unsubstituiert oder substituiert ist,

worin falls mehr als ein Rest R<sub>1</sub> im Molekül vorkommt, diese identisch oder unterschiedlich sein können,

R<sub>2</sub> für Wasserstoff steht,

R<sub>3</sub> für Niederalkyl steht,

R<sub>4</sub> für Wasserstoff oder C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl steht, das substituiert ist mit Amino, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Aminocarbonyloxy oder Ureido, und

R<sub>5</sub> unabhängig von R<sub>4</sub> mit Ausnahme von Wasserstoff wie oben für R<sub>4</sub> definiert ist.

**[0079]** Verbindungen der Formel I, die bevorzugt sind, sind jene, worin

q für 1 bis 2 steht,

R<sub>1</sub> für -S(=O)<sub>k</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> steht, worin

k für 2 steht,

worin unter der Maßgabe, dass R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen können, folgendes gilt

R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> können identisch oder unterschiedlich sein und stehen für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit Hydroxy, Niederalkoxy, Halogen, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, unsubstituiertem Heteroaryl nicht mehr als 10 Kohlenstoffatomen und nicht mehr als 3 Heteroatomen oder Aryl mit nicht mehr als 14 Kohlenstoffatomen, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Niederalkyl,

Niederalkoxy, Phenoxy, Niederalkoxycarbonyl, Imidazolyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Hydroxy, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl oder Niederalkylcarbamoyl,

unsubstituiertes Heteroaryl mit nicht mehr als 20 Kohlenstoffatomen und nicht mehr als 3 Heteroatomen, Aryl mit nicht mehr als 20 Kohlenstoffatomen, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenoxy, Niederalkoxycarbonyl, Imidazolyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist, oder

R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> stehen zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkylen- oder Alkenylenrest, worin 1 bis 3 C-Atome ersetzt sein können durch Sauerstoff oder Stickstoff, der in jedem Fall einschließlich der Substituenten nicht mehr als 20 C-Atome aufweist,

worin, falls mehr als ein Rest R<sub>1</sub> im Molekül vorkommt, diese identisch oder verschieden sein können,

R<sub>2</sub> für Wasserstoff steht,

R<sub>3</sub> für Niederalkyl steht,

R<sub>4</sub> für Wasserstoff oder C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl steht, das substituiert ist mit Amino, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Aminocarbonyloxy oder Ureido, und

R<sub>5</sub> unabhängig von R<sub>4</sub> mit Ausnahme von Wasserstoff wie oben für R<sub>4</sub> definiert ist.

**[0080]** Ferner sind Verbindungen der Formel I, die bevorzugt sind, jene, worin R<sub>1</sub> für N-(Phenylniederalkyl)carbamoyl steht, worin Phenyl unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenoxy, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist, oder

R<sub>1</sub> für einen Rest der Formel -NH-S(=O)-R<sub>8</sub> steht, worin

i für 2 steht,

R<sub>8</sub> steht für Niederalkyl, Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Carbamoyl, unsubstituiertes Heteroaryl mit nicht mehr als 20 Kohlenstoffatomen und nicht mehr als 3 Heteroatomen,

Phenyl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist, oder

R<sub>1</sub> für einen Rest der Formel -NH-C(=O)-R<sub>9</sub> steht, worin

R<sub>9</sub> steht für Phenoxy, Alkyl, das unsubstituiert oder durch Tri(niederalkyl)silyl substituiert ist, Heteroarylalkinyl, worin der Heteroarylrest sich aus ein oder zwei Heteroatomen zusammensetzt, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus Stickstoff Schwefel und Sauerstoff und wobei der Rest unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkyl, das mit Halogen substituiert ist, für Heterocyclylalkinyl, worin der Heterocyclylrest ein oder zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus Stickstoff Schwefel und Sauerstoff und worin der Rest unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist, oder für Phenylalkinyl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist,

worin, falls mehr als ein Rest R<sub>1</sub> im Molekül vorkommt, diese identisch oder unterschiedlich sein können,

R<sub>2</sub> für Wasserstoff steht,

R<sub>3</sub> für Niederalkyl steht,

R<sub>4</sub> für Wasserstoff oder C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl steht, das substituiert ist mit Amino, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Aminocarbonyloxy oder Ureido, und

R<sub>5</sub> unabhängig von R<sub>4</sub> mit Ausnahme von Wasserstoff wie oben für R<sub>4</sub> definiert ist. Verbindungen der Formel I, die besonders bevorzugt sind, sind die, worin

q für 1 steht,

R<sub>1</sub> steht für

α) -S(=O)<sub>k</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, worin

k für 2 steht,

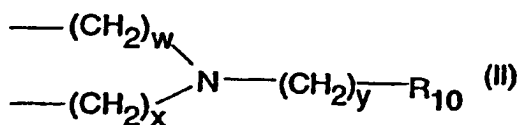
worin unter der Maßgabe, dass R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen, folgendes gilt

α1) R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> können identisch oder unterschiedlich sein und für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Hydroxyniederalkyl, Phenyl, das unsubstituiert oder durch Phenoxy, Niederalkoxy, Imidazolyl, Niederalkyl, Halogen, Halogenniederalkyl, Niederalkyloxycarbonyl und Morpholinyl substituiert ist, für Niederalkyl, das durch Phenyl, Halogenphenyl, Naphthyl, Furanyl oder Pyridyl substituiert ist, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, das unsubstituiert oder durch Hydroxy substituiert ist, Tetrahydronaphthyl oder Chinolinyl stehen, oder

$\alpha$ 1)  $R_6$  und  $R_7$  stehen zusammen für einen Alkylrest,

$\alpha$ 1.1) der 4 bis einschließlich 6 C-Atome aufweist, worin ein C-Atom durch Sauerstoff ersetzt sein kann, oder

$\alpha$ 1.2) ein Rest der Formel (II) ist



worin  $w$  für 2 steht,  $x$  für 2 steht,  $y$  für 0 oder 1 steht und  $R_{10}$  für Wasserstoff oder Phenyl steht, das unsubstituiert oder durch Halogen, Trifluormethyl oder Niederalkoxy substituiert ist,

$\beta$ ) unsubstituiertes oder substituiertes Phenylniederalkylcarbamoyl, wobei Phenyl durch Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein kann, oder

$\gamma$ ) einen Rest der Formel  $\text{-NH-S(=O)-R}_8$ ,

worin  $i$  für 2 steht, und

$R_8$  für Niederalkyl oder Phenyl steht, das mit Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert ist, oder

$\delta$ ) einen Rest der Formel  $\text{-NH-C(=O)-R}_9$ , worin

$R_9$  für Phenoxy, Phenylniederalkinyl, worin Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert ist, Niederalkinyl oder Tri(niederalkyl)silylniederalkinyl steht,

worin, falls mehr als ein Rest  $R_1$  im Molekül vorkommt, diese identisch oder unterschiedlich sein können,

$R_2$  für Wasserstoff steht,

$R_3$  für Niederalkyl steht,

$R_4$  für Wasserstoff steht, und

$R_5$  für Cyclohexyl steht, das durch Amino, Hydroxy oder Carbamoyl substituiert ist.

**[0081]** In einer Ausführungsform der Erfindung ist eine Verbindung der Formel I bevorzugt, worin  $q$  für 1 bis 3 steht,

$R_1$  für einen Rest der Formel  $\text{-NH-C(=O)-R}_9$  steht, worin  $R_9$  steht für Phenoxy, Alkinyl, das unsubstituiert oder durch Tri(niederalkyl)silyl substituiert ist, Heteroarylalkinyl, wobei der Heteroarylrest aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Furyl, Oxazolyl und Thiazolyl besteht und wobei der Rest unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkyl, das mit Halogen substituiert ist, für Heterocyclalkinyl, worin der Heterocyclrest aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Niederalkylpiperazinyl, Morpholinyl und Thiamorpholinyl besteht und worin der Rest unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist, oder für Phenylalkinyl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist, worin, falls mehr als ein Rest  $R_1$  im Molekül vorkommt, diese identisch oder unterschiedlich sein können,

$R_2$  für Wasserstoff steht,

$R_3$  für Niederalkyl steht,

$R_4$  für Wasserstoff oder  $\text{C}_5\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$  steht, das substituiert ist mit Amino, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Aminocarbonyloxy oder Ureido, und  $R_5$  unabhängig von  $R_4$  mit Ausnahme von Wasserstoff wie oben für  $R_4$  definiert ist.

**[0082]** Noch bevorzugter hat die Verbindung in dieser Ausführungsform eine Struktur der Formel I, worin  $q$  für 1 bis 2 steht,

$R_1$  für einen Rest der Formel  $\text{-NH-C(=O)-R}_9$  steht, worin  $R_9$  steht für Phenoxy, Alkinyl, das unsubstituiert oder durch Tri(niederalkyl)silyl substituiert ist, Heteroarylalkinyl, wobei der Heteroarylrest aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Pyridyl, Pyrimidyl und Thienyl besteht und wobei der Rest unsubstituiert oder substituiert ist durch Niederalkyl, für Heterocyclalkinyl, worin der Heterocyclrest aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Piperidinyl und Piperazinyl besteht und worin der Rest unsubstituiert oder substituiert ist durch Niederalkyl, oder für Phenylalkinyl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist, worin, falls mehr als ein Rest  $R_1$  im Molekül vorkommt, diese identisch oder unterschiedlich sein können,

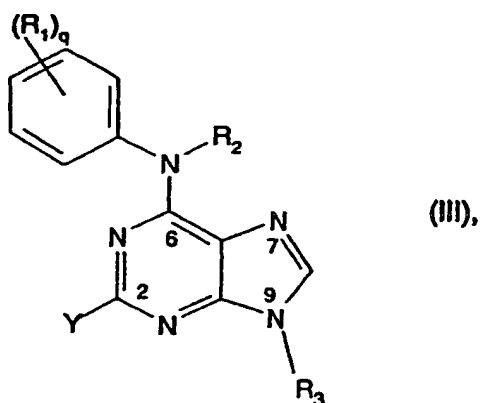
$R_2$  für Wasserstoff steht,

$R_3$  für Niederalkyl steht,

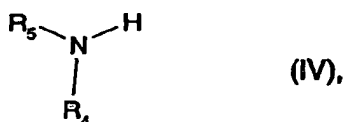
$R_4$  für Wasserstoff oder  $\text{C}_5\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$  steht, das substituiert ist mit Amino, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Aminocarbonyloxy oder Ureido, und  $R_5$  unabhängig von  $R_4$  mit Ausnahme von Wasserstoff wie für oben  $R_4$  definiert ist.

[0083] Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze werden durch an sich bekannte Verfahren hergestellt, beispielsweise

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  für  $-\text{SO}_k\text{NR}_6\text{R}_7$  steht, durch Umsetzung einer Verbindung der Formel III

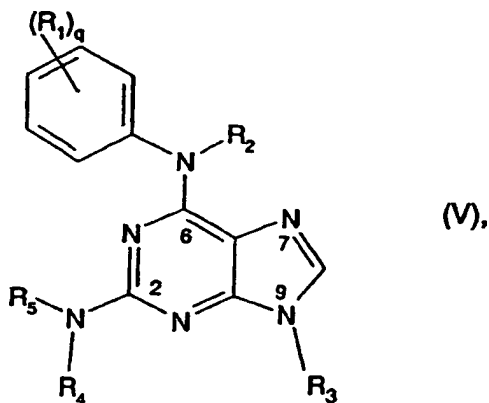


worin Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht,  $R_1$  für  $-\text{SO}_k\text{NR}_6\text{R}_7$  steht und die anderen Substituenten und Symbole wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert sind, wobei die in dieser Verbindung vorkommenden freien funktionellen Gruppen erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt sind, mit einem Amin der Formel IV



worin die Substituenten wie oben für die Verbindung der Formel I definiert sind, in der Verbindung vorkommende freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt sind, oder gemäß dem Prinzip der latenten Funktionalität in einer Form vorliegen, die in diese funktionellen Gruppen umgewandelt werden kann, und Abspaltung der vorhandenen Schutzgruppen und erforderlichenfalls Umwandlung der funktionellen Gruppen in die schließliche Form gemäß Formel I, oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  für N-(Arylniederalkyl)carbamoyl steht, durch Umsetzung einer Verbindung der Formel V



worin  $R_1$  für  $-\text{CO}_2\text{H}$  steht und die anderen Substituenten und Symbole wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert sind, freie funktionelle Gruppen, die in dieser Verbindung vorhanden sind, erforderlichenfalls durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt werden, mit einem Arylniederalkylamin, wahlweise in Gegenwart eines tertiärenamins, von 1-Hydroxybenzotriazol und/oder eines Carbodiimids, wie N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-diethylcarbodiimidhydrochlorid, wobei freie funktionelle Gruppen, die im Arylrest vorhanden sind, erforderlichenfalls durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, und Abspaltung der vorhandenen Schutzgruppen, oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  für einen Rest der Formel  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_l-\text{R}_8$  oder der Formel  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_9$  steht, durch Umsetzung einer Verbindung der Formel V, worin R- für  $-\text{NH}_2$  steht und die anderen Substituenten und Symbole wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert sind, freie funktionelle Gruppen, die in dieser Verbindung vorhanden sind, erforderlichenfalls durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, mit einer Verbindung der Formel VI oder VII

$R_8SO_iY$  (VI)

oder

$R_9COY$  (VII)

worin Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht und

$R_8$  und  $R_9$  wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert sind, freie funktionelle Gruppen, die in  $R_8$  oder  $R_9$  vorhanden sind, erforderlichenfalls durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt werden und Abspaltung der vorhandenen Schutzgruppen, und nach der Ausföhrung von Verfahren a), b) oder c), falls dies zur Herstellung eines Salzes erforderlich ist, Umwandlung einer entstehenden freien Verbindung der Formel I in ein Salz oder erforderlichenfalls zur Herstellung einer freien Verbindung, Umwandlung eines entstehenden Salzes einer Verbindung der Formel I in die freie Verbindung.

**[0084]** Die obigen Verfahren werden im folgenden detaillierter beschrieben:

Eine geeignete Abgangsgruppe Y im Ausgangsmaterial der Formel III ist vorzugsweise Halogen, wie Brom, Iod oder insbesondere Chlor.

**[0085]** Die Endsubstanzen der Formel I können Substituenten enthalten, die auch als Schutzgruppen in Ausgangsmaterialien zur Herstellung von anderen Endsubstanzen der Formel I verwendet werden können. Falls nichts anderes aus dem Zusammenhang hervorgeht, sind "Schutzgruppen" in diesem Text daher nur die leicht entfernbaren Gruppen, die keinen Bestandteil der besonders erwünschten Endsubstanz der Formel I darstellen.

**[0086]** Schutzgruppen, ihre Einführung und ihre Abspaltung sind beispielsweise beschrieben in "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, und in "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl. 4. Ausgabe, Band 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 und in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1981. Es ist für Schutzgruppen charakteristisch, dass sie leicht entfernt werden können, das heißt ohne dass unerwünschte Nebenreaktionen stattfinden, beispielsweise durch Solvolyse, Reduktion oder Photolyse oder auch unter physiologischen Bedingungen.

**[0087]** Der Schutz von freien funktionellen Gruppen im Ausgangsmaterial der Formel III ist in der Regel nicht erforderlich. Erforderlichenfalls können freie Carboxyl- oder Aminogruppen im Rest  $R_1$  oder freie Aminogruppen im Rest  $R_3$  geschützt werden.

**[0088]** Im Ausgangsmaterial der Formel IV können erforderlichenfalls freie Aminogruppen mit Ausnahme der Aminogruppe, die an der Reaktion teilnimmt, oder freie Carboxylgruppen in geschützter Form vorkommen. Der Schutz einiger funktioneller Gruppen, beispielsweise einer zweiten Aminogruppe im Amin der Formel IV, wie im Fall von Ethylendiamin, kann durch die Verwendung desamins der Formel IV in einem großen Überschuß vermieden werden. Funktionelle Gruppen, wie insbesondere Abgangsgruppen, beispielsweise Halogen oder Toluolsulfonat können jedoch gemäß dem Prinzip der latenten Funktionalität auch in einer Form vorkommen, die in eine der funktionellen Gruppen der Formel I umgewandelt werden kann. Daher kann eine geschützte Aminogruppe zuerst durch Abspaltung der Aminoschutzgruppe freigesetzt werden und die freie Aminogruppe kann dann in ein Toluolsulfonat oder Halogen über ein Azid auf eine an sich bekannte Weise umgewandelt werden.

**[0089]** Eine geschützte Aminogruppe kann beispielsweise vorliegen in Form einer leicht abspaltbaren Acylamino-, Arylmethylamino-, veretherten Mercaptoamino- oder 2-Acylniederalk-1-enylaminogruppe.

