

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Dezember 2009 (30.12.2009)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/156182 A2

- (51) **Internationale Patentklassifikation:**
C07D 239/22 (2006.01) C07D 239/54 (2006.01)
- (21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP2009/004698
- (22) **Internationales Anmeldedatum:**
25. Juni 2009 (25.06.2009)
- (25) **Einreichungssprache:** Deutsch
- (26) **Veröffentlichungssprache:** Deutsch
- (30) **Angaben zur Priorität:**
10 2008 030 091.8 25. Juni 2008 (25.06.2008) DE
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US):** RESPROTECT GMBH [DE/DE]; Fiedlerstrasse 34, 01307 Dresden (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US):** FAHRIG, Rudolf [DE/DE]; Pillnitzer Landstrasse 159, 01326 Dresden (DE). EGER, Kurt [DE/DE]; Alte Landstrasse 15/4, 72072 Tübingen (DE). FÜHRER, Martin [DE/DE]; Schreiberstrasse 4, 04109 Leipzig (DE). HEINZE, Nicole; Sommerfelder Weg 7, 04329 Leipzig (DE). KLEMM, Matthias [DE/DE]; Leopoldstrasse 31, 04277 Leipzig (DE). HEINRICH, Jörg-Christian [DE/DE]; Pohlandstrasse 14, 01309 Dresden (DE).
- (74) **Anwalt:** PFENNING, MEINIG & PARTNER; Theresienhöhe 13, 80339 München (DE).
- (81) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)



WO 2009/156182 A2

(54) **Title:** URACIL DERIVATIVES AND USE THEREOF

(54) **Bezeichnung:** URACILDERIVATE UND DEREN VERWENDUNG

(57) **Abstract:** The invention relates to uracil derivatives and use thereof as therapeutic agents. The uracil derivatives are used in particular together with a cytostatic agent for suppressing or reducing resistance building up on cytostatic treatment.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft Uracilderivate sowie deren Anwendung als therapeutischer Wirkstoff. Die Uracilderivate werden dabei insbesondere zusammen mit einem Zytostatikum zur Unterdrückung oder Reduzierung der Resistenzenbildung bei der Zytostatikabehandlung eingesetzt.

Uracilderivate und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft Uracilderivate sowie deren Anwendung als therapeutischer Wirkstoff. Die Uracilderivate werden dabei insbesondere zusammen mit einem Zytostatikum zur Unterdrückung oder Reduzierung der Resistenzenbildung bei der Zytostatikabehandlung eingesetzt.

Standardtherapie für Krebserkrankungen ist die Chemotherapie. Zytostatika beeinflussen die Zellteilung und sind dementsprechend besonders toxisch für schnell wachsende Tumorzellen. Zytostatika induzieren Apoptose, d.h. sie führen zum Zelltod der Tumorzellen. Leider ist die resistenzfreie Behandlungsperiode mit den gegenwärtig auf dem Markt befindlichen Zytostatika meist nicht lang genug, um den Tumor gänzlich zu vernichten. Zur Verbesserung dieser Situation wurden „Chemosensitizer“ entwickelt, die bestehender Resistenz entgegenwirken.

Wird die Resistenz durch die Amplifikation (Vervielfachung) und Überexpression des „multi-drug resistance“-Gens (MDR-1) hervorgerufen, kann diese durch Inaktivierung von dessen Genprodukt (P-Glykoprotein) vermindert werden (Takara K, Sakaeda T, Okumura K. An update on overcoming MDR1-mediated multidrug resistance in cancer chemotherapy. Curr. Pharm. Des. 2006; 12(3):273-86).

Schwere Nebenwirkungen standen bisher einem Einsatz von P-Glykoprotein-Hemmern im Wege. Substanzen der dritten Generation sind wahrscheinlich wegen ihrer toxischen Wirkung nur für eine Kurzzeitbehandlung einsetzbar und auch nur bei den wenigen Tumoren, deren Resistenz ausschließlich auf der Wirkung des „multi-drug resistance“-Gens beruht. Darüber hinaus wurden Inhibitoren der Rezeptoren für Tyrosinkinase oder der Überexpression einzelner Onkogene entwickelt. Behandelt werden können allerdings immer nur einige wenige geeignete Tumoren (Desoize B., Jardillier J., Multicellular resistance: a paradigm for clinical resistance? Crit Rev Oncol Hematol. 2000; 36:193-207).