**[0090]** In einer entsprechenden Acylaminogruppe steht Acyl beispielsweise für den entsprechenden Acylrest einer organischen Carbonsäure mit beispielsweise bis zu 18 Kohlenstoffatomen, insbesondere einer Alkancarbonsäure, die unsubstituiert oder substituiert ist, beispielsweise durch Halogen oder Aryl, oder einer Benzoesäure, die unsubstituiert oder substituiert ist, beispielsweise durch Halogen, Niederalkoxy, oder durch Nitro oder einen Kohlen säurehalbester. Solche Acylgruppen sind beispielsweise Niederalkanoyl, wie Formyl, Acetyl oder Propionyl, Halogenniederalkanoyl, wie 2-Halogenacetyl, insbesondere 2-Chlor-, 2-Brom-, 2-Iod-, 2,2,2-Trifluor- oder 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, das unsubstituiert oder substituiert ist, beispielsweise durch Halogen, Niederalkoxy oder durch Nitro, beispielsweise Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Methoxybenzoyl oder 4-Nitrobenzoyl, oder Niederalkoxycarbonyl, das an der Position 1 des Niederalkylrests verzweigt ist oder an der Position 1 oder 2 geeignet substituiert ist, insbesondere tert-Niederalkylcarbonyl, beispielsweise tert-But-

oxycarbonyl, Arylmethoxycarbonyl mit ein oder zwei Arylresten, die vorzugsweise für Phenyl stehen, das unsubstituiert oder mono- oder polysubstituiert ist, beispielsweise durch Niederalkyl, insbesondere tert-Niederalkyl, wie tert-Butyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Hydroxy, Halogen, beispielsweise Chlor und/oder durch Nitro, wie unsubstituiertes oder substituiertes Benzyloxycarbonyl, beispielsweise 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, unsubstituiertes oder substituiertes Diphenylmethoxycarbonyl, beispielsweise Benzhydroloxycarbonyl oder Di-(4-methoxyphenyl)methoxycarbonyl, Aroylmethoxycarbonyl, worin die Aroylgruppe vorzugsweise Benzoyl ist, das unsubstituiert oder substituiert ist beispielsweise durch Halogen, wie Brom, beispielsweise Phenacyloxycarbonyl, 2-Halogenniederalkoxycarbonyl, beispielsweise 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2-Bromethoxycarbonyl, oder 2-Iodethoxycarbonyl, 2-(trisubstituiertes Silyl)ethoxycarbonyl, worin jeder der Substituenten unabhängig von den anderen ein aliphatischer, aralipatischer, cycloaliphatischer oder aromatischer Kohlenwasserstoffrest ist, der bis zu 15 Kohlenstoffatome aufweist und unsubstituiert oder substituiert ist durch beispielsweise Niederalkyl, Niederalkoxy, Aryl, Halogen oder durch Nitro, wie entsprechend unsubstituiertes oder substituiertes Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Cycloalkyl oder Phenyl, beispielsweise 2-Triniederalkylsilylethoxycarbonyl, wie 2-Triethylsilylethoxycarbonyl oder 2-(Di-n-butylmethylsilyl)ethoxycarbonyl oder 2-Triarylsilylethoxycarbonyl, wie 2-Triphenylsilylethoxycarbonyl.

**[0091]** In einer Arylmethylaminogruppe, die eine Mono-, Di- oder insbesondere Triarylmethylaminogruppe ist, sind die Arylreste insbesondere unsubstituierte oder substituierte Phenylreste. Solche Gruppen sind beispielsweise Benzylamino, Diphenylmethylamino und insbesondere Tritylamino.

**[0092]** Eine veresterte Mercaptogruppe in einer Aminogruppe, die durch einen solchen Rest geschützt ist, ist insbesondere Arylthio oder Arylniederalkylthio, worin Aryl insbesondere Phenyl ist, das unsubstituiert oder substituiert ist, beispielsweise durch Niederalkyl, wie Methyl oder tert-Butyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor und/oder durch Nitro. Eine entsprechende Aminoschutzgruppe ist beispielsweise 4-Nitrophenylthio.

**[0093]** In einem 2-Acylniederalk-1-en-1-ylrest, der als Aminoschutzgruppe verwendet werden kann, steht Acyl beispielsweise für den entsprechenden Rest einer Niederalkancarbonsäure, einer Benzoesäure, die unsubstituiert oder substituiert ist, beispielsweise durch Niederalkyl, wie Methyl oder tert-Butyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor und/oder durch Nitro, oder insbesondere eines Kohlensäurehalbesters, wie einem Carbonsäure-Niederalkylhalbester. Entsprechende Schutzgruppen sind insbesondere 1-Niederalkanoylprop-1-en-2-yl, beispielsweise 1-Acetylprop-1-en-2-yl oder 1-Niederalkoxycarbonylprop-1-en-2-yl, beispielsweise 1-Ethoxycarbonylprop-1-en-2-yl.

**[0094]** Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind die Acylreste der Kohlensäurehalbester, insbesondere tert-Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl, das unsubstituiert oder substituiert ist, beispielsweise wie definiert, beispielsweise 4-Nitrobenzyloxycarbonyl oder Diphenylmethoxycarbonyl oder 2-Halogenniederalkoxycarbonyl, wie 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl und auch ferner Trityl oder Formyl.

**[0095]** Bevorzugte geschützte Carboxylgruppen sind beispielsweise tert-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl oder Diphenylmethoxycarbonyl, die unsubstituiert oder substituiert sind, oder 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl.

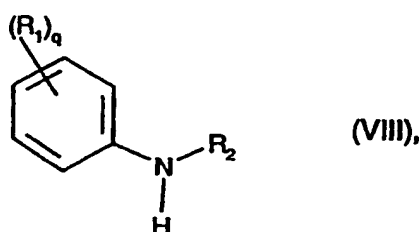
**[0096]** Die Reaktion zwischen dem Derivat der Formel III und dem Aminderivat der Formel IV kann in geeigneten inerten Lösemitteln ausgeführt werden. Wenn dies auf der Grundlage der physikalischen Art desamins der Formel IV möglich ist, wird die Reaktion vorzugsweise ohne einem fremden Lösemittel ausgeführt und das Amin der Formel III wird in einem großen Überschuß verwendet, beispielsweise hundertmal der äquivalenten Menge sowohl des Reagenzes als auch des Lösemittels. In Abhängigkeit der Art der spezifischen Reaktanden, wie insbesondere der genauen Art der Abgangsgruppe Y und der Reaktivität des spezifischenamins der Formel IV wird die Umsetzung zwischen 20°C und 200°C, vorzugsweise zwischen +50°C und +180°C, beispielsweise unter Rückfluß ausgeführt. Falls Y für Chlor steht und das Amin der Formel IV ein cycloaliphatisches Amin ist, wie 2-Amino-4-cyclohexancarboxamid, wird die Reaktion vorzugsweise zwischen +80°C und +170°C ausgeführt, beispielsweise bei einer Badtemperatur von +160°C. Wahlweise wird sie in einem Hochdruckrohr ausgeführt.

**[0097]** Die Schutzgruppen, die kein Bestandteil des gewünschten Edprodukts der Formel I sind, können auf eine an sich bekannte Weise abgespalten werden, beispielsweise durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, Alkoholyse oder Acidolyse oder durch Reduktion, insbesondere Hydrogenolyse oder chemische Reduktion, erforderlichenfalls in Stufen oder gleichzeitig.

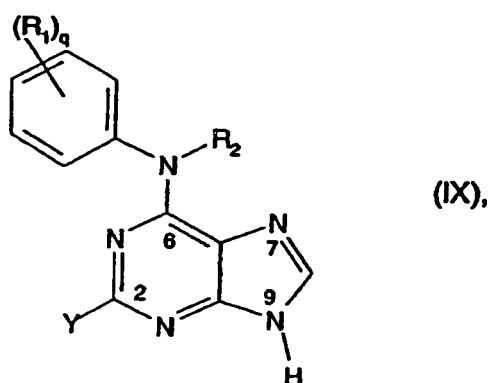
**[0098]** Eine geschützte Aminogruppe wird auf eine an sich bekannte Weise in Abhängigkeit von der Art der Schutzgruppen durch verschiedene Verfahren freigesetzt, aber vorzugsweise durch Solvolyse oder Reduktion.

2-Halogenniederalkoxycarbonylamino (wahlweise nach der Umwandlung einer 2-Bromniederalkoxycarbonylaminoaminogruppe in eine 2-Iodniederalkoxycarbonylaminoaminogruppe), Arylmethoxycarbonylamino oder 4-Nitrobenzyloxycarbonylamino kann beispielsweise durch die Behandlung mit einem geeigneten chemischen Reduktionsmittel gespalten werden, wie Zink in Gegenwart einer geeigneten Carbonsäure, wie wässriger Essigsäure. Arylmethoxycarbonylamino kann auch durch die Behandlung mit einem nukleophilen vorzugsweise salzbildenden Reagenz gespalten werden, wie Natriumthiophenolat, und 4-Nitrobenzyloxycarbonylamino kann ebenfalls durch die Behandlung mit einem Alkalimetaldithionit, beispielsweise Natriumdithionit gespalten werden. Substituiertes oder unsubstituiertes Diphenylmethoxycarbonylamino, tert-Niederalkoxycarbonylamino oder 2-trisubstituiertes Silylethoxycarbonylamino kann durch die Behandlung mit einer geeigneten Säure gespalten werden, wie beispielsweise Ameisensäure oder Trifluoressigsäure, substituiertes oder unsubstituiertes Benzylloxycarbonylamino kann beispielsweise gespalten werden durch Hydrogenolyse, das heißt durch die Behandlung mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Hydrierungskatalysators, wie einem Palladiumkatalysator, und Triarylmethylamino oder Formylamino kann beispielsweise durch die Behandlung mit einer Säure gespalten werden, wie einer Mineralsäure, beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, oder einer organischen Säure, beispielsweise Ameisen-, Essig- oder Trifluoressigsäure gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser, und eine durch eine organische Silylgruppe geschützte Aminogruppe kann beispielsweise durch Hydrolyse oder Alkoholyse freigesetzt werden. Eine Aminogruppe, die durch 2-Halogenacetyl geschützt ist, beispielsweise 2-Chloracetyl, kann durch die Behandlung mit Thioharnstoff in Gegenwart einer Base oder mit einem Thiolatsalz, wie einem Alkalimetallthiolat von Harnstoff und einer anschließenden Solvolyse, wie Alkoholyse oder Hydrolyse des entstehenden Kondensationsprodukts freigesetzt werden. Eine Aminogruppe, die durch 2-substituiertes Silylethoxycarbonyl geschützt ist, kann auch durch die Behandlung mit einem Salz der Fluorwasserstoffsäure unter Bildung von Fluoridanionen in die freie Aminogruppe umgewandelt werden.

**[0099]** Das Ausgangsmaterial der Formel III, worin Y für Chlor steht, erhält man in zwei Stufen wie folgt: In der ersten Stufe wird 2,6-Dichlorpurin, das im Handel erhältlich ist (beispielsweise von Lancaster, Aldrich, oder Fluka) und in Form eines Gemisches der tautomeren Formen 2,6-Dichlor-9H-purin und 2,6-Dichlor-7H-purin vorliegt, mit einem Amin der Formel VIII umgesetzt



worin q und R<sub>2</sub> wie oben definiert sind und R<sub>1</sub> für Wasserstoff -C<sub>2</sub>Me oder -NO<sub>2</sub> steht, um eine Verbindung der Formel IX zu erhalten



worin Y für Chlor steht, R<sub>1</sub> für Wasserstoff -CO<sub>2</sub>Me oder -NO<sub>2</sub> steht und die anderen Substituenten und Symbole wie für die Formel I definiert sind. Die Reaktion wird in einem inerten organischen Lösemittel, wie insbesondere einem Alkanol, beispielsweise Pentanol, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und +150°C, beispielsweise bei einer Badtemperatur von 100°C ausgeführt, wobei ein Überschuß, beispielsweise das Drei- bis Vierfache der äquivalenten Menge des Amins der Formel VIII vorzugsweise verwendet wird.

**[0100]** In der zweiten Stufe wird die Verbindung der Formel IX mit einer Verbindung der Formel X

R<sub>3</sub>-Y

(X)

unter Bildung einer Verbindung der Formel III umgesetzt, worin Y für Chlor steht.

**[0101]** Eine geeignete Abgangsgruppe Y in einem Ausgangsmaterial der Formel X ist vorzugsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder insbesondere Iod.

**[0102]** Das Ausgangsmaterial der Formel III, worin Y für eine andere Abgangsgruppe steht, das heißt unterschiedlich zu Chlor, wird auf analoge Weise erhalten.

**[0103]** Falls  $R_1$  in Formel III, VIII und IX für Wasserstoff steht, wird die Verbindung der Formel III dann zuerst mit  $\text{ClHSO}_3$  unter Bildung einer Verbindung III worin  $R_1$  für  $-\text{SO}_2\text{Cl}$  steht umgewandelt und danach mit einem Amin  $\text{HNR}_6\text{R}_7$  unter Bildung einer Verbindung der Formel III, worin  $R_1$  für  $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$  steht.

**[0104]** Falls  $R_1$  für  $-\text{NO}_2$  in Formel III, VIII und IX steht, wird die Verbindung der Formel III mit Hydrazinmonohydrat in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Raney Nickel, unter Bildung einer Verbindung der Formel III umgesetzt, worin  $R_1$  für Amino steht.

**[0105]** Falls  $R_1$  für  $-\text{CO}_2\text{Me}$  in Formel III, VIII und IX steht, wird die Verbindung der Formel III in Gegenwart eines Erdalkalimetall- oder Alkalimetallhydroxids, wie Lithiumhydroxid, in einer alkanolischen Lösung unter Bildung einer Verbindung der Formel III umgesetzt, worin  $R_1$  für  $-\text{CO}_2\text{H}$  steht.

#### Allgemeine Verfahrensbedingungen

**[0106]** Freie Verbindungen der Formel I, die durch das Verfahren erhalten werden können und salzbildende Eigenschaften aufweisen, können auf eine an sich bekannte Weise in ihre Salze umgewandelt werden, beispielsweise durch Behandlung mit Säuren oder geeigneten Derivaten hiervon, beispielsweise durch die Zugabe der in Frage kommenden Säure zur Verbindung der Formel I, die in einem geeigneten Lösemittel gelöst ist, beispielsweise einem Ether, wie einem cyclischen Ether, insbesondere Dioxan und speziell Tetrahydrofuran. Verbindungen der Formel I mit sauren Gruppen, beispielsweise freien Carboxylgruppen, werden beispielsweise mit einer geeigneten Base, beispielsweise einem Hydroxid, Carbonat oder Bicarbonat für die Salzbildung behandelt.

**[0107]** Isomere Gemische, die gemäß der Erfindung erhalten werden können, können in die einzelnen Isomere auf eine an sich bekannte Weise getrennt werden, beispielsweise können Razemate durch die Bildung von Salzen mit optisch reinen salzbildenden Reagenzien und der Herstellung des so erhaltenen Diastereomergemisches getrennt werden, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation.

**[0108]** Die oben erwähnten Reaktionen können unter Reaktionsbedingungen ausgeführt werden, die an sich bekannt sind, wie in Abwesenheit oder gewöhnlich in Gegenwart von Lösemitteln oder Verdünnungsmitteln, vorzugsweise denen, die gegenüber den Reagenzien inert sind und diese lösen, in Abwesenheit oder Anwesenheit von Katalysatoren, Kondensationsmitteln (beispielsweise Phosphorpentoxid) oder Neutralisierungsmitteln, beispielsweise Basen, insbesondere Stickstoffbasen, wie Triethylaminhydrochlorid, in Abhängigkeit der Art der Reaktion und/oder der Reaktionspartner bei einer verringerten, normalen oder erhöhten Temperatur, beispielsweise im Temperaturbereich von etwa  $-80^\circ\text{C}$  bis etwa  $200^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei etwa  $-20^\circ\text{C}$  bis etwa  $150^\circ\text{C}$ , beispielsweise beim Siedepunkt des verwendeten Lösemittels, unter atmosphärischem Druck oder in einem geschlossenen Gefäß, erforderlichenfalls unter Druck und/oder in einer inerten Atmosphäre, beispielsweise unter einer Stickstoffatmosphäre.

**[0109]** Die Reaktionsbedingungen, die spezifisch in jedem Fall angegeben sind, sind bevorzugt.

**[0110]** Lösemittel und Verdünnungsmittel sind beispielsweise Wasser, Alkohole, beispielsweise Niederalkylhydroxide, wie Methanol, Ethanol, Propanol oder insbesondere Butanol, Diöle, wie Ethylenglycol, Triole, wie Glycerin oder Arylalkohole, wie Phenol, Säureamide, beispielsweise Carbonsäureamide, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), Carbonsäuren, insbesondere Ameisensäure oder Essigsäure, Amide von anorganischen Säuren, wie Hexamethylphosphorsäuretriamid, Ether, beispielsweise cyclische Ether, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan oder acyclische Ether, wie Diethylether oder Ethylenglycoldimethylether, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Halogenniederalkane, beispielsweise Methylchlorid oder Chloroform, Ketone, wie Aceton, Nitrile, wie Acetonitril, Säureanhydride, wie Essigsäureanhydrid, Ester, wie Ethylacetat, Bisalkansulfine, wie Dimethylsulfoxid, Stickstoff enthaltende heterocyclische Verbindungen, wie Pyridin, Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Niederalkane, wie Heptan oder Aromaten, wie Benzol, Toluol oder Xylol(e) oder Gemische dieser Lösemittel, wobei es zur das geeignete

Lösemittel möglich ist, dass es in jedem Fall für die obigen Reaktionen ausgewählt wird.