Aus der EP 0 806 956 sind 5-substituierte Nukleoside zur Hemmung der Resistenzbildung bei der Zytostatika-Behandlung bekannt. Bei den hier ausgeführten Verbindungen handelt es sich um (E)-5'-(2-Bromvinyl)-2'-desoxyuridin (BVDU) und (E)-5'-(2-Bromvinyl)uracil (BVU).

Diese verhindern die Resistenzbildung und bekämpfen nicht schon existierende Resistenzen. Im Gegensatz zu den seit Jahrzehnten bekannten und meist erfolglosen Versuchen, schon existierende Chemoresistenzen zu um-

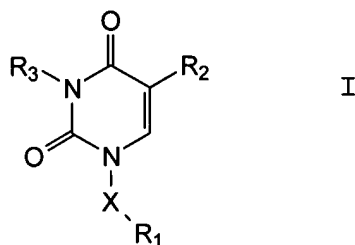
gehen oder zu mindern, gibt es für diesen technologischen Ansatz weltweit keine Konkurrenz (Fahrig, R., Heinrich, J.C., Nickel, B., Wilfert, F., Leisser, C., Krupitza, G., Praha, C., Sonntag, D., Fiedler, B., Scherthan, H., and Ernst, H. Inhibition of induced chemoresistance by co-treatment with (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (RP101). Cancer Res. 63 (2003) 5745 -5753). Das erste Arzneimittel BVDU zeigte in zwei klinischen Studien mit Pankreas (Bauchspeicheldrüsen)-Krebspatienten eine statistisch signifikante Wirkung. Die Wirkung der Kobehandlung von Zytostatika mit BVDU war wirkungsvoller als jede andere bisher beschriebene Chemotherapie (Fahrig, R., Quietzsch, D., Heinrich, J.-C., Heinemann, V., Boeck, S., Schmid, R.M., Praha, C., Liebert, A., Sonntag, D., Krupitza, G., und Haenel, M.; RP101 improves the efficacy of chemotherapy in pancreas carcinoma cell lines and pancreatic cancer patients. Anti-Cancer Drugs 17, 1045-1056, 2006).

Daher war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Substanzen bereitzustellen, die eine gegenüber den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen höhere Wirksamkeit im Hinblick auf die Unterdrückung oder Reduzierung der Resistenzenbildung bei der Zytostatika-Behandlung aufweisen.

Diese Aufgabe wird durch die Uracilderivate mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst. In Anspruch 6 werden die Uracilderivate zur Anwendung als therapeutischer Wirkstoff bereitgestellt. In Anspruch 8 wird die Verwendung derartiger Uracilderivate zur Unterdrückung oder Reduzierung der Resistenzenbildung bei der Zytostatikabehandlung bereitgestellt. Die weiteren abhängigen Ansprüche zeigen vorteilhafte Weiterbildungen auf.

Erfindungsgemäß werden Uracilderivate der allgemeinen Formel I bereitgestellt:

5

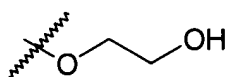


mit

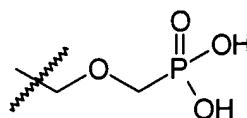
R_1 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus lineares oder verzweigtes C_2 - C_{18} -Alkenyl, lineares oder verzweigtes C_2 - C_{18} -Alkynyl, unsubstituierte oder substituierte aromatische Reste mit 6-22 Kohlenstoffatomen und/oder unsubstituierte oder substituierte heteroaromatische Reste mit 5-22 Kohlenstoffatomen, C_5 - C_8 -Cycloalkyl, C_5 - C_8 -Cycloalkenyl, Adamantyl

X eine Einfachbindung oder ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $(CHR_4)_n$ mit $n = 1$ bis 3, CO, CNR_4 , CNOH, SO und SO_2 , wobei R_4 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, lineares oder verzweigtes C_1 - C_{18} -Alkyl, Reste der Formeln II bis IV,

20

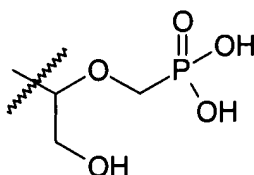


II



III

25



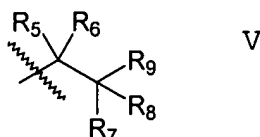
IV

30

und Reste wie für R_1 definiert,

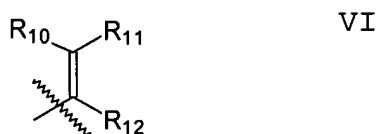
R₂ ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- a) gesättigten Resten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus lineares oder verzweigtes C₃-C₁₈-Alkyl oder Resten der allgemeinen Formel V:



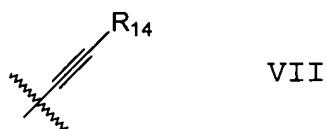
wobei R₅ bis R₉ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, lineares oder verzweigtes C₁-C₁₈-Alkyl, lineares oder verzweigtes C₂-C₁₈-Alkenyl, lineares oder verzweigtes C₂-C₁₈-Alkinyl, F, Cl, Br, I, NO₂, CN und OH,

- b) ungesättigten Resten der allgemeinen Formel VI:



wobei R₁₀, R₁₁ und R₁₂ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, F, Br, Cl, I, CN, NO₂, COOR₁₃ oder CON(R₁₃)₂ mit R₁₃ = H oder lineares oder verzweigtes C₁-C₁₈-Alkyl und die Reste R₁₀ und/oder R₁₁ sowohl in (E)- als auch in (Z)-Konformation angeordnet sein können,

- c) ungesättigten Resten der allgemeinen Formel VII:

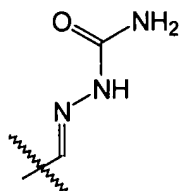


wobei R₁₄ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Halogenen (F, Cl, Br und/oder I), -Si(CH₃)₃, primärem, sekundärem oder tertiärem

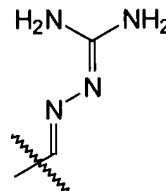
Amin oder primärem, sekundärem oder tertiärem Aminomethyl; oder

- d) ein Rest ausgewählt aus der Gruppe von Verbindungen der allgemeinen Formeln VIII bis X

5

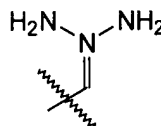


VIII



IX

10



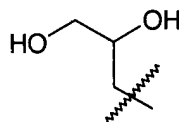
X

- e) CHO, COOR₁₃, CH₂OR₁₃, CON(R₁₃)₂ oder 1,2,3-Triazol-4-yl; und

15

R₃ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, lineares oder verzweigtes C₁-C₁₈-Alkyl, lineares oder verzweigtes C₂-C₁₈-Alkenyl, C₅-C₈-Cycloalkyl, C₅-C₈-Cycloalkenyl, unsubstituiertes oder substituiertes Benzyl oder Benzoyl und/oder einem Rest der allgemeinen Formel XI:

20



XI

mit der Maßgabe, dass folgende Verbindungen ausgeschlossen sind:

25

R₁ = H, R₂ = Phenyl, R₃ = Ethyl und R₄ = H;

R₁ = H, R₂ = 2-Hydroxy-3-methylphenyl,
R₃ = Ethyl, R₄ = H;

R₁ = H, R₂ = 4-Methoxyphenyl, R₃ = 1-Fluor-vinyl und
R₄ = H.

30

Sofern einer oder mehrere der Reste R₁, R₂, R₃ oder X ein Chiralitätszentrum aufweisen, sind im Rahmen der

vorliegenden Erfindung sowohl die reinen Enantiomere als auch deren Racemate umfasst.

Vorzugsweise sind für die Reste R_1 und/oder R_4 unabhängig voneinander die unsubstituierten oder substituierten aromatischen Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Phenyl, Mono-, Di-, Tri-, Tetra- oder Pentahalogenphenyl, insbesondere 4-Fluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl oder Perfluorphenyl, Mono-, Di- oder Tri- C_1 - C_{18} -Alkoxyphenyl, insbesondere 4-Methoxyphenyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl, Mono-, Di- oder Trinitrophenyl, insbesondere 4-Nitrophenyl, oder Vinyl.