**[0111]** Es werden die herkömmlichen Verfahren zur Aufarbeitung der erhaltenen Verbindungen der Formel I oder ihrer Salze verwendet, wie beispielsweise Solvolyse von überschüssigen Reagenzien, Umkristallisation, Chromatographie, beispielsweise Verteilungs-, Ionen- oder Gelchromatographie, Verteilung zwischen einer anorganischen und organischen Lösemittelphase, einfache oder mehrfache Extraktionen, insbesondere nach einer Ansäuerung oder Erhöhung der Basizität oder des Salzgehalts, Trocknen über hygroskopischen Salzen, Behandlung, Filtration, Waschung, Auflösung, Eindampfung (erforderlichenfalls in einem Vakuum oder Hochvakuum), Destillation, Kristallisation, beispielsweise von Verbindungen, die in Form eines Öls oder aus der Mutterlauge erhalten werden, wobei es auch möglich ist, das Produkt mit einem Kristall des Endprodukts anzupfropfen, oder eine Kombination von zwei oder mehr der erwähnten Aufarbeitungsschritte, die auch wiederholt verwendet werden können.

**[0112]** Die Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte können in reiner Form verwendet werden, beispielsweise nach einer Aufarbeitung, wie zuletzt erwähnt, in partiell gereinigter Form oder alternativ dazu beispielsweise direkt als Rohprodukt.

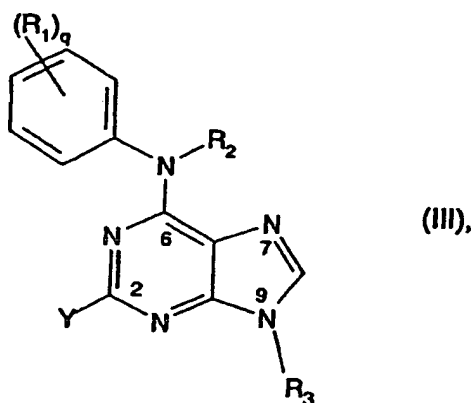
**[0113]** Als Ergebnis der engen Beziehung zwischen den Verbindungen der Formel I in freier Form und den Formen ihrer Salze, sollen die freien Verbindungen und ihre Salze vorher und später so verstanden werden, dass sie auch die entsprechenden Salze oder die freien Verbindungen umfassen, falls die Verbindungen salzbildende Gruppen enthalten.

**[0114]** Die Verbindungen, einschließlich ihrer Salze, können auch in Form von Hydraten erhalten werden oder ihre Kristalle können beispielsweise das zur Kristallisation verwendete Lösemittel enthalten.

**[0115]** Die Ausgangssubstanzen, die zu den neuen Verbindungen der Formel I führen, die oben als besonders wertvoll beschrieben wurden, werden im Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet.

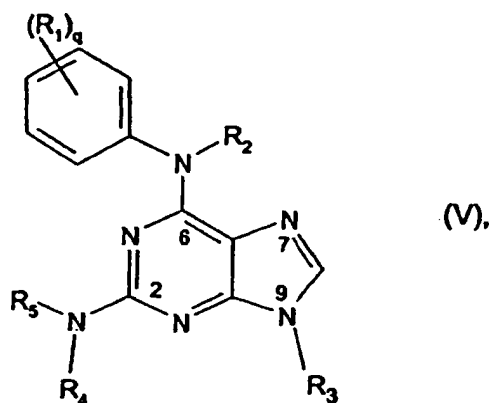
**[0116]** Die Erfindung betrifft auch die Ausführungsformen des Verfahrens, worin eine Verbindung, die an jeder Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhalten werden kann, als Ausgangsverbindung verwendet wird und die fehlenden Verfahrensschritte ausgeführt werden oder worin die Ausgangsverbindung unter den Reaktionsbedingungen gebildet wird oder in Form eines Derivats verwendet wird, beispielsweise als Salz hiervon.

**[0117]** Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel III



worin Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht,  $R_1$  für  $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$  steht und die anderen Substituenten und Symbole wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert sind, wobei vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden, die als Ausgangsmaterial zur Herstellung der Verbindungen der Formel I verwendet werden können.

**[0118]** Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel V



worin  $R_1$  für  $\text{CO}_2\text{H}$  steht und die anderen Substituenten und Symbole wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert sind, wobei hierin vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden, als Ausgangsmaterialien zur Herstellung der Verbindungen der Formel I

**[0119]** Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, die in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers verwendet werden können und ein Verfahren zur Herstellung hiervon (insbesondere als Zusammensetzungen für die Tumorbehandlung).

**[0120]** Die Verbindungen der Formel I können in einem Verfahren zur Behandlung von Warmblütern verwendet werden, die an einer proliferativen Erkrankung, speziell einer Tumorerkrankung und insbesondere an einer Erkrankung leiden, die auf eine Hemmung von  $\text{p34}^{\text{cdc}2}/\text{Cyclin B}^{\text{cdc}13}$  ansprechen, wobei das Verfahren die Verabreichung einer Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon an behandlungsbedürftige Warmblüter umfasst, die zu Hemmung von Tumoren wirksam ist. Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Verwendung bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers. In Abhängigkeit der Spezies, des Alters, des individuellen Zustands, der Verabreichungsart und dem bestimmten klinischen Bild werden wirksame Dosen, beispielsweise Tagesdosen von etwa 0,1 bis etwa 5 g, vorzugsweise etwa 0,5 g bis etwa 2 g einer erfindungsgemäßen Verbindung an einen Warmblüter mit etwa 70 kg Körpergewicht verabreicht.

**[0121]** Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine wirksame Menge, speziell eine Menge, die bei der Prophylaxe oder Behandlung von einer der oben erwähnten Störungen wirksam ist, des Wirkstoffs zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern enthalten, die für eine topische, enterale, beispielsweise orale oder rektale oder parenterale Verabreichung geeignet sind und die anorganisch oder organisch, fest oder flüssig sein können. Es werden zur oralen Verabreichung speziell Tabletten oder Gelatinekapseln verwendet, die den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln enthalten, beispielsweise Lactose, Dextrose, Saccharose, Mannit, Sorbit, Cellulose und/oder Glycerin und/oder Gleitmittel, beispielsweise Siliciumdioxid, Talkum, Stearinsäure und Salze hiervon, wie Magnesiumstearat oder Calciumstearat und/oder Polyethylenglycol. Die Tabletten können auch Bindemittel enthalten, beispielsweise Magnesiumaluminiumsilicat, Stärkearten, wie Mais-, Weizen- oder Reisstärke, Gelatine, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und falls erwünscht Zerfallshilfsstoffe, beispielsweise Stärkearten, Agar, Alginsäure oder ein Salz hiervon, wie Natriumalginat und/oder sprudelnde Gemische oder Adsorbentien, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Süßstoffe. Es ist auch möglich, die pharmakologisch wirksamen Verbindungen der Erfindung in Form von parenteral verabreichbaren Zusammensetzungen oder in Form von Infusionslösungen zu verwenden. Solche Lösungen sind vorzugsweise isotonische wässrige Lösungen oder Suspensionen, die vor der Verwendung zubereitet werden, beispielsweise im Fall von lyophilisierten Zusammensetzungen, die den Wirkstoff alleine oder zusammen mit einem Träger enthalten, wie Mannit. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können sterilisiert werden und/oder können Hilfsstoffe enthalten, beispielsweise Konservierungsstoffe, Stabilisatoren, Netzmittel und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Drucks und/oder Puffer. Die vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzungen, die erforderlichenfalls andere pharmakologisch wirksame Substanzen, wie Antibiotika enthalten, werden auf an sich bekannte Weise hergestellt, beispielsweise durch herkömmliche Misch-, Granulier-, Konfektionier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren und enthalten etwa 1% bis 100%, speziell etwa 1% bis etwa 20% Wirkstoff(e).

**[0122]** Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne den Schutzbereich hiervon zu beschränken.

**[0123]** Die verwendeten Kurznamen und Abkürzungen haben die folgenden Bedeutungen:

**[0124]** Abkürzungen:

abs. absolut (wasserfrei)

APCI-MS: Massenspektrum mit chemischer Ionisierung bei atmosphärischen Druck

Kochsalzlösung gesättigte Natriumchloridlösung

Zers. Zersetzung

Diglyme Diethylenglycoldimethylether

DMF Dimethylformamid

DMSO Dimethylsulfoxid

EDC N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-diethylcarbodiimidhydrochlorid

ESI-MS Elektrosprayionisationsmassenspektrum

EtOAc Ethylacetat

h Stunde(n)

HOBT 1-Hydroxybenzotriazol

HPLC Hochdruckflüssigchromatographie

HV Hochvakuum

min Minute(n)

Smp. Schmelzpunkt

Me Methyl

MS Massenspektroskopie

RT Raumtemperatur

ges. gesättigt

TLC-Rf: Rf Wert gemäß der Dünnschichtchromatographie

$t_{ret}$  Retentionszeit

**[0125]** Abkürzungen für die NMR Spektren

b breit

d Duplett

J Kupplungskonstante

m Multiplett

q Quartett

s Singulett

t Triplett

ppm Teile pro Million

TMS Tetramethylsilan

#### Beispiel 1

**[0126]** Es werden 0,7 mmol an 6-(4-Butylaminosulfonylphenylamino)-2-chlor-9-ethyl-9H-purin mit 1 ml Diglyme und 250 mg an cis-2-Amino-cyclohexancarboxamid (1,7 mmol) in einem Hochdruckröhrchen gemischt. Der Kolben wird mit Argon gespült und bei 160°C unter magnetischem Rühren für 18 Stunden gehalten. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das rohe Gemisch mit Methanol verdünnt und die Lösemittel werden unter Hochvakuum entfernt. Der entstehende Feststoff wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit Wasser (2 × 25 ml) und mit 25 ml gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und konzentriert. Nach der Reinigung durch Chromatographie (Silicagel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 95/5) wird das gewünschte Produkt cis-2-[6-(4-Butylaminosulfonylphenylamino)-9-ethyl-9Hpurin-2-yl-amino]-cyclohexancarbonsäureamid (32% Ausbeute) als kristallines Pulver erhalten.  $R_f = 0,43$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9/1) + 1%  $\text{NH}_3$ ). Smp. 220°C. ESI-MS: 515 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Stufe 1.1

**[0127]** Zu einer Lösung aus 2,6-Dichlorpurin (20 g, 106 mmol) in 400 ml Ethanol werden 36,5 mit Anilin (400 mmol) gegeben und die entstehende Lösung wird bei 50°C unter magnetischem Rühren für 12 Stunden gehalten. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch filtriert, mit 2 × 50 ml Ethanol gewaschen und bei 50°C unter Hochvakuum unter Bildung von 2-Chlor-6-(phenyl-amino)purin als gelbes Pulver (25,5 g, 104 mmol) mit 98 % Ausbeute getrocknet.  $R_f = 0,57$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95/5)). Smp. Zersetzung > 290°C. ESI-MS: 246 (M + H)<sup>+</sup>:

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO, 200 MHz, TMS): 7,1 ppm (t, 1H,  $J = 8$  Hz,  $H_6$ ), 7,35 ppm (t, 2H,  $J = 8$  Hz,  $H_5$ ), 7,8 ppm (d, 2H,  $J = 8$  Hz,  $H_4$ ), 8,3 ppm (s, 1H,  $H_2$ ), 10,1 ppm (s, 1H,  $H_3$ ).

## Stufe 1.2

**[0128]** Ein 1 Liter fassender Kolben wird mit 25,5 g an 2-Chlor-6-(phenylamino)purin (104 mmol), 16,7 g  $K_2CO_3$  (121 mmol) und 500 ml DMF befüllt. Das Gemisch wird für eine Stunde unter Lösen des  $K_2CO_3$  gerührt, wonach eine Zugabe von Ethyliodid (16,1 ml, 200 mmol) erfolgt. Der Kolben wird bei RT für 2 Stunden unter Argon gerührt. Während der Vervollständigung wird das Lösemittel durch Eindampfung unter verringertem Druck entfernt und das verbleibende Pulver wird mit 150 ml Ethylacetat extrahiert und mit Wasser (3 × 30 ml) und mit 30 ml gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit Ethylacetat (2 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ( $MgSO_4$ ), filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird mit 100 ml Diethylether unter Bildung eines rohen gelben Pulvers gerührt, das filtriert und bei 50°C unter Hochvakuum getrocknet wird. Es werden 23,08 g (84 mmol, 81 % Ausbeute) an 2-Chlor-9-ethyl-6-(phenylamino)-9H-purin als weißes kristallines Pulver erhalten.  $R_f = 0,65$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$  (95/5)). Smp. 158°C. ESI-MS: 274 (M + H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO, 200 MHz, TMS): 1,4 ppm (t, 3H,  $J_1 = 7$  Hz,  $H_1$ ), 4,2 ppm (q, 2H,  $J_1 = 7$  Hz,  $H_2$ ), 7,1 ppm (t, 1H,  $J_2 = 8$  Hz,  $H_7$ ), 7,4 ppm (t, 2H,  $J_2 = 8$  Hz,  $H_6$ ), 7,85 ppm (d, 2H,  $J_2 = 8$  Hz,  $H_5$ ), 8,3 ppm (s, 1H,  $H_3$ ), 10,3 ppm (s, 1H,  $H_4$ ).

## Stufe 1.3

**[0129]** Ein Dreihalsrundbodenkolben mit 250 ml, der mit einer Waschflasche (NaOH) und einem Magnetrührer ausgestattet ist, wird mit 32,2 ml an 98% Chlorschwefelsäure (483 mmol) befüllt und auf 0°C gekühlt. Es werden 22 g an 2-Chlor-9-ethyl-6-(phenylamino)-9H-purin (80 mmol) langsam zugegeben. Das Gemisch wird bei RT für 2 Stunden und bei 60°C für 1 Stunde gerührt. Das rohe Gemisch wird dann tropfenweise in ein auf 0°C gekühltes Wasserbad gegossen, filtriert und bei 50°C unter Hochvakuum getrocknet. Es werden 26,67 g (89% Ausbeute) an 2-Chlor-6-(4-chlorsulfonylphenylamino)-9-ethyl-9H-purin als weißes kristallines Pulver erhalten.  $R_f = 0,52$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$  (95/5)). Smp. Zersetzung 220°C. ESI-MS: 372 (M + H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO, 200 MHz, TMS): 1,4 ppm (t, 3H,  $J_1 = 7$  Hz,  $H_1$ ), 4,2 ppm (q, 2H,  $J_1 = 7$  Hz,  $H_2$ ), 7,55 (d, 2H,  $J_2 = 9$  Hz,  $H_5$ ), 7,75 ppm (d, 2H,  $J_2 = 9$  Hz,  $H_6$ ), 8,55 ppm (s, 1H,  $H_3$ ), 10,5 ppm (s, 1H,  $H_4$ ).

## Stufe 1.4

**[0130]** Zu einer Lösung aus 2-Chlor-6-(4-chlorsulfonylphenylamino)-9-ethyl-9H-purin (745 mg, 2 mmol) in 50 ml  $CH_2Cl_2$  werden 8 mmol Butylamin gegeben und die entstehende Lösung wird bei Raumtemperatur unter magnetischem Rühren für 50 Stunden gehalten. Während der Vervollständigung der Reaktion wird das rohe Gemisch mit Wasser (2 × 30 ml) und mit 30 ml gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit  $CH_2Cl_2$  (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ( $MgSO_4$ ), filtriert, konzentriert und bei 50°C unter Hochvakuum unter Bildung von 6-(4-N-Butylaminosulfonylphenylamino)-2-chlor-9-ethyl-9H-purin (626 mg, 77% Ausbeute) als kristallines Pulver getrocknet.  $R_f = 0,50$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$  (95/5)). Smp. 218°C. ESI-MS: 409 (M + H)<sup>+</sup>.