Vorzugsweise ist R_2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

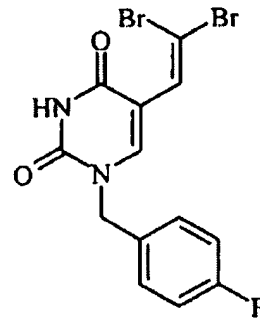
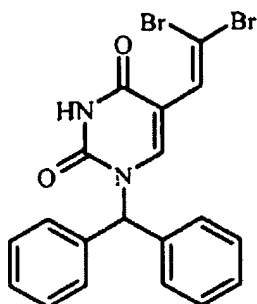
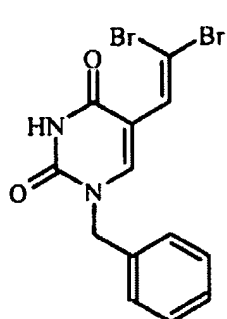
- 15 a) Methyl, Ethyl, Propyl, 1,2-Dichlor-2-hydroxyethyl, 1,2-Dibrom-2-hydroxyethyl, 1,2-Diod-2-hydroxyethyl,
- 20 b) (E)-2-Chlorvinyl, (E)-2-Bromvinyl, (E)-2-Iodvinyl, 2,2-Dibromvinyl, (E)-2-Cyanovinyl, 2,2-Dicyanovinyl, (E)-2-Nitrovinyl, 2,2-Dinitrovinyl, (E)-2-Carboxyvinyl, (E)-2-Cyano-2-carboxyvinyl, (E)-2-Carboxy- C_1 - C_8 -alkylestervinyl, (E)-2-Cyano-2-carboxy- C_1 - C_8 -alkylestervinyl, (E)-2-Carbonsäureamidvinyl, (E)-2-Cyano-2-carbonsäureamidvinyl, (E)-2-Carbonsäure- C_1 - C_8 -alkylamidvinyl, (E)-2-Cyano-2-carbonsäure- C_1 - C_8 -alkylamidvinyl sowie die jeweiligen (Z)-Isomere, oder
- 25 c) Ethinyl, Bromethinyl, Trimethylsilylethinyl.

Es ist weiter bevorzugt, dass R_{14} unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Piperidino, Piperazino, Morpholino, Piperidinomethyl, Piperazinomethyl und Morpholinomethyl.

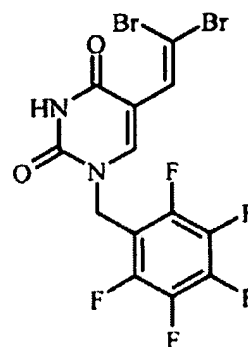
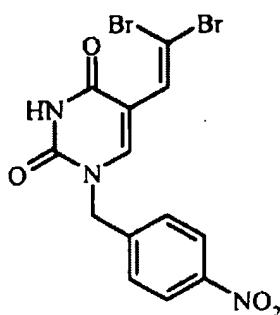
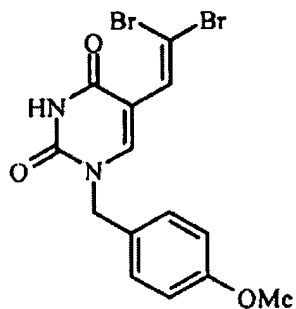
30

Vorzugsweise sind die erfindungsgemäßen Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

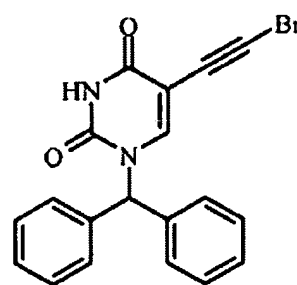
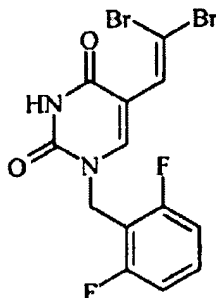
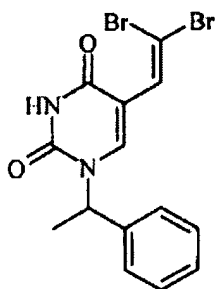
5



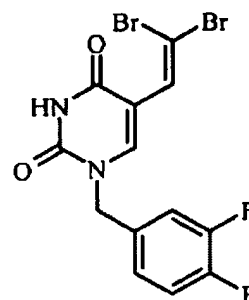
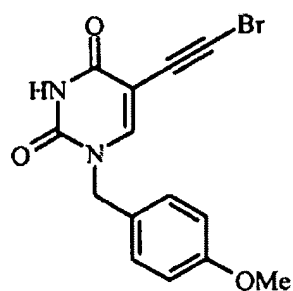
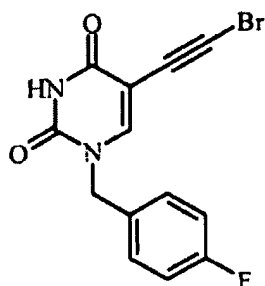
10

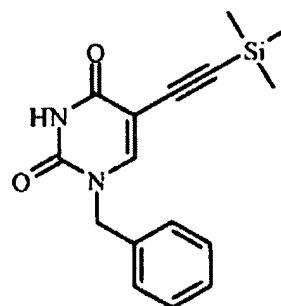
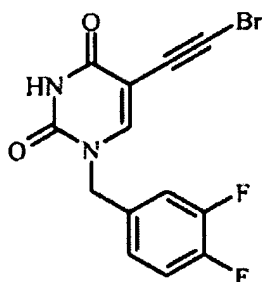
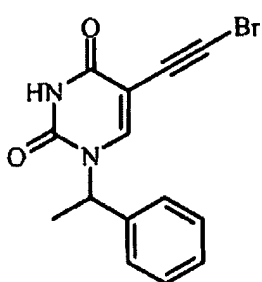
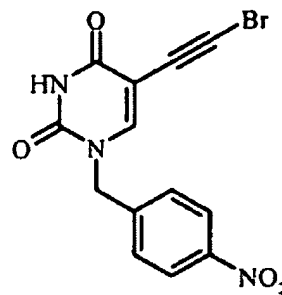
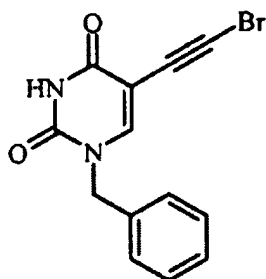
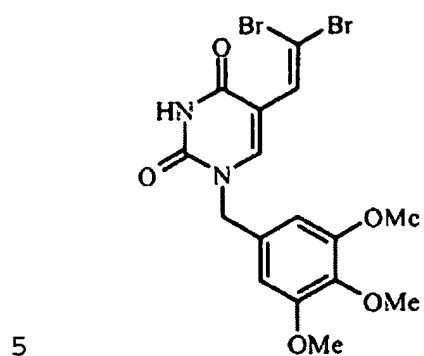


15

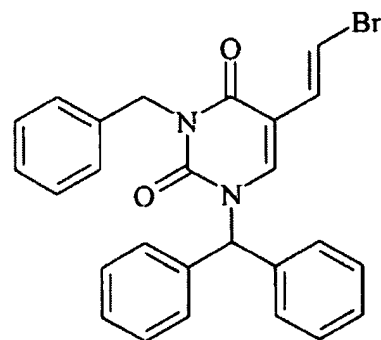
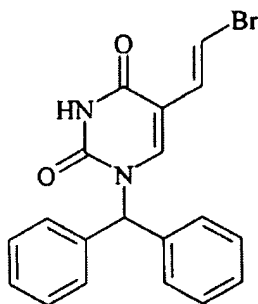
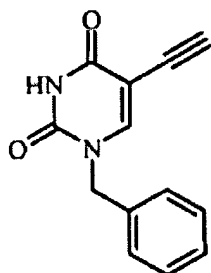


20

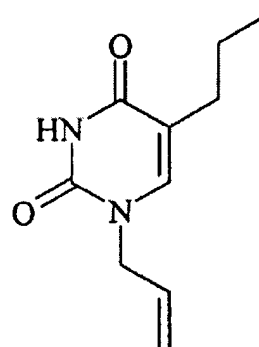
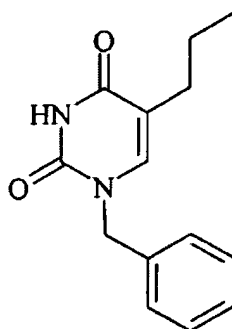
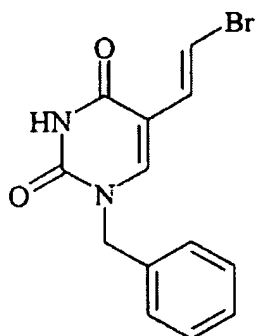