## Beispiele 2 bis 71

**[0131]** Analog zu Beispiel 1 werden die Beispiele 2 bis 71 erhalten.

Bsp. Nr.	Verbindung	Smp. [°C]	R <sub>f</sub>	HPLC t <sub>Ret</sub> (min)	APCI [M+1] <sup>+</sup>
1	<i>cis</i> -2-[6-(4-Butyl-aminosulfonyl-phenylamino)-9-ethyl-9 <i>H</i> -purin-2-yl-amino]-cyclohexancarbonsäureamid	220	0,43 <sup>a)</sup>	11,31 <sup>d)</sup>	515
2	<i>cis</i> -2-[9-Ethyl-6-[4-(3-methylbutyl)-aminosulfonyl-phenylamino]-9 <i>H</i> -purin-2-yl-amino]-cyclohexancarbonsäureamid	239	0,31 <sup>b)</sup>	9,58 <sup>d)</sup>	529
3	<i>cis</i> -2-[9-Ethyl-6-(4-isobutyl-aminosulfonyl-phenylamino)-9 <i>H</i> -purin-2-yl-amino]-cyclohexancarbonsäureamid	258	0,40 <sup>b)</sup>	11,32 <sup>d)</sup>	515
4	<i>cis</i> -2-[9-Ethyl-6-[4-(4-phenyl-piperazin-1-yl-sulfonyl)-phenylamino]-9 <i>H</i> -purin-2-yl-amino]-cyclohexancarbonsäureamid	192	0,40 <sup>b)</sup>		604
5	4-[2-( <i>trans</i> -4-Amino-cyclohexylamino)-9-ethyl-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -(3-methyl-butyl)-sulfonamid	150	0,30 <sup>a)</sup>	10,08 <sup>d)</sup>	501
6	4-[2-( <i>trans</i> -4-Amino-cyclohexylamino)-9-ethyl-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -butyl-sulfonamid	116	0,18 <sup>a)</sup>	9,66 <sup>d)</sup>	487
7	4-[2-( <i>trans</i> -4-Amino-cyclohexylamino)-9-ethyl-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -isobutyl-sulfonamid	132	0,25 <sup>b)</sup>	9,65 <sup>d)</sup>	487
8	4-[2-( <i>trans</i> -4-Amino-cyclohexylamino)-9-ethyl-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -cyclohexyl-sulfonamid	173	0,07 <sup>c)</sup>	8,56 <sup>d)</sup>	513
9	<i>cis</i> -2-[6-(4-Cyclohexyl-aminosulfonyl-phenylamino)-9-ethyl-9 <i>H</i> -purin-2-yl-amino]-cyclohexancarbonsäureamid	270	0,20 <sup>c)</sup>	12,18 <sup>d)</sup>	541

10	<i>N</i> -2-( <i>trans</i> -4-Amino-cyclohexyl)-9-ethyl- <i>N</i> -6-[4-(piperidin -1-sulfonyl)-phenyl]-9 <i>H</i> -purine-2,6-diamin	138	0,05 <sup>c)</sup>	8,16 <sup>d)</sup>	499
11	<i>cis</i> -2-{9-Ethyl-6-[4-(piperidin -1-sulfonyl)-phenyl amino]-9 <i>H</i> -purin-2-yl-amino}-cyclohexancarbonsäureamid		0,38 <sup>b)</sup>	10,35 <sup>d)</sup>	527
12	<i>cis</i> -2-{6-[4-( <i>N</i> -Butyl- <i>N</i> -methyl-amino-sulfonyl)-phenylamino]-9-ethyl-9 <i>H</i> -purin-2-yl-amino}-cyclohexancarbonsäureamid	124	0,20 <sup>c)</sup>	11,00 <sup>d)</sup>	529
13	4-[2-( <i>trans</i> -4-Amino-cyclohexylamino)-9-ethyl-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -butyl- <i>N</i> -methyl-sulfonamid	154	0,06 <sup>c)</sup>	10,48 <sup>d)</sup>	501
14	<i>cis</i> -2-{9-Ethyl-6-[4-( <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -phenyl-aminosulfonyl)-phenylamino]-9 <i>H</i> -purin-2-yl-amino}-cyclohexancarbonsäureamid		0,47 <sup>b)</sup>	10,74 <sup>d)</sup>	549
15	4-[2-( <i>trans</i> -4-Amino-cyclohexylamino)-9-ethyl-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -phenyl-sulfonamid	144	0,44 <sup>c)</sup>	8,95 <sup>d)</sup>	521
16	<i>N</i> -2-( <i>trans</i> -4-Amino-cyclohexyl)-9-ethyl- <i>N</i> -6-[4-(4-phenyl-piperazin -1-sulfonyl)-phenyl]-9 <i>H</i> -purine-2,6-diamin		0,16 <sup>a)</sup>	7,98 <sup>d)</sup>	576
17	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -isobutyl- <i>N</i> -methyl-sulfonamid			5,78 <sup>e)</sup>	502
18	<i>trans</i> -4-(9-Ethyl-6-[4-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin -1-sulfonyl]-phenylamino]-9 <i>H</i> -purin-2-yl-amino)-cyclohexanol			4,98 <sup>e)</sup>	595

19	<i>trans</i> -4-(9-Ethyl-6-[4-[4-(3-trifluor-methyl-phenyl)-piperazin -1-sulfonyl]-phenylamino]-9 <i>H</i> -purin-2-yl-amino)-cyclohexanol			5,69 <sup>e)</sup>	645
20	<i>trans</i> -4-(9-Ethyl-6-[4-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin -1-sulfonyl]-phenylamino]-9 <i>H</i> -purin-2-yl-amino)-cyclohexanol			4,43 <sup>e)</sup>	607
21	<i>N</i> -Cyclohexyl-[4-[9-ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl]- <i>N</i> -methyl-sulfonamid			4,93 <sup>e)</sup>	528
22	<i>trans</i> -4-(9-Ethyl-6-[4-(pyrrolidin -1-sulfonyl)-phenylamino]-9 <i>H</i> -purin-2-yl-amino)-cyclohexanol			3,88 <sup>e)</sup>	486
23	<i>trans</i> -4-[6-[4-(Azepan -1-sulfonyl)-phenylamino]-9-ethyl-9 <i>H</i> -purin-2-yl-amino)-cyclohexanol			4,60 <sup>e)</sup>	514
24	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -(4-methoxy-phenyl)- <i>N</i> -methyl-sulfonamid			4,61 <sup>e)</sup>	552
25	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -(2-pyridin-2-yl-ethyl)-sulfonamid			5,21 <sup>h)</sup>	537
26	<i>trans</i> -4-[6-[4-(4-Benzyl-piperazin -1-sulfonyl)-phenylamino]-9-ethyl-9 <i>H</i> -purin-2-yl-amino)-cyclohexanol			6,54 <sup>h)</sup>	591
27	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl)-sulfonamid			5,71 <sup>h)</sup>	530
28	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -naphthalin-1-yl-methyl-sulfonamid			9,05 <sup>h)</sup>	572

29	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -heptyl- <i>N</i> -methyl-sulfonamid			10,97 <sup>h)</sup>	544
30	<i>N</i> -(3,3-Diphenyl-propyl)-4-[9-ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl-sulfonamid			9,87 <sup>h)</sup>	626
31	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -(1-methyl-3-phenyl-propyl)-sulfonamid			9,06 <sup>h)</sup>	564
32	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -(3-methyl-butyl)-sulfonamid	200,0 202,0	4,66		502.2
33	<i>trans</i> -4-{9-Ethyl-6-[4-(piperidin -1-sulfonyl)-phenylamino]-9 <i>H</i> -purin-2-yl-amino}-cyclohexanol	222,0 223,0	4,35	8,27 <sup>h)</sup>	500
34	<i>N</i> -(3-Chloro-benzyl)-4-[9-ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl-sulfonamid			8,60 <sup>h)</sup>	556
35	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -(3-imidazol-1-yl-phenyl)-sulfonamid			5,80 <sup>h)</sup>	574
36	<i>N</i> -(3,4-Dimethoxy-phenyl)-4-[9-ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl-sulfonamid			7,22 <sup>h)</sup>	568
37	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-sulfonamid			8,42 <sup>h)</sup>	540
38	<i>N</i> -(3,5-Dimethoxy-phenyl)-4-[9-ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-phenyl-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl-sulfonamid			8,03 <sup>h)</sup>	568

39	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -phenyl-sulfonamid.	194,0: 195,0		8,69 <sup>h)</sup>	522
40	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -(5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthyl)-sulfonamid			5,29 <sup>o)</sup>	562
41	<i>N</i> -Benzyl-4-[9-ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -phenyl-sulfonamid			5,74 <sup>o)</sup>	598
42	4-[4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl-sulfonylamino]-benzoesäure-propyl ester			8,30 <sup>h)</sup>	594
43	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -(4-morpholin-4-yl-phenyl)-sulfonamid			6,55 <sup>h)</sup>	593
44	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -chinolin-3-yl-sulfonamid			6,94 <sup>h)</sup>	559
45	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -(4-phenoxy-phenyl)-sulfonamid.			5,48 <sup>o)</sup>	600
46	<i>N</i> -(2,4-Dimethyl-phenyl)-4-[9-ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl-sulfonamid			8,62 <sup>h)</sup>	536
47	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -m-tolyl-sulfonamid			8,23 <sup>h)</sup>	522
48	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -o-tolyl-sulfonamid			8,13 <sup>h)</sup>	522

49	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -(3-trifluor methyl-phenyl)-sulfonamid			8,96 <sup>h)</sup>	576
50	<i>N</i> -(3,4-Dichlor -phenyl)-4-[9-ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl-sulfonamid			5,41 <sup>o)</sup>	576
51	<i>N</i> -(3-Chlor -phenyl)-4-[9-ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl-sulfonamid			4,95 <sup>o)</sup>	542
52	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -phenyl-sulfonamid			4,47 <sup>o)</sup>	508
53	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -propyl-sulfonamid			7,15 <sup>h)</sup>	474
54	<i>N</i> -Butyl-4-[9-ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -methyl-sulfonamid	234,0: 237,0		8,89 <sup>o)</sup>	502
55	<i>trans</i> -4-{9-Ethyl-6-[4-(4-phenyl-piperazin -1-sulfonyl)-phenylamino]-9 <i>H</i> -purin-2-yl-amino}-cyclohexanol	255,0: 256,0		4,98 <sup>o)</sup>	577,2
56	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -3-pyridylmethyl-sulfonamid			5,13 <sup>h)</sup>	523
57	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -2-furanylmethyl-sulfonamid			7,24 <sup>h)</sup>	512
58	<i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -ethyl-4-[9-ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl-sulfonamid			9,42 <sup>h)</sup>	550
59	<i>N</i> -Cyclohexyl-4-[9-ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl-sulfonamid	250,0: 251,0		4.67 <sup>o)</sup>	514,2

60	<i>N</i> -Cyclopropyl-4-[9-ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl-sulfonamid			6,72 <sup>1)</sup>	472
61	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -(3-hydroxy-propyl)-sulfonamid			5,43 <sup>1)</sup>	490
62	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -isobutyl-sulfonamid	200,0: 201,0		4,39 <sup>9)</sup>	488.2
63	<i>N,N</i> -Dibutyl-4-[9-ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl-sulfonamid			10,53 <sup>1)</sup>	544
64	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -octyl-sulfonamid			10,44 <sup>1)</sup>	544
65	<i>trans</i> -4-[9-Ethyl-6-[4-(morpholin-4-sulfonyl)-phenyl-amino]-9 <i>H</i> -purin-2-yl-amino]-cyclohexanol	205: 207		5,42 <sup>9)</sup>	502
66	<i>trans</i> -4-[9-Ethyl-6-[4-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl-amino]-9 <i>H</i> -purin-2-yl-amino]-cyclohexanol	177: 180		4,7 <sup>9)</sup>	515
67	<i>N</i> -Butyl-4-[9-ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl-sulfonamid	190: 191		4,42 <sup>9)</sup>	488
68	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -isopropyl-sulfonamid	224: 226		5,52 <sup>9)</sup>	474
69	<i>N</i> -Benzyl-4-[9-ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl-sulfonamid	191: 193		6,11 <sup>9)</sup>	522
70	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N</i> -methyl-sulfonamid	233: 235		4,96 <sup>9)</sup>	446
71	4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl- <i>N,N</i> -dimethyl-sulfonamid	264: 266		5,41 <sup>9)</sup>	460

## Legende

**[0132]** a) Eluent: (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9/1) + 1% NH<sub>3</sub>)

**[0133]** b) Eluent: (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95/5) + 1% NH<sub>3</sub>)

**[0134]** c) Eluent: (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9/1))

**[0135]** d) HPLC-System: Kontron 322 System, Druck: 130 bar (T = 0 min), Flussrate: 1 ml/min Eluenten: B: Acetonitril (+ 0,1% Trifluoressigsäure), A: Wasser (+ 0,1% Trifluoressigsäure) Gradient: 20–100% Acetonitril in 13 min + 5 min 100% Acetonitril

**[0136]** e) HPLC-System: HP 1100, Säule: Nucleosil 100-3 C18HD (Länge 12,5 cm/Durchmesser 4,6 mm), Flussrate 1 ml/min, Detektion bei 215 nm, Ofentemperatur 30°C.  
Gradient: Acetonitril-Wasser (incl. 0,1% Trifluoressigsäure für beide) 20 → 100% Acetonitril in 7 min + 3 min 100% Acetonitril

**[0137]** f) HPLC System: HP 1100, Säule: Nucleosil 100-5 C18 (Länge 25 cm | Durchmesser 4,6 mm), Flussrate 1 ml/min, Detektion bei 215 nm, Ofentemperatur 30°C.  
Gradient: Acetonitril-Wasser (incl. 0,1% Trifluoressigsäure für beide) 20 → 100% Acetonitril in 13 ml + 5 min 100% Acetonitril

**[0138]** g) HPLC-System: Spectra Physics, Säule: Nucleosil 100-5 C18, Detektion bei 214 nm, Ofentemperatur Raumtemperatur  
Gradient: Acetonitril-Wasser (incl. 0,1% Trifluoressigsäure für beide) 2 → 100% Acetonitril in 13 min + 5 min 100% Acetonitril

## Beispiel 72

**[0139]** Ein 250 ml Kolben wird mit 5,4 g (13,6 mmol) an 3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]benzoesäure, 110 ml DMF, 5,26 g (27,4 mmol) EDC, 3,71 g (27,4 mmol) HOBt und 9,54 ml (68,4 mmol) Triethylamin befüllt. Nach 40 min Rühren bei RT werden 2,22 ml (20,34 mmol) Benzylamin zugegeben und die Suspension wird für weitere 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Vervollständigung wird das Reaktionsgemisch zwischen Wasser (800 ml) und Ethylacetat (300 ml) aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (zweifach) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser, gesättigter NaHCO<sub>3</sub> Lösung und Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert. Nach der Reinigung durch Chromatographie (Silicagel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 95/5) wird das gewünschte Produkt N-Benzyl-3-[9-ethyl-2-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]benzamid (6,0 g, 91% Ausbeute) als kristallines Pulver erhalten. R<sub>f</sub> = 0,43 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9/1)). Smp. 215°C. ESI-MS: 486,2 (M + H)<sup>+</sup>.

## Stufe 1.1

**[0140]** Zu einer Lösung aus 2,6-Dicilorpurin (17 g, 90 mmol) in 300 ml 1-Pentanol werden 37,8 g (250 mmol) Methyl-3-aminobenzoat gegeben und für 8 Stunden bei 75°C gerührt. Nach dem Kühlen auf RT werden 200 ml Isopropanol zugegeben und das Gemisch wird für 1 h gerührt. Nach der Filtration wird der Niederschlag in MeOH/H<sub>2</sub>O aufgenommen und mit NaHCO<sub>3</sub> bis pH > 8 behandelt. Nach der Filtration wird das Produkt mit H<sub>2</sub>O und MeOH gewaschen und unter Bildung von 25,4 g (93% Ausbeute) an 3-(2-Chlor-9H-purin-6-yl-amino)benzoesäuremethylester getrocknet. R<sub>f</sub> = 0,5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9/1)). Smp. 242°C. ESI-MS: 304 (M + H)<sup>+</sup>.

## Stufe 1.2

**[0141]** Ein 750 ml Kolben wird mit 25,4 g (83,5 mmol) an 3-(2-Chlor-9H-purin-6-yl-amino)-benzoesäuremethylester, 12,95 g (93,7 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 360 ml DMF befüllt. Das Gemisch wird bei RT für 30 min gerührt und dann werden 35,8 ml (443 mmol) Ethyliodid unter leichtem Kühlen zugegeben. Nach der Vervollständigung wird das Gemisch in Wasser/EtOAc (1,2 l jeweils) gegossen. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (zweifach) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und konzentriert. Nach der Reinigung durch Chromatographie (Silicagel, EtOAc) wird das gewünschte Produkt 3-(2-Chlor-9-ethyl-9H-purin-6-yl-amino)benzoesäuremethylester (19,1 g, 69% Ausbeute) erhalten. R<sub>f</sub> = 0,25 (EtOAc). Smp. 148°C. ESI-MS: 332 (M + H)<sup>+</sup>.

## Stufe 1.3

**[0142]** Es werden 18,9 g (57 mmol) an 3-(2-Chlor-9-ethyl-9H-purin-6-yl-amino)benzoesäuremethylester und 32,8 g (280 mmol) trans-4-Hydroxycyclohexylamin in 200 ml Diglyme suspendiert und bei 155°C unter magnetischem Rühren für 44 Stunden gehalten. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch in Wasser/EtOAc (0,5/1,5 l jeweils) gegossen. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und konzentriert. Nach der Reinigung durch Chromatographie (Silicagel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 9/1) wird das gewünschte Produkt 3-(9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]benzoesäuremethylester erhalten.  $R_f = 0,44$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 9/1). Smp. 184°C. ESI-MS: 411 (M + H)<sup>+</sup>.