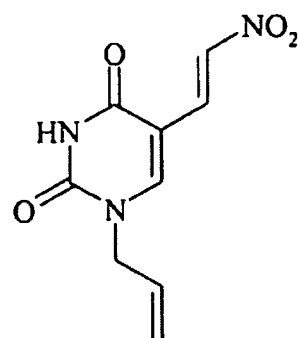
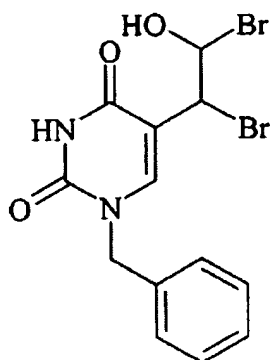
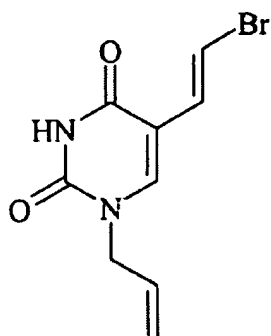
10



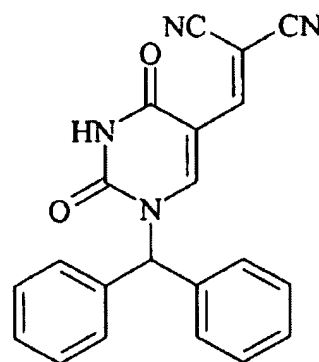
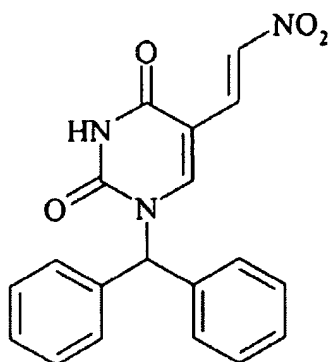
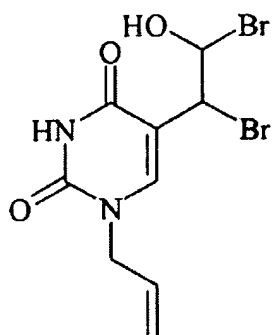
15



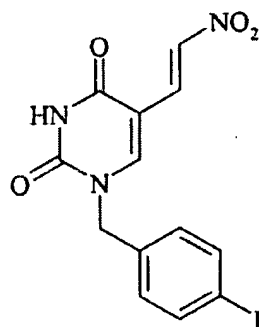
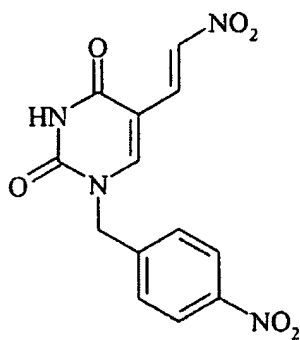
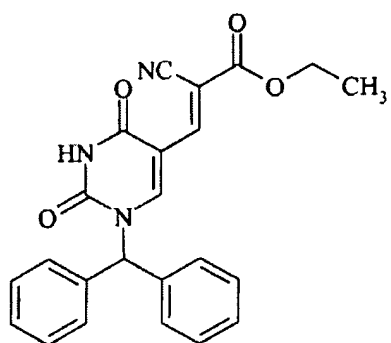
5



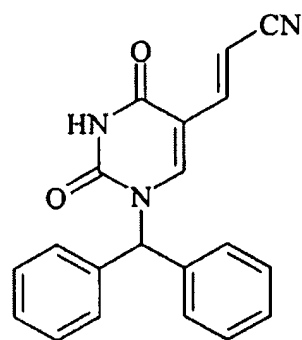
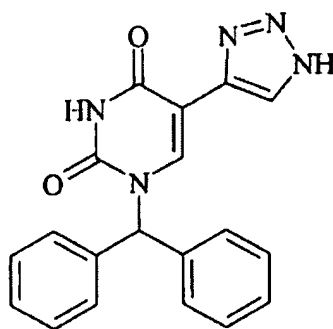
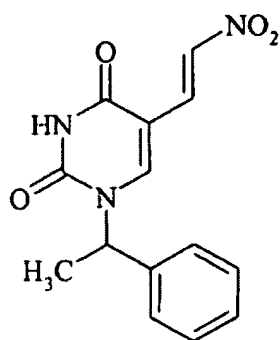
10