## Stufe 1.4

**[0143]** Es werden 15,8 g (38,5 mmol) an 3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]benzoesäuremethylester in 400 ml MeOH, 77 ml mit  $\text{H}_2\text{O}$  und 77 ml mit LiOH Lösung (1 M) suspendiert und für 75 min bei 80°C gerührt. Nach der Vervollständigung wird MeOH unter verringertem Druck entfernt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (zweifach) gewaschen. Die wässrige Phase wird dann langsam mit 1 N HCl Lösung bis pH 4–4,5 behandelt. Der Niederschlag wird abfiltriert und unter Bildung von 13,2 g (87% Ausbeute) der 3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]benzoesäure bis zu neutralem pH gewaschen.  $R_f = 0,34$  ( $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{COOH}$  85/13/1,5/0,5). Smp. 317°C. ESI-MS: 397 (M + H)<sup>+</sup>.

## Beispiel 73

**[0144]** Analog zu Beispiel 72 wird 3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]-N-(4-fluorbenzyl)benzamid als weisse Kristalle (69% Ausbeute) aus 250 mg (0,63 mmol) an 3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]benzoesäure, 5 ml DMF, 145 mg (0,75 mmol) EDC, 115 mg (0,75 mmol) HOBt und 87 mg (0,69 mmol) an 4-Fluorbenzylamin bei RT, gefolgt von einer Reinigung durch Chromatographie erhalten. Smp. 165–167°C. ESI-MS: 504,2 (M + H)<sup>+</sup>.  $t_{\text{Ret}}$  (HPLC) 4,31 min (Verfahren e).

## Beispiel 74

**[0145]** Analog zu Beispiel 72 wird 3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]-N-(4-methylbenzyl)benzamid als weiße Kristalle (70% Ausbeute) aus 250 mg (0,63 mmol) an 3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]benzoesäure, 5 ml DMF, 145 mg (0,75 mmol) EDC, 115 mg (0,75 mmol) HOBt und 84 mg (0,69 mmol) an 4-Methylbenzylamin bei RT, gefolgt von einer Reinigung durch Chromatographie erhalten. Smp. 130–134°C. ESI-MS: 500,3 (M + H)<sup>+</sup>.  $t_{\text{Ret}}$  (HPLC) 4,50 min (Verfahren e).

## Beispiel 75

**[0146]** Analog zu Beispiel 72 wird 3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]-N-(4-methoxybenzyl)benzamid als weiße Kristalle (43% Ausbeute) aus 250 mg (0,63 mmol) an 3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]benzoesäure, 5 ml DMF, 145 mg (0,75 mmol) EDC, 115 mg (0,75 mmol) HOBt und 95 mg (0,69 mmol) an 4-Methoxybenzylamin bei RT, gefolgt von einer Reinigung durch Chromatographie erhalten. Smp. 157–158°C. ESI-MS: 516,2 (M + H)<sup>+</sup>.  $t_{\text{Ret}}$  (HPLC) 4,18 min (Verfahren e).

## Beispiel 76

**[0147]** Analog zu Beispiel 72 wird 3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]-N-(4-trifluormethylbenzyl)benzamid als weiße Kristalle (64% Ausbeute) aus 250 mg (0,63 mmol) an 3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]benzoesäure, 5 ml DMF, 145 mg (0,75 mmol) EDC, 115 mg (0,75 mmol) HOBt und 95 mg (0,69 mmol) an 4-Trifluormethylbenzylamin bei RT, gefolgt von einer Reinigung durch Chromatographie erhalten. Smp. 129–137°C. ESI-MS: 554,2 (M + H)<sup>+</sup>.  $t_{\text{Ret}}$  (HPLC) 4,88 min (Verfahren e).

## Beispiel 77

**[0148]** trans-4-[6-(4-Aminophenylamino)-9-ethyl-9H-purin-2-yl-amino]cyclohexanol (100 mg, 0,272 mmol)

wird in 1 ml Dichlormethan suspendiert und mit 22 µl (0,272 mmol) Methansulfonylchlorid behandelt. Das Reaktionsgemisch wird bei RT für 48 h gerührt. Das rohe Produkt wird durch Filtration gewonnen und durch Chromatographie auf Silicagel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95 : 5) gereinigt. Es wird N-[4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]phenyl]methansulfonamid als amorphes Material, 43 mg (36%) erhalten. MS [M + H]<sup>+</sup> 444. HPLC (System h) t<sub>R</sub> = 4,63 min.

## Stufe 1.1

**[0149]** Analog zu Beispiel 72, Stufe 1.3, wird trans-4-[9-Ethyl-6-(4-nitrophenylamino)-9H-purin-2-yl-amino]cyclohexanol (35% Ausbeute) aus (2-Chlor-9-ethyl-9H-purin-6-yl)-(4-nitro-phenyl)amin erhalten. ESI-MS: 398 (M + H)<sup>+</sup>. t<sub>Ret</sub> (HPLC) 7,77 min (Verfahren f).

## Stufe 1.2

**[0150]** Es wird ein Kolben mit 12,15 g (30,57 mmol) an trans-4-[9-Ethyl-6-(4-nitrophenylamino)-9H-purin-2-yl-amino]cyclohexanol in 1,15 l Methanol befällt und unter Argon gehalten. Bei 40°C wird Raney-Nickel vorsichtig zugegeben, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von 15,04 ml (50,06 mmol) Hydrazinmonohydrat. Nach der Vervollständigung wird das Reaktionsgemisch filtriert, das Filtrat wird konzentriert und das rohe Produkt wird durch Chromatographie unter Bildung von trans-4-[6-(4-Aminophenylamino)-9-ethyl-9H-purin-2-yl-amino]cyclohexanol (74% Ausbeute) gereinigt. ESI-MS: 368 (M + H)<sup>+</sup>. t<sub>Ret</sub> (HPLC) 7,48 min (Verfahren: selbes System wie in Verfahren d, Gradient 5 → 40% Acetonitril in 7,5 min + 12 min, 40% Acetonitril).

## Beispiele 78 und 79

**[0151]** Die Beispiele 78 und 79 werden analog zu Beispiel 77 synthetisiert.

## Beispiel 80

**[0152]** Analog zu Beispiel 77, aber ausgehend von trans-4-[6-(3-Aminophenylamino)-9-ethyl-9H-purin-2-yl-amino]cyclohexanol wird N-{3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]-phenyl}methansulfonamid erhalten. Smp. 265–267°C. MS [M + H]<sup>+</sup> 446. HPLC (System h) t<sub>R</sub> = 4,66 min.

## Stufe 1.1

**[0153]** Analog zu Beispiel 72, Stufe 1.3, wird trans-4-[9-Ethyl-6-(3-nitrophenylamino)-9H-purin-2-yl-amino]cyclohexanol (35% Ausbeute) aus (2-Chlor-9-ethyl-9H-purin-6-yl)-(3-nitrophenyl)amin erhalten. Smp. 237–238°C. R<sub>f</sub> = 0,29 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) ESI-MS 39% [M + H]<sup>+</sup>.

## Stufe 1.2

**[0154]** Ein Kolben wird mit 795 mg (2 mmol) an trans-4-[9-Ethyl-6-(3-nitrophenylamino)-9H-purin-2-yl-amino]cyclohexanol in 75 ml Methanol befüllt und unter Argon gehalten. Bei 40°C werden 40 mg Raney-Nickel langsam zugegeben, gefolgt von einer Zugabe von 1 ml (31 mmol) Hydrazinmonohydrat. Nach der Vervollständigung wird das Reaktionsgemisch filtriert, das Filtrat wird konzentriert und das rohe Produkt wird in EtOAc (300 ml) aufgenommen, mit Wasser extrahiert, getrocknet und unter Bildung von trans-4-[6-(3-Aminophenylamino)-9-ethyl-9H-purin-2-yl-amino]cyclohexanol (94% Ausbeute) eingedampft. Smp. 149–151°C. ESI-MS: 368 (M + H)<sup>+</sup>.

## Beispiele 81 und 82

**[0155]** Die Beispiele 81 und 82 werden analog zu Beispiel 80 synthetisiert.

## Beispiel 83 (Referenzbeispiel)

**[0156]** Es wird trans-4-[6-(4-Aminophenylamino)-9-ethyl-9H-purin-2-yl-amino]cyclohexanol (Beispiel 77, Stufe 1.2, 100 mg, 0,272 mmol) in 1 ml Dichlormethan suspendiert und mit 21 ml (0,272 mmol) Methylchlorformiat behandelt. Das Reaktionsgemisch wird bei RT für 20 h gerührt, wonach ein weiteres Äquivalent Methylchlorformiat (21 µl, 0,272 mmol) zugegeben wird. Nach weiteren 23 Stunden bei RT wird das Reaktionsgemisch eingedampft und das Produkt wird durch Chromatographie auf Silicagel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) gereinigt. Es wird {4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]phenyl} carbaminsäuremethylester als

bernsteinfarbene Kristalle, 93 mg (81%) erhalten. Smp. 131–135°C. MS  $[M + H]^+$  426. HPLC (System h)  $t_R = 4,84$  min.

## Beispiele 84 bis 91

**[0157]** Analog zu Beispiel 83 werden die Beispiele 84 und 85 synthetisiert. Analog zu Beispiel 83, aber ausgehend von *trans*-4-[6-(3-Aminophenylamino)-9-ethyl-9H-purin-2-ylamino]-cyclohexanol (Beispiel 80, Stufe 1.2) werden die Beispiele 86 bis 91 erhalten.

## Beispiel 92

**[0158]** Zu einer Lösung aus 190 mg (1 mmol) an (4-Chlorphenyl)propargylsäure in 20 ml DMF werden bei 0°C 165 mg (1,1 mmol) HOBT und 210 mg (1,1 mmol) EDC gegeben. Nach 3 h bei 0°C werden 367 mg (1 mmol) an 4-[6-(3-Aminophenylamino)-9-ethyl-9H-purin-2-ylamino]cyclohexanol (Beispiel 77, Stufe 1.2) zugegeben. Nach 1 Stunde bei 0°C und 2,5 Stunden bei RT wird das Lösemittel unter verringertem Druck entfernt. Das rohe Produkt wird mittels Säulenchromatographie auf Silicagel, Behandlung in Diethylether und Umkristallisation auf Ethanol unter Bildung von 110 mg (0,21 mmol) an *N*-{3-[9-Ethyl-2-(*trans*-4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]-phenyl}-3-(4-chlorphenyl)propargylsäureamid erhalten.

## Beispiele 93 bis 106

**[0159]** Analog zu dem Beispiel 92 werden die Beispiele 93 bis 95 erhalten.

Beispiel	Name	Smp.	Rf	HPLC	MS, ES+
77	<i>N</i> -{4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]-phenyl}-methan sulfonamid	-	-	4,63	444
78	<i>N</i> -{4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]-phenyl}-4-methyl-benzolsulfonamid	-	-	6,01	520

79	<i>N</i> -{4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-4-methoxy-benzolsulfonamid	-	-	9,65	538
80	<i>N</i> -{3-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-methan sulfonamid	265-267	-	4,66	446
81	<i>N</i> -{3-[9-Ethyl-2- <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-4-methyl-benzolsulfonamid	142-145	-	6,08	522
82	<i>N</i> -{3-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-4-methoxy-benzolsulfonamid	140-143	-	5,75	538
83	{4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-carbamidsäuremethylester (Referenzbeispiel)	131-135	-	4,84	426
84	{4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-carbamidsäuremethylester (Referenzbeispiel)	121-125	-	6,54	468
85	{4-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-carbamidsäurephenylester	135-139	-	6,34	488
86	{3-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-carbamidsäureisobutylester (Referenzbeispiel)	214-217	-	4,88	426
87	{3-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-carbamidsäureisobutylester (Referenzbeispiel)	122-125	-	6,41	468
88	{3-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-carbamidsäurephenylester	131-134	-	6,43	488

89	N-{3-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-3-trimethylsilylpropargylsäureamid				492,4
90	N-{3-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-3-phenylpropargylsäureamid			6,62 <sup>a)</sup>	496,3
91	N-{3-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-4,4-dimethyl-2-pentynylsäureamid	199	0,36 <sup>b)</sup>	9,54 <sup>a)</sup>	476,2
92	N-{3-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-3-(4-chlor-phenyl)-propargylsäureamid	148- 150	0,23 <sup>b)</sup>	5,09 <sup>a)</sup>	529,9
93	N-{3-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-3-(4-fluor-phenyl)-propargylsäureamid	144- 146	0,18 <sup>b)</sup>	4,74 <sup>a)</sup>	513,9
94	N-{3-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-3-p-tolylpropargylsäureamid	146- 148	0,24 <sup>b)</sup>	5,00 <sup>a)</sup>	510
95	N-{3-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-3-(4-methoxyphenyl)propargylsäureamid	142- 144	0,22	4,68	525,9

\*HPLC System h

HPLC System h):

Säule: Nucleosil C18 Länge 12,5 cm/Durchmesser: 4,0 mm

Flussrate: 1 ml/min

Detektion: 215 nm

Ofentemperatur: 30°C.

Gradient: Acetonitril-Wasser (enthält 0,1% Trifluoressigsäure). 5 → 40% Acetonitril in 3 min + 6 min 40% Acetonitril.

Beispiele 96–101

**[0160]** Analog zu Beispiel 92 aber ausgehend von 4-[6-(3-Aminophenylamino)-9-isopropyl-9*H*-purin-2-ylamino]cyclohexanol werden die Beispiele 96 bis 101 synthetisiert. Die jeweiligen Propinsäuren werden aus den entsprechenden im Handel erhältlichen Alkinen gemäß dem Literaturverfahren (J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 1990, Seite 1997, H.G. Korth et al) hergestellt. Es wird 4-[6-(3-Aminophenylamino)-9-isopropyl-9*H*-purin-2-ylamino]cyclohexanol analog zu Beispiel 77 (Stufe 1.2) hergestellt, aber ausgehend von *trans*-4-[9-Ethyl-6-(3-nitrophenylamino)-9*H*-purin-2-ylamino]cyclohexanol. Es wird *trans*-4-[9-Ethyl-6-(3-nitrophenylamino)-9*H*-purin-2-ylamino]cyclohexanol analog zu Beispiel 72 (Stufe 1.1-Stufe 1.3), aber ausgehend von 2,6-Dichlorpurin und 3-Nitrophenylanilin hergestellt.

Bsp. Nr.	Name	Smp. [°C]	Rf	HPLC t <sub>Ret</sub> (min)	APCI [M+1] <sup>+</sup>
96	3-(4-Chlorphenyl)-propinsäure (3-[2-(4-hydroxy-cyclohexylamino)-9-isopropyl-9H-purin-6-ylamino]-phenyl)-amid	156-158	0,32 <sup>b)</sup>	5,28	543,9 <sup>a)</sup>
97	3-p-Tolylpropinsäure (3-[2-(4-hydroxy-cyclohexylamino)-9-isopropyl-9H-purin-6-ylamino]-phenyl)-amid	152-154	0,32 <sup>b)</sup>	5,14	524,0 <sup>a)</sup>
98	3-(4-Methoxy-phenyl)-propinsäure (3-[2-(4-hydroxy-cyclohexylamino)-9-isopropyl-9H-purin-6-ylamino]-phenyl)-amid	246-248	0,25 <sup>b)</sup>	4,88	540,0 <sup>a)</sup>
99	3-(4-Fluor-phenyl)-propinsäure (3-[2-(4-hydroxy-cyclohexylamino)-9-isopropyl-9H-purin-6-ylamino]-phenyl)-amid	145-147	0,19 <sup>b)</sup>	4,93	528,0 <sup>a)</sup>
100	3-(Phenyl)-propinsäure (3-[2-(4-hydroxy-cyclohexylamino)-9-isopropyl-9H-purin-6-ylamino]-phenyl)-amid	162-164	0,24 <sup>b)</sup>	4,86	509,9 <sup>a)</sup>
101	Biphenyl-4-carbonsäure (3-[2-(4-hydroxy-cyclohexylamino)-9-isopropyl-9H-purin-6-ylamino]-phenyl)-amid	226-228	0,24 <sup>b)</sup>	5,41	562,0 <sup>a)</sup>

## Beispiele 102–106

[0161] Analog zu Beispiel 92 werden die Beispiele 102–106 synthetisiert. Die jeweiligen Propinsäuren werden aus den entsprechenden im Handel erhältlichen Alkyne gemäß dem Literaturverfahren (7. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 1990, Seite 1997, H. G. Korth et al) hergestellt.

Bsp. Nr.	Name	Smp. [°C]	Rf	HPLC t <sub>Ret</sub> (min)	APCI [M+1] <sup>+</sup>
102	3-m-Tolyl-propionsäure {3-[9-ethyl-2-(4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl}-amid	164-171	0,33 <sup>a)</sup>	4,96 <sup>a)</sup>	510,0
103	3-(3-Trifluor. methyl-phenyl)-propionsäure {3-[9-ethyl-2-(4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl}-amid	156-168	0,28 <sup>a)</sup>	5,26 <sup>a)</sup>	563,8
104	4,4-Dimethyl-pent-2-insäure {3-[9-ethyl-2-(4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl}-amid	199,2	0,36 <sup>a)</sup>	9,54 <sup>b)</sup>	476,2
105	3-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-propionsäure {3-[9-ethyl-2-(4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl}-amid	149-156	0,32 <sup>b)</sup>	3,63 <sup>a)</sup>	511,3
106	3-(4-Methyl-pyrimidin-2-yl)-propionsäure {3-[9-ethyl-2-(4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl}-amid	167-177	5,26 <sup>b)</sup>	5,26 <sup>a)</sup>	512,3

Beispiel 107

N-{3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]-phenyl}-3-(2,6-dichlorphenyl)propargylsäureamid

**[0162]** Zu einer Lösung aus 4,3 g (0,02 mol) an (2,6-Dichlorphenyl)propargylsäure (M. S. Reich et al., Bull. Soc. Chim. Fr. 21, 217–225 (1917)) in 120 ml DMF und 120 ml Acetonitril werden bei RT 4,23 ml (0,025 mol) an N,N-Diisopropyl-N-ethylamin, gefolgt von einer Lösung aus 5,94 g (0,02 mol) TPTU (O-(1,2-Dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat, Fluka, Buchs, Schweiz) in 100 ml DMF gegeben. Die entstehende Lösung wird bei RT für 5 Minuten gerührt und dann tropfenweise zu einer Lösung aus 7,36 g (0,02 mol) an 4-[6-(3-Aminophenylamino)-9-ethyl-9H-purin-2-ylamino]cyclohexanol (Beispiel 77, Stufe 1.2) in einem 1 : 1 Gemisch aus DMF und Acetonitril (240 ml) gegeben. Die Zugabe dauert 1,25 Stunden und das Rühren bei RT wird für eine weitere Stunde fortgesetzt. Eine zweite Menge an vorher aktivierter (2,6-Dichlorphenyl)-propargylsäure [hergestellt durch Zugabe von 2,0 g (0,0066 mol) TPTU in 30 ml DMF zu einer Lösung aus 1,3 g (0,0066 mol) (2,6-Dichlorphenyl)propargylsäure in 30 ml DMF und 30 ml Acetonitril und Rühren für 5 Minuten bei RT] wird dann tropfenweise über 30 Minuten zugegeben. Nach dem Rühren für weitere 1,5 Stunden wird das Lösemittel unter verringertem Druck eingedampft und der Rückstand wird in einem Gemisch aus Ethylacetat und 10% wässriger Zitronensäure aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten Phasen werden mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen (wasserfreies Natriumsulfat) wird die Ethylacetatlösung konzentriert, bis das Produkt kristallisiert. Es wird durch Filtration gesammelt, in einer kleinen Menge Ethylacetat suspendiert, filtriert und unter Vakuum getrocknet. Es wird N-{3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-9H-purin-6-yl-amino]-phenyl}-3-(2,6-dichlorphenyl)propargylsäureamid (7,0 g, 60%) als farbloser Feststoff erhalten.

[0163] Analog zu Beispiel 107 werden die Beispiele 108 bis 112 synthetisiert.

Bsp. Nr.	Name	Smp. [°C]	Rf	HPLC t <sub>Ret</sub> (min)	APCI [M+1] <sup>+</sup>
107	N-{3-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclo-hexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-3-(2,6-dichlor-phenyl)-propargylsäureamid	234-236	0,35 <sup>g)</sup>	10,38 <sup>h)</sup>	564
108	N-{3-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclo-hexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-3-(2-thiophenyl)-propargylsäureamid	158-161	0,76 <sup>g)</sup>	9,3 <sup>h)</sup>	502

109	N-{3-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclo-hexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-propargylsäureamid	231-232	0,32 <sup>g)</sup>	10,74 <sup>h)</sup>	524
110	N-{3-[9-Ethyl-2-( <i>trans</i> -4-hydroxy-cyclo-hexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-yl-amino]-phenyl}-3-(3,4-dimethyl-phenyl)-propargylsäureamid	146-148	0,32 <sup>g)</sup>	10,73 <sup>h)</sup>	524
111	4-Piperidin-1-yl-but-2-insäure {3-[9-ethyl-2-(4-hydroxy-cyclohexyl-amino)-9 <i>H</i> -purin-6-ylamino]-phenyl}-amid	Schaum (Zers. > 150°C)	0,10 <sup>i)</sup>	6,75 <sup>h)</sup>	517,3
112	4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-but-2-insäure {3-[9-ethyl-2-(4-hydroxy-cyclohexylamino)-9 <i>H</i> -purin-6-ylamino]-phenyl}-amid	115-122	0,29 <sup>a)</sup>	2,70 <sup>a)</sup>	532,2

g) Dichlormethan/Ethanol 95 : 5 enthält 1% konz. NH<sub>3</sub>.

h) HPLC System:

Säule: Nucleosil C18 Länge: 12,5 cm/Durchmesser: 4,0 mm

Flussrate: 1 ml/min

Detektion: 215 nm

Ofentemperatur: 30°C.

Gradient: Acetonitril-Wasser (enthält 0,1% Trifluoressigsäure).

20 → 100% Acetonitril in 13 min + 5 min 100% Acetonitril

i) Ethylacetat / Methanol 9 : 1 enthält 1% konz. NH<sub>3</sub>

## Beispiel 113

## Trockene Kapseln

[0164] Es werden 5000 Kapseln die jeweils 0,25 g einer der Verbindungen der Formel I enthalten, die in den vorhergehenden Beispielen als Wirkstoff erwähnt wurden, folgendermaßen hergestellt:

## Zusammensetzung

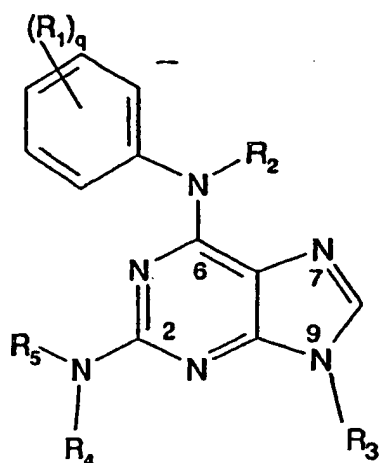
Wirkstoff	1250 g
Talkum	180 g
Weizenstärke	120 g
Magnesiumstearat	80 g
Lactose	20 g

## Herstellverfahren

[0165] Die erwähnten pulverisierten Substanzen werden durch ein Sieb mit 0,6 mm Mesh gegeben. Es werden Portionen von 0,33 g des Gemisches in Gelatinekapseln mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine gegeben.

## Patentansprüche

## 1. 2-Amino-6-anilinopurinderivat der Formel I



(I)

worin

q für 1 bis 5 steht,

R<sub>1</sub> steht für

α) -S(=O)<sub>k</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, worin

k für 1 oder 2 steht, worin unter der Maßgabe, dass R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen können, folgendes gilt

α1) R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> können gleich oder verschieden sein und für einen aliphatischen, carbocyclischen, heterocyclischen, carbocyclisch-aliphatischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest, Wasserstoff oder niederaliphatisches Acyl stehen, oder

α2) R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> stehen zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkyl- oder Alkenylrest, worin 1 bis 3 C-Atome ersetzt sein können durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, oder

β) N-(Arylniederalkyl)carbamoyl, oder

γ) einen Rest der Formel -NH-S-(=O)<sub>i</sub>-R<sub>8</sub>, worin

i für 2 steht,

R<sub>8</sub> für einen aliphatischen, carbocyclischen oder heterocyclischen Rest steht, oder

δ) einen Rest der Formel -NH-C(=O)-R<sub>9</sub>, worin

R<sub>9</sub> für Aryloxy, Alkynyl, Heterocyclalkinyl, Arylalkinyl, Heteroarylalkinyl, Alkinyloxy oder Aryllalcicyloxy steht, das jeweils unsubstituiert oder substituiert ist,

worin falls mehr als ein Rest R<sub>1</sub> im Molekül vorkommt, diese gleich oder verschieden sein können,

R<sub>2</sub> für Wasserstoff Carbamoyl oder N-Niederalkylcarbamoyl steht,

$R_3$  für einen niederaliphatischen Rest steht, der unsubstituiert ist oder durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder N,N-Diniederalkylamino substituiert ist, und

a)  $R_4$  für Wasserstoff, Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxyl, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 1 bis 30 C-Atomen, einen substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, einen substituierten carbocyclischen oder carbocyclisch-aliphatischen Rest mit nicht mehr als 29 C-Atomen oder einen heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest mit nicht mehr als 20 C-Atomen und nicht mehr als 9 Heteroatomen steht, und

$R_5$  unabhängig von  $R_4$  mit der Ausnahme von Wasserstoff wie oben für  $R_4$  definiert ist, oder

b)  $R_4$  und  $R_5$  zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkylen- oder Alkenylenrest mit jeweils nicht mehr als 15 C-Atomen stehen, worin 1 bis 3 C-Atome durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können,

und die oben erwähnte Vorsilbe "Nieder" für einen Rest steht, der nicht mehr als 7 Kohlenstoffatome enthält, oder ein Salz hiervon.

## 2. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin

q für 1 bis 5 steht,

$R_1$  steht für

α)  $-S(=O)_k-NR_6R_7$ , worin

k für 1 oder 2 steht,

worin unter der Maßgabe, dass  $R_6$  und  $R_7$  nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen können, folgendes gilt

α1)  $R_6$  und  $R_7$  können gleich oder verschieden sein und für einen aliphatischen, carbocyclischen, heterocyclischen, carbocyclisch-aliphatischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest, Wasserstoff oder niederaliphatisches Acyl stehen, oder

α2)  $R_6$  und  $R_7$  stehen zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkylen- oder Alkenylenrest, worin 1 bis 3 C-Atome ersetzt sein können durch Sauerstoff Schwefel oder Stickstoff oder

β) N-(Arylniederalkyl)carbamoyle, oder

γ) einen Rest der Formel  $-NH-S(=O)_i-R_8$ , worin

i für 2 steht,

$R_8$  für einen aliphatischen, carbocyclischen oder heterocyclischen Rest steht, oder

δ) einen Rest der Formel  $-NH-C(=O)-R_9$ , worin

$R_9$  für Aryloxy, Alkynyl, Arylalkynyl, Alkinyloxy oder Arylalkinyloxy steht, das jeweils unsubstituiert oder substituiert ist,

worin falls mehr als ein Rest  $R_1$  im Molekül vorkommt, diese gleich oder verschieden sein können,

$R_2$  für Wasserstoff Carbamoyle oder N-Niederalkylcarbamoyle steht,

$R_3$  für einen niederaliphatischen Rest steht, der unsubstituiert ist oder durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder N,N-Diniederalkylamino substituiert ist, und

a)  $R_4$  für Wasserstoff Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxyl, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 1 bis 30 C-Atomen, einen substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, einen substituierten carbocyclischen oder carbocyclisch-aliphatischen Rest mit nicht mehr als 29 C-Atomen oder einen heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest mit nicht mehr als 20 C-Atomen und nicht mehr als 9 Heteroatomen steht, und

$R_5$  unabhängig von  $R_4$  mit der Ausnahme von Wasserstoff wie oben für  $R_4$  definiert ist, oder

b)  $R_4$  und  $R_5$  zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkylen- oder Alkenylenrest mit jeweils nicht mehr als 15 C-Atomen stehen, worin 1 bis 3 C-Atome durch Sauerstoff Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können,

oder ein Salz hiervon.

## 3. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin

q für 1 bis 5 steht,

$R_1$  steht für

α)  $-S(=O)_k-NR_6R_7$ , worin

k für 1 oder 2 steht,

worin unter der Maßgabe, dass  $R_6$  und  $R_7$  nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen können, folgendes gilt

α1)  $R_6$  und  $R_7$  können gleich oder verschieden sein und für einen aliphatischen, carbocyclischen, heterocyclischen, carbocyclisch-aliphatischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest, Wasserstoff oder niederaliphatisches Acyl stehen, oder

α2)  $R_6$  und  $R_7$  stehen zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkylen- oder Alkenylenrest, worin 1 bis 3 C-Atome ersetzt sein können durch Sauerstoff Schwefel oder Stickstoff,

β) N-(Arylniederalkyl)carbamoyle, oder

γ) einen Rest der Formel  $-NH-S(=O)_i-R_8$ , worin

i für 2 steht,

R<sub>8</sub> für einen aliphatischen, carbocyclischen oder heterocyclischen Rest steht, oder

δ) einen Rest der Formel -NH-C(=O)-R<sub>9</sub>, worin

R<sub>9</sub> für Aryloxy, Alkynyl, Heterocyclalkynyl, Aryllalkynyl, Heteroarylalkynyl, Alkinyloxy oder Arylalkinyloxy steht,

das jeweils unsubstituiert oder substituiert ist,

worin falls mehr als ein Rest R<sub>1</sub> im Molekül vorkommt, diese gleich oder verschieden sein können,

a) R<sub>4</sub> für Wasserstoff Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxyl, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 1 bis 30 C-Atomen, einen substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, einen substituierten carbocyclischen oder carbocyclisch-aliphatischen Rest mit nicht mehr als 29 C-Atomen oder einen heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest mit nicht mehr als 20 C-Atomen und nicht mehr als 9 Heteroatomen steht, wenn α wie oben definiert ist und

R<sub>4</sub> für Wasserstoff, Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxyl, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 1 bis 30 C-Atomen, einen substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, einen substituierten cycloaliphatischen oder carbocyclisch-aliphatischen Rest mit nicht mehr als 29 C-Atomen oder einen heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest mit nicht mehr als 20 C-Atomen und nicht mehr als 9 Heteroatomen steht, wenn β, γ und δ wie oben definiert sind, und

R<sub>5</sub> mit Ausnahme von Wasserstoff und unabhängig von R<sub>4</sub> im Fall von α wie oben für R<sub>4</sub> definiert ist und im Fall von β, γ und δ wie oben für R<sub>4</sub> im Fall von β, γ und δ definiert ist, oder

b) R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkyl- oder Alkenylrest mit jeweils nicht mehr als 15 C-Atomen stehen, worin 1 bis 3 C-Atome durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können, oder

R<sub>2</sub> für Wasserstoff Carbamoyl oder N-Niederalkylcarbamoyl steht, und

R<sub>3</sub> für einen niederaliphatischen Rest steht, der unsubstituiert ist oder durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder N,N-Diniederalkylamino substituiert ist, oder ein Salz hiervon.

#### 4. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin

q für 1 bis 3 steht,

R<sub>1</sub> steht für

α) -S(=O)<sub>k</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, worin

k für 2 steht,

worin unter der Maßgabe, dass R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen können, folgendes gilt

α1) R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> können gleich oder verschieden sein und für einen aliphatischen, carbocyclischen, heterocyclischen, carbocyclisch-aliphatischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest oder Wasserstoff stehen, oder

α2) R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> stehen zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkyl- oder Alkenylrest, worin 1 bis 3 C-Atome ersetzt sein können durch Sauerstoff Schwefel oder Stickstoff der jeweils einschließlich der Substituenten nicht mehr als 20 C-Atome aufweist, oder

β) N-(Arylniederalkyl)carbamoyl, oder

γ) einen Rest der Formel -NH-S-(=O)<sub>i</sub>-R<sub>8</sub>, worin

i für 2 steht,

R<sub>8</sub> für einen aliphatischen, carbocyclischen oder heterocyclischen Rest steht, oder

δ) einen Rest der Formel -NH-C(=O)-R<sub>9</sub>, worin

R<sub>9</sub> für Aryloxy, Alkynyl, Heterocyclalkynyl, Arylalkynyl, Heteroarylalkynyl, Alkinyloxy oder Arylalkinyloxy steht, das jeweils unsubstituiert oder substituiert ist,

worin falls mehr als ein Rest R<sub>1</sub> im Molekül vorkommt, diese gleich oder verschieden sein können,

R<sub>2</sub> für Wasserstoff steht,

R<sub>3</sub> für Niederalkyl steht, R<sub>4</sub> steht für Wasserstoff, Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxyl, Phenoxy oder Niederalkoxy, einen Acylrest der Teilformel Z-C(=W) worin W für Sauerstoff Schwefel oder Imino steht und Z steht für Wasserstoff Hydrocarbyl R<sup>0</sup>, Hydrocarbyloxy R<sup>0</sup>-O- oder eine Aminogruppe der Formel R<sub>11</sub>(R<sub>12</sub>)N-, worin R<sup>0</sup> jeweils für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> Alkenyl oder Phenyl steht und R<sub>11</sub> und R<sub>12</sub> unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff Niederalkyl, ω-Aminoniederalkyl, Niederalkylsulfonyl oder Phenyl stehen,

für einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, der substituiert ist durch Halogen, Amino, Niederalkylamino, ω-Aminoniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Benzoylamino, Hydroxylamino, Hydroxylimino, Niederalkoxyamino, Phenyloxyamino, Aminocyclohexylamino, Aminophenylamino, Carbamoylamino, (N-Niederalkylcarbamoyl)amino, (N-[ω-Aminoniederalkyl]carbamoyl)amino, (N-Phenylcarbamoyl)amino, Thio, Niederalkylthio, Thiocarbamoyl, Thioureido, N-Niederalkylthioureido, N-Phenylthioureido, Guanidino, N-Niederalkylguanidino, Carboxyl, Niederalkoxycarbonyl, Phenylloxycarbonyl, Benzylloxycarbonyl, Hydroxylaminocarbonyl, Carbamoyl, Amidino, Cyano, Hydroxyl, Niederalkoxy, Phenylloxy, Aminocarbonyloxy, Oxo, Aminosulfonyl, Niederalkylsulfonylamino, Glycylamino, Alanylamino, Phenylalanylamino, Prolylamino,