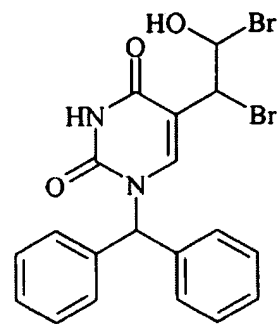
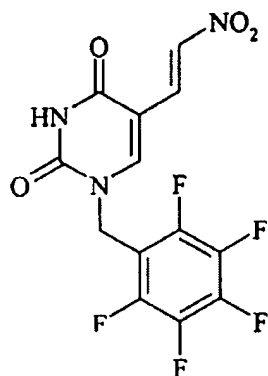
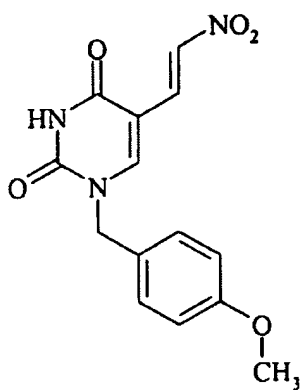
15



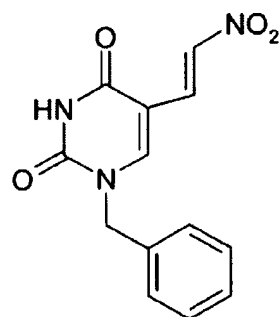
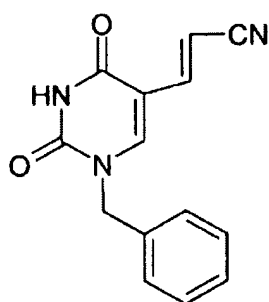
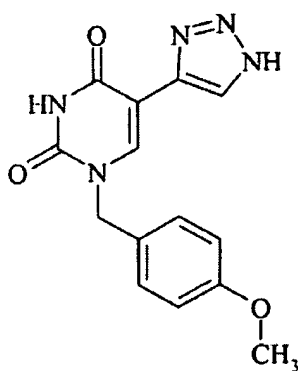
20



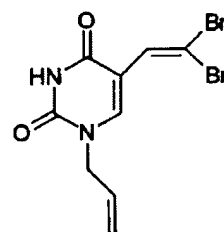
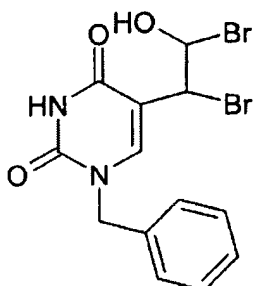
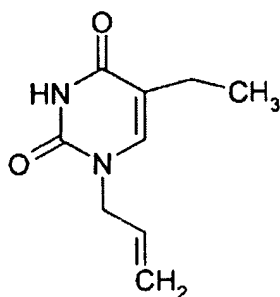
5



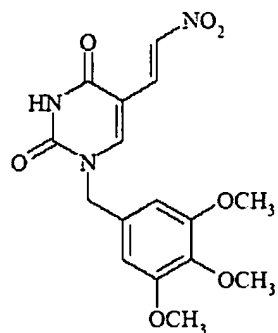
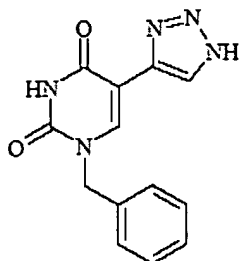
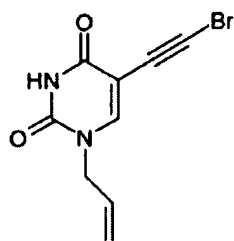
10



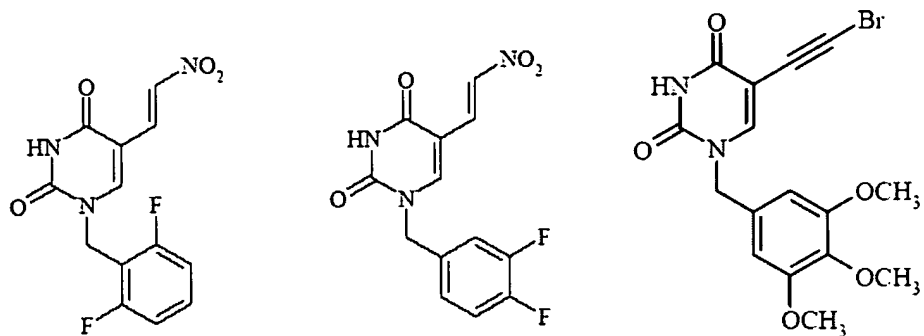
15