Valylamino, Leucylamino, Isoleucylamino, Serylamino, Threonylamino, Cysteinylamino, Methionylamino, Tyrosylamino, Tryptophanylamin, Arginylamino, Histidylamino, Lysylamino, Glutamylamino, Glutaminylamino, Asparagylamino, Asparaginylamino oder Phenylglycylamino,  
für Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-Aminomethylbenzyl, (1-Hydroxycyclohex-1-yl)-methyl, (2-Amino-3,5,5-trimethylcyclopentyl)-methyl, 1-[N-(1-Carboxy-2-phenylethyl)-carbamoyl]-2-carbamoyl-1-yl, 1-Carbamoyl-1-phenylmethyl, 1-Carbamoyl-2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl-1-yl, 1-Carbamoyl-2-phenyleth-1-yl, 2-Amino-1,2-diphenyleth-1-yl, 2-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoyl-1-yl, 3-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoylprop-1-yl, 1-Adamantyl-2-aminoprop-1-yl, 1-Adamantyl-1-aminoprop-2-yl,  
für (2-Furyl)-methyl, (2-Tetrahydrofuryl)-methyl, 2-Pyrid-2-ylethyl, 2-Piperidinoethyl, 2-(Morpholin-4-yl)-ethyl, 2-(3-Indolyl)-ethyl, 2-(4-Imidazolyl)-ethyl, 1-Carbamoyl-2-( $\beta$ -indolyl)-ethyl-1-yl, 1-Carbamoyl-2-imidazol-4-yleth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-indol-3-yleth-1-yl, 3-Aminomethyloxetan-3-ylmethyl, 1-(Acetoxyimino)-1-(4-amino-2-oxa-1,3-diazol-5-yl)-methyl,  
für C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, das substituiert ist mit Carboxy, Thiocarboxy, Niederalkoxycarbonyl, Hydrazinocarbonyl, Hydroxaminocarbonyl, Amidino, Sulfamoyl, Sulfanyl, Halogen, Cyano, Formyl, Amino, Hydroxy, Niederalkoxy, niederaliphatisches Acyl, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Aminocarbonyloxy oder Ureido,  
für 2-Aminomethyl-3,3,5-trimethylcyclopent-1-yl, 3-Aminoadamantan-1-yl, 2-Carbamoylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-yl, 9-Aminospiro[4.4]non-1-yl,  
für 5-Amino-2-oxa-1,3-diazol-4-yl, 4-Aminotien-3-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[2,4-dichlorphenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[4-trifluorphenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 4-Amino-2-(4-carboxybutyl)-tetrahydrothiophen-3-yl, 3-Amino-2-(4-carboxybutyl)-tetrahydrothiophen-4-yl, [1,2,5]-Oxadiazolo[3,4-b](6-aminopyrazin-5-yl), 2,5'-Diacetyl-3-aminothieno[2,3-b]thiophen-4'-yl oder 3-Amino-2,5'-dipivaloylthieno[2,3-b]thiophen-4'-yl und  
R<sub>5</sub> unabhängig von R<sub>4</sub> mit der Ausnahme von Wasserstoff wie oben für R<sub>4</sub> definiert ist. oder  
R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> zusammen stehen für 1,2-Ethylen, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, 3-(3-Aminopropionyl)-3-azapentan-1,5-diyl, 1-Aminomethylbutan-1,4-diyl, 1-Hydroxymethylbutan-1,4-diyl, 3-(2-Aminoethyl)-pentan-1,5-diyl, 3-Azapentan-1,5-diyl oder 3-(2-Aminoethyl)-3-azapentan-1,5-diyl,  
oder ein Salz hiervon.

#### 5. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin

q für 1 bis 3 steht,

R<sub>1</sub> steht für

$\alpha$ ) -S(=O)<sub>k</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, worin

k für 2 steht,

worin unter der Maßgabe, dass R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen können, folgendes gilt

$\alpha$ 1) R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> können gleich oder verschieden sein und für einen aliphatischen, carbocyclischen, heterocyclischen, carbocyclisch-aliphatischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest oder Wasserstoff stehen, oder

$\alpha$ 2) R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> stehen zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkyl- oder Alkenylrest, worin 1 bis 3 C-Atome ersetzt sein können durch Sauerstoff Schwefel oder Stickstoff, der jeweils einschließlich der Substituenten nicht mehr als 20 C-Atome aufweist, oder

$\beta$ ) N-(Arylniederalkyl)carbamoyl, oder

$\gamma$ ) einen Rest der Formel -NH-S(=O)<sub>i</sub>-R<sub>8</sub>, worin

i für 2 steht,

R<sub>8</sub> für einen aliphatischen, carbocyclischen oder heterocyclischen Rest steht, oder

$\delta$ ) einen Rest der Formel -NH-C(=O)-R<sub>9</sub>, worin

R<sub>9</sub> für Phenoxy, Alkyl oder Arylalkyl steht, das jeweils unsubstituiert oder substituiert ist,

worin falls mehr als ein Rest R<sub>1</sub> im Molekül vorkommt, diese gleich oder verschieden sein können,

R<sub>2</sub> für Wasserstoff steht,

R<sub>3</sub> für Niederalkyl steht,

R<sub>4</sub> für Wasserstoff oder C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl steht, das substituiert ist mit Amino, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Aminocarbonyloxy oder Ureido, und  
R<sub>5</sub> unabhängig von R<sub>4</sub> mit Ausnahme von Wasserstoff wie für R<sub>4</sub> definiert ist.

#### 6. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin

q für 1 bis 2 steht,

R<sub>1</sub> für -S(=O)<sub>k</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> steht, worin

k für 2 steht,

worin unter der Maßgabe, dass R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen können, folgendes gilt

$\alpha$ 1) R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> können gleich oder verschieden sein und stehen für Wasserstoff

C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit Hydroxy, Niederalkoxy, Halogen, Amino, Niederalkyla-

mino, Diniederalkylamino, unsubstituiertem Heteroaryl mit nicht mehr als 10 Kohlenstoffatomen und nicht mehr als 3 Heteroatomen oder Aryl mit nicht mehr als 14 Kohlenstoffatomen, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenoxy, Niederalkoxycarbonyl, Imidazolyl, Morpholinyl, Prolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist,

$C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Hydroxy, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl oder Niederalkylcarbamoyl,

unsubstituiertes Heteroaryl mit nicht mehr als 20 Kohlenstoffatomen und nicht mehr als 3 Heteroatomen, Aryl mit nicht mehr als 20 Kohlenstoffatomen, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenoxy, Niederalkoxycarbonyl, Imidazolyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist, oder

$\alpha$ 2)  $R_6$  und  $R_7$  stehen zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkyl- oder Alkenylrest, worin 1 bis 3 C-Atome ersetzt sein können durch Sauerstoff Schwefel oder Stickstoff, der jeweils einschließlich der Substituenten nicht mehr als 20 C-Atome aufweist,

worin, falls mehr als ein Rest R, im Molekül vorkommt, diese identisch oder verschieden sein können,

$R_2$  für Wasserstoff steht,

$R_3$  für Niederalkyl steht,

$R_4$  für Wasserstoff oder  $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkyl steht, das substituiert ist mit Amino, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Aminocarbonyloxy oder Ureido, und  $R_5$  unabhängig von  $R_4$  mit Ausnahme von Wasserstoff wie für  $R_4$  definiert ist.

#### 7. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin

$\beta$ )  $R_1$  für N-(Phenylniederalkyl)carbamoyl steht, worin Phenyl unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenoxy, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist, oder

$\gamma$ )  $R_1$  für einen Rest der Formel  $-NH-S(=O)_f-R_8$  steht, worin

i für 2 steht,

$R_8$  steht für Niederalkyl, Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist,

$C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Carbamoyl, unsubstituiertes Heteroaryl mit nicht mehr als 20 Kohlenstoffatomen und nicht mehr als 3 Heteroatomen,

Phenyl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist, oder

$\delta$ )  $R_1$  für einen Rest der Formel  $-NH-C(=O)-R_9$  steht, worin

$R_9$  für Phenoxy, Alkyl, das unsubstituiert oder durch Tri(niederalkyl)silyl substituiert ist, Heteroalkyl, worin der Heteroarylrest sich aus ein oder zwei Heteroatomen zusammensetzt, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus Stickstoff Schwefel und Sauerstoff und wobei der Rest unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkyl, das mit Halogen substituiert ist, für Heterocyclalkyl, worin der Heterocyclrest ein oder zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus Stickstoff Schwefel und Sauerstoff und worin der Rest unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist, oder für Phenylalkyl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist, worin, falls mehr als ein Rest R, im Molekül vorkommt, diese gleich oder verschieden sein können,

$R_2$  für Wasserstoff steht,

$R_3$  für Niederalkyl steht,

$R_4$  für Wasserstoff oder  $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkyl steht, das substituiert ist mit Amino, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Aminocarbonyloxy oder Ureido, und  $R_5$  unabhängig von  $R_4$  mit Ausnahme von Wasserstoff wie für  $R_4$  definiert ist.

#### 8. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin

q für 1 steht,

$R_1$  steht für

$\alpha$ )  $-S(=O)_k-NR_6R_7$ , worin

k für 2 steht,

worin unter der Maßgabe, dass  $R_6$  und  $R_7$  nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen, folgendes gilt

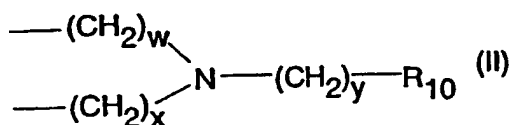
$\alpha$ 1)  $R_6$  und  $R_7$  können gleich oder verschieden sein und für Wasserstoff  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, Hydroxyniederalkyl, Phenyl, das unsubstituiert oder durch Phenoxy, Niederalkoxy, Imidazolyl, Niederalkyl, Halogen, Halogenniederalkyl

kyl, Niederalkyloxycarbonyl und Morpholinyl substituiert ist, für Niederalkyl, das durch Phenyl, Halogenphenyl, Naphthyl, Furanyl oder Pyridyl substituiert ist, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, das unsubstituiert oder durch Hydroxy substituiert ist, Tetrahydronaphthyl oder Chinolinyl, oder

α1) R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> zusammen für einen Alkylrest stehen,

α1.1) der 4 bis einschließlich 6 C-Atome aufweist, worin ein C-Atom durch Sauerstoff ersetzt sein kann, oder

α1.2) ein Rest der Formel (II) ist



worin w für 2 steht, x für 2 steht, y für 0 oder 1 steht und R<sub>10</sub> für Wasserstoff oder Phenyl steht, das unsubstituiert oder durch Halogen, Trifluormethyl oder Niederalkoxy substituiert ist,

β) unsubstituiertes oder substituiertes Phenylniederalkylcarbonyl, wobei Phenyl durch Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein kann, oder

γ) einen Rest der Formel -NH-S(=O)<sub>i</sub>-R<sub>8</sub>,

worin i für 2 steht, und

R<sub>8</sub> für Niederalkyl oder Phenyl steht, das mit Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert ist, oder

δ) einen Rest der Formel -NH-C(=O)-R<sub>9</sub>, worin

R<sub>9</sub> für Phenoxy, Phenylniederalkinyl, worin Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert ist, Niederalkinyl oder Tri(niederalkyl)silylniederalkinyl steht,

worin, falls mehr als ein Rest R, im Molekül vorkommt, diese gleich oder verschieden sein können,

R<sub>2</sub> für Wasserstoff steht,

R<sub>3</sub> für Niederalkyl steht,

R<sub>4</sub> für Wasserstoff steht, und

R<sub>5</sub> für Cyclohexyl steht, das durch Amino, Hydroxy oder Carbonyl substituiert ist.

#### 9. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin

q für 1 bis 3 steht,

R<sub>1</sub> für einen Rest der Formel -NH-C(=O)-R<sub>9</sub> steht, worin R<sub>9</sub> steht für

Phenoxy, Alkinyl, das unsubstituiert oder durch Tri(niederalkyl)silyl substituiert ist, Heteroarylalkinyl, wobei der Heteroarylrest aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Furyl, Oxazolyl und Thiazolyl besteht und wobei der Rest unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkyl, das mit Halogen substituiert ist, für Heterocyclalkinyl, worin der Heterocyclrest aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Niederalkylpiperazinyl, Morpholinyl und Thiamorpholinyl besteht und worin der Rest unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist, oder für Phenylalkinyl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist,

worin, falls mehr als ein Rest R<sub>1</sub> im Molekül vorkommt, diese gleich oder verschieden sein können,

R<sub>2</sub> für Wasserstoff steht,

R<sub>3</sub> für Niederalkyl steht,

R<sub>4</sub> für Wasserstoff oder C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl steht, das substituiert ist mit Amino, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbonyl, Niederalkylcarbonyl, Aminocarbonyloxy oder Ureido, und

R<sub>5</sub> unabhängig von R<sub>4</sub> mit Ausnahme von Wasserstoff wie oben für R<sub>4</sub> definiert ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.

#### 10. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin

q für 1 bis 2 steht,

R<sub>1</sub> für einen Rest der Formel -NH-C(=O)-R<sub>9</sub> steht, worin R<sub>9</sub> steht für Phenoxy, Alkinyl, das unsubstituiert oder durch Tri(niederalkyl)silyl substituiert ist, Heteroarylalkinyl, wobei der Heteroarylrest aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Pyridyl, Pyrimidyl und Thienyl besteht und wobei der Rest unsubstituiert oder substituiert ist durch Niederalkyl, für Heterocyclalkinyl, worin der Heterocyclrest aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Piperidinyl und Piperazinyl besteht und worin der Rest unsubstituiert oder substituiert ist durch Niederalkyl, oder für Phenylalkinyl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkyl, das durch Halogen substituiert ist, worin, falls mehr als ein Rest R<sub>1</sub> im Molekül vorkommt, diese gleich oder verschieden sein können,

R<sub>2</sub> für Wasserstoff steht,

R<sub>3</sub> für Niederalkyl steht,

R<sub>4</sub> für Wasserstoff oder C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl steht, das substituiert ist mit Amino, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Aminocarbonyloxy oder Ureido, und R<sub>5</sub> unabhängig von R<sub>4</sub> mit Ausnahme von Wasserstoff wie oben für R<sub>4</sub> definiert ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.

11. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus  
 cis-2-[6-(4-Butylaminosulfonylphenylamino)-9-ethyl-9H-purin-2-ylamino]-cyclohexancarbonsäureamid,  
 cis-2-[9-Ethyl-6-[4-(3-methylbutyl)aminosulfonylphenylamino]-9H-purin-2-ylamino]-cyclohexancarbonsäureamid,  
 cis-2-[9-Ethyl-6-(4-isobutylaminosulfonylphenylamino)-9H-purin-2-ylamino]-cyclohexancarbonsäureamid,  
 cis-2-[9-Ethyl-6-[4-(4-phenylpiperazin-1-ylsulfonyl)phenylamino]-9H-purin-2-ylamino]-cyclohexancarbonsäureamid,  
 4-[2-(trans-4-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-9H-purin-6-ylamino]phenyl-N-(3-methylbutyl)sulfonamid,  
 4-[2-(trans-4-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-9H-purin-6-ylamino]phenyl-N-butylsulfonamid,  
 4-[2-(trans-4-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-9H-purin-6-ylamino]phenyl-N-isobutylsulfonamid,  
 4-[2-(trans-4-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-9H-purin-6-ylamino]phenyl-N-cyclohexylsulfonamid,  
 cis-2-[6-(4-Cyclohexylaminosulfonylphenylamino)-9-ethyl-9H-purin-2-ylamino]-cyclohexancarbonsäureamid,  
 N-2-(trans-4-Aminocyclohexyl)-9-ethyl-N-6-[4-(piperidin-1-sulfonyl)phenyl]-9H-purin-2,6-diamin,  
 cis-2-[9-Ethyl-6-[4-(piperidin-1-sulfonyl)phenylamino]-9H-purin-2-ylamino]-cyclohexancarbonsäureamid,  
 cis-2-[6-[4-(N-Butyl-N-methylaminosulfonyl)phenylamino]-9-ethyl-9H-purin-2-ylamino]cyclohexancarbonsäureamid,  
 4-[2-(trans-4-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-9H-purin-6-ylamino]phenyl-N-butyl-N-methylsulfonamid,  
 cis-2-[9-Ethyl-6-[4-(N-methyl-N-phenylaminosulfonyl)phenylamino]-9H-purin-2-yl-amino]cyclohexancarbonsäureamid,  
 4-[2-(trans-4-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-9H-purin-6-ylamino]phenyl-N-methyl-N-phenylsulfonamid,  
 N-2-(trans-4-Aminocyclohexyl)-9-ethyl-N-6-[4-(4-phenylpiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-9H-purin-2,6-diamin,  
 4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl-N-isobutyl-N-methylsulfonamid,  
 trans-4-(9-Ethyl-6-[4-[4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-sulfonyl]phenylamino]-9H-purin-2-yl-amino)cyclohexanol,  
 trans-4-(9-Ethyl-6-[4-[4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin-1-sulfonyl]phenylamino]-9H-purin-2-yl-amino)cyclohexanol,  
 trans-4-(9-Ethyl-6-[4-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-sulfonyl]phenylamino]-9H-purin-2-yl-amino)cyclohexanol,  
 N-Cyclohexyl-[4-[9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl]-N-methylsulfonamid,  
 trans-4-[9-Ethyl-6-[4-(pyrrolidin-1-sulfonyl)phenylamino]-9H-purin-2-yl-amino]cyclohexanol,  
 trans-4-[6-[4-(Azepan-1-sulfonyl)phenylamino]-9-ethyl-9H-purin-2-yl-amino]cyclohexanol,  
 4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-(4-methoxyphenyl)-N-methylsulfonamid,  
 4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-(2-pyridin-2-ylethyl)sulfonamid,  
 trans-4-[6-[4-(4-Benzylpiperazin-1-sulfonyl)phenylamino]-9-ethyl-9H-purin-2-yl-amino]cyclohexanol,  
 4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)sulfonamid,  
 4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-naphthalin-1-ylmethylsulfonamid,  
 4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-heptyl-N-methylsulfonamid,  
 N-(3,3-Diphenylpropyl)-4-[9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenylsulfonamid,  
 4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-(1-methyl-3-phenylpropyl)sulfonamid,  
 4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-(3-methylbutyl)sulfonamid,  
 trans-4-[9-Ethyl-6-[4-(piperidin-1-sulfonyl)phenylamino]-9H-purin-2-yl-amino]cyclohexanol, N-(3-Chlorbenzyl)-4-[9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenylsulfonamid,  
 4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-(3-imidazol-1-ylphenyl)sulfonamid,  
 N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-[9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenylsulfonamid,  
 4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-(5-fluor-2-methylphenyl)sulfonamid,  
 N-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-[9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)phenyl-9H-purin-6-ylamino]phenylsulfonamid,  
 4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-methyl-N-phenylsulfonamid,

4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthyl)sulfonamid,  
N-Benzyl-4-[9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl-N-phenylsulfonamid,  
4-{4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenylsulfonylamino}benzoesäurepropylester,  
4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-(4-morpholin-4-ylphenyl)sulfonamid,  
4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-chinolin-3-ylsulfonamid,  
4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-(4-phenoxyphenyl)sulfonamid,  
N-(2,4-Dimethylphenyl)-4-[9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenylsulfonamid,  
4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-m-tolylsulfonamid),  
4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-o-tolylsulfonamid,  
4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-(3-trifluornethylphenyl)sulfonamid,  
N-(3,4-Dichlorphenyl)-4-[9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenylsulfonamid,  
N-(3-Chlorphenyl)-4-[9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenylsulfonamid,  
4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-phenylsulfonamid,  
4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-propylsulfonamid,  
N-Butyl-4-[9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-methylsulfonamid,  
trans-4-{9-Ethyl-6-[4-(4-phenylpiperazin-1-sulfonyl)phenylamino]-9H-purin-2-ylamino}cyclohexanol,  
4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-3-pyridylmethylsulfonamid,  
4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-2-furanyl-methylsulfonamid,  
N-Benzyl-N-ethyl-4-[9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenylsulfonamid,  
N-Cyclohexyl-4-[9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenylsulfonamid,  
N-Cyclopropyl-4-[9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenylsulfonamid,  
4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-(3-hydroxypropyl)sulfonamid,  
4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-isobutylsulfonamid,  
N,N-Dibutyl-4-[9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenylsulfonamid,  
4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-octylsulfonamid,  
trans-4-{9-Ethyl-6-[4-(morpholin-4-sulfonyl)phenylamino]-9H-purin-2-ylamino}-cyclohexanol,  
trans-4-{9-Ethyl-6-[4-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)phenylamino]-9H-purin-2-ylamino}-cyclohexanol,  
N-Butyl-4-[9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenylsulfonamid,  
4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-isopropylsulfonamid,  
N-Benzyl-4-[9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenylsulfonamid,  
4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N-methylsulfonamid,  
4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-phenyl-N,N-dimethylsulfonamid,  
N-Benzyl-3-[9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-benzamid,  
3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-N-(4-fluorbenzyl)benzamid,  
3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-N-(4-methylbenzyl)benzamid,  
3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-N-(4-methoxybenzyl)benzamid,  
3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]-N-(4-trifluormethylbenzyl)benzamid,  
N-{4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}methansulfonamid,  
N-{4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}-4-methylbenzolsulfonamid,  
N-{4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}-4-methoxybenzolsulfonamid,  
N-{3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}methansulfonamid,  
N-{3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}-4-methylbenzolsulfonamid,  
N-{3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}-4-methoxybenzolsulfonamid,  
{4-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}carbaminsäurephenylester,  
{3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}carbaminsäurephenylester,  
N-{3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}-3-trimethylsilylpropargylsäureamid,  
N-{3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}-3-phenylpropargylsäureamid,  
N-{3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}-4,4-dimethyl-2-pentinsäureamid,  
N-{3-[9-Ethyl-2-(trans-4-Hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}-3-(4-chlorphenyl)-propargylsäureamid,  
N-{3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}-3-(4-fluorphenyl)-propargylsäureamid,  
N-{3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}-3-p-tolylpropargylsäureamid,  
N-{3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}-3-(4-methoxyphenyl)propargyl-

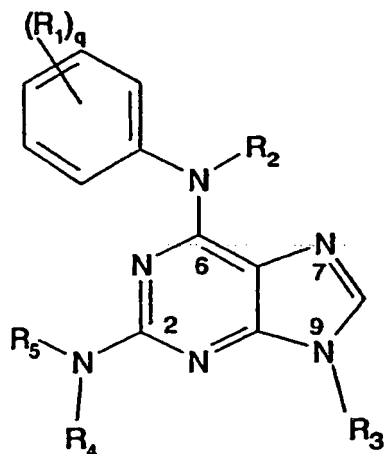
glylsäureamid,  
 3-(4-Chlorphenyl)propinsäure-{3-[2-(4-hydroxycyclohexylamino)-9-isopropyl-9H-purin-6-ylamino]phenyl}amid,  
 3-p-Tolylpropinsäure-{3-[2-(4-hydroxycyclohexylamino)-9-isopropyl-9H-purin-6-ylamino]phenyl}amid,  
 3-(4-Methoxyphenyl)propinsäure-{3-[2-(4-hydroxycyclohexylamino)-9-isopropyl-9H-purin-6-ylamino]phenyl}amid,  
 3-(4-Fluorphenyl)propinsäure-{3-[2-(4-hydroxycyclohexylamino)-9-isopropyl-9H-purin-6-ylamino]phenyl}amid,  
 3-(Phenyl)propinsäure-{3-[2-(4-hydroxycyclohexylamino)-9-isopropyl-9H-purin-6-ylamino]phenyl}amid,  
 Biphenyl-4-carbonsäure-{3-[2-(4-hydroxycyclohexylamino)-9-isopropyl-9H-purin-6-ylamino]phenyl}amid,  
 3-m-Tolylpropinsäure-{3-[9-ethyl-2-(4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}amid,  
 3-(3-Trifluormethylphenyl)propinsäure-{3-[9-ethyl-2-(4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}amid,  
 4,4-Dimethylpent-2-insäure-{3-[9-ethyl-2-(4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}amid,  
 3-(6-Methylpyridin-2-yl)propinsäure-{3-[9-ethyl-2-(4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}amid,  
 3-(4-Methylpyrimidin-2-yl)propinsäure-{3-[9-ethyl-2-(4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}amid,  
 N-{3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}-3-(2,6-dichlorphenyl)propargylsäureamid,  
 N-{3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}-3-(2-thiophenyl)propargylsäureamid,  
 N-{3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}-3-(2,5-dimethylphenyl)propargylsäureamid,  
 N-{3-[9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}-3-(3,4-dimethylphenyl)propargylsäureamid,  
 4-Piperidin-1-yl-but-2-insäure-{3-[9-ethyl-2-(4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}amid,  
 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)-but-2-insäure-{3-[9-ethyl-2-(4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin-6-ylamino]phenyl}amid  
 und die pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon.

12. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 11 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer solchen Verbindung zur Verwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 11 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer solchen Verbindung zusammen mit einem pharmazeutischen Träger enthält.

14. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 11 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes einer solchen Verbindung zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verwendung bei der Chemotherapie von Tumoren oder Osteoporose.

15. Verfahren zur Herstellung eines 2-Amino-6-anilinopurinderivats der Formel I



worin  
 q für 1 bis 5 steht,

$R_1$  steht für

$\alpha$ )  $-S(=O)_k-NR_6R_7$ , worin

$k$  für 1 oder 2 steht,

worin unter der Maßgabe, dass  $R_6$  und  $R_7$  nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen können, folgendes gilt

$\alpha 1$ )  $R_6$  und  $R_7$  können gleich oder verschieden sein und für einen aliphatischen, carbocyclischen, heterocyclischen, carbocyclisch-aliphatischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest, Wasserstoff oder niederaliphatisches Acyl stehen, oder

$\alpha 2$ )  $R_6$  und  $R_7$  stehen zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkyl- oder Alkenylrest, worin 1 bis 3 C-Atome ersetzt sein können durch Sauerstoff Schwefel oder Stickstoff, oder

$\beta$ ) N-(Arylniederalkyl)carbamoyl, oder

$\gamma$ ) einen Rest der Formel  $-NH-S-(=O)_i-R_8$ , worin

$i$  für 2 steht,

$R_8$  für einen aliphatischen, carbocyclischen oder heterocyclischen Rest steht, oder

$\delta$ ) einen Rest der Formel  $-NH-C(=O)-R_9$ , worin

$R_9$  für Aryloxy, Alkynyl, Heterocyclalkynyl, Arylalkynyl, Heteroarylalkynyl, Alkynyloxy oder Arylalkynyloxy steht, das jeweils unsubstituiert oder substituiert ist,

worin falls mehr als ein Rest  $R_1$  im Molekül vorkommt, diese gleich oder verschieden sein können,

$R_2$  für Wasserstoff, Carbamoyl oder N-Niederalkylcarbamoyl steht,

$R_3$  für einen niederaliphatischen Rest steht, der unsubstituiert ist oder durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder N,N-Diniederalkylamino substituiert ist, und

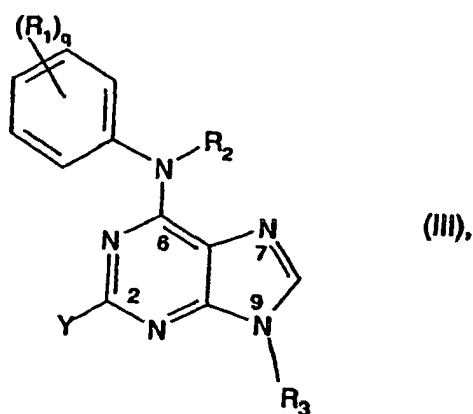
a)  $R_4$  für Wasserstoff, Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxyl, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 1 bis 30 C-Atomen, einen substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, einen substituierten carbocyclischen oder carbocyclisch-aliphatischen Rest mit nicht mehr als 29 C-Atomen oder einen heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest mit nicht mehr als 20 C-Atomen und nicht mehr als 9 Heteroatomen steht, und

$R_5$  unabhängig von  $R_4$  mit der Ausnahme von Wasserstoff wie oben für  $R_4$  definiert ist, oder

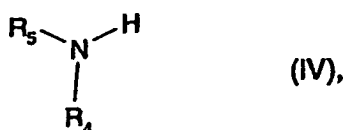
b)  $R_4$  und  $R_5$  zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkyl- oder Alkenylrest mit jeweils nicht mehr als 15 C-Atomen stehen, worin 1 bis 3 C-Atome durch Sauerstoff Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können,

oder eines Salzes hiervon, gekennzeichnet durch

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  für  $-SO_kNR_6R_7$  steht, Umsetzung einer Verbindung der Formel III

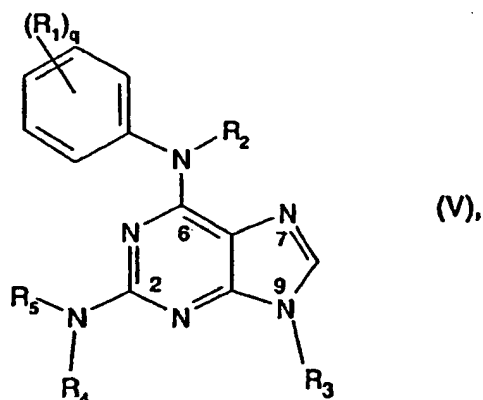


worin  $Y$  für eine geeignete Abgangsgruppe steht,  $R_1$  für  $-SO_kNR_6R_7$  steht und die anderen Substituenten und Symbole wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert sind, wobei die in dieser Verbindung vorkommenden freien funktionellen Gruppen erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt sind, mit einem Amin der Formel IV



worin die Substituenten wie oben für die Verbindung der Formel I definiert sind, in der Verbindung vorkommende funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt sind, oder gemäß dem Prinzip der latenten Funktionalität in einer Form vorliegen, die in diese funktionellen Gruppen umgewandelt werden kann, und Abspaltung der vorhandenen Schutzgruppen und erforderlichenfalls Umwandlung der funktionellen Gruppen in die schließliche Form gemäß Formel I, oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  für N-(Arylniederalkyl)carbamoyl steht, Umsetzung einer Verbindung der Formel V



worin  $R_1$  für  $-CO_2H$  steht und die anderen Substituenten und Symbole wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert sind, freie funktionelle Gruppen, die in dieser Verbindung vorhanden sind, erforderlichenfalls durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt werden, mit einem Arylniederalkylamin, wobei freie funktionelle Gruppen, die im Arylrest vorhanden sind, erforderlichenfalls durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, und Abspaltung der vorhandenen Schutzgruppen, oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  für einen Rest der Formel  $-NH-S(=O)_i-R_8$  oder der Formel  $-NH-C(=O)-R_9$  steht, Umsetzung einer Verbindung der Formel V, worin  $R_1$  für  $-NH_2$  steht und die anderen Substituenten und Symbole wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert sind, freie funktionelle Gruppen, die in dieser Verbindung vorhanden sind, erforderlichenfalls durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, mit einer Verbindung der Formel VI oder VII

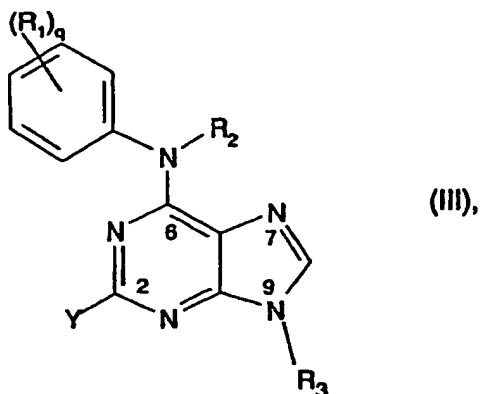


oder



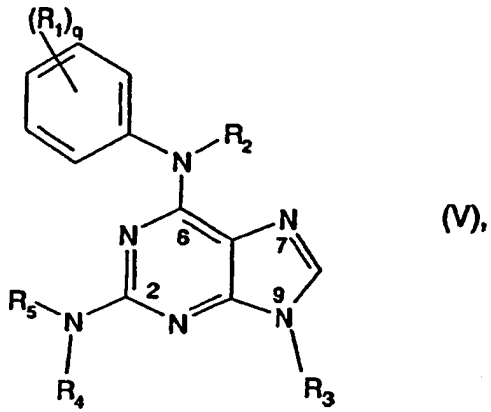
worin Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht und  $R_8$  und  $R_9$  wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert sind, freie funktionelle Gruppen, die in  $R_8$  oder  $R_9$  vorhanden sind, erforderlichenfalls durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt werden und Abspaltung der vorhandenen Schutzgruppen, worin die obige Vorsilbe "Nieder" für einen Rest steht, der nicht mehr als 7 Kohlenstoffatome enthält, und nach der Ausführung von Verfahren a), b) oder c), falls dies zur Herstellung eines Salzes erforderlich ist, Umwandlung einer entstehenden freien Verbindung der Formel I in ein Salz oder erforderlichenfalls zur Herstellung einer freien Verbindung, Umwandlung eines entstehenden Salzes einer Verbindung der Formel I in die freie Verbindung.

#### 16. Verbindung der Formel III



worin Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht,  $R_1$  für  $-SO_2NR_6R_7$  steht und die anderen Substituenten und Symbole wie in Anspruch 1 für die Verbindungen der Formel I definiert sind, wobei es für die freien funktionellen Gruppen, die hierin vorkommen, möglich ist, von leicht abspaltbaren Schutzgruppen geschützt zu werden, oder ein Salz hiervon.

17. Verbindung der Formel V



worin  $R_4$  für  $\text{CO}_2\text{H}$  steht und die anderen Substituenten und Symbole wie in Anspruch 1 für die Verbindungen der Formel I definiert sind, freie funktionelle Gruppen, die hierin vorhanden sind, geschützt sind, erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen, oder ein Salz hiervon.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen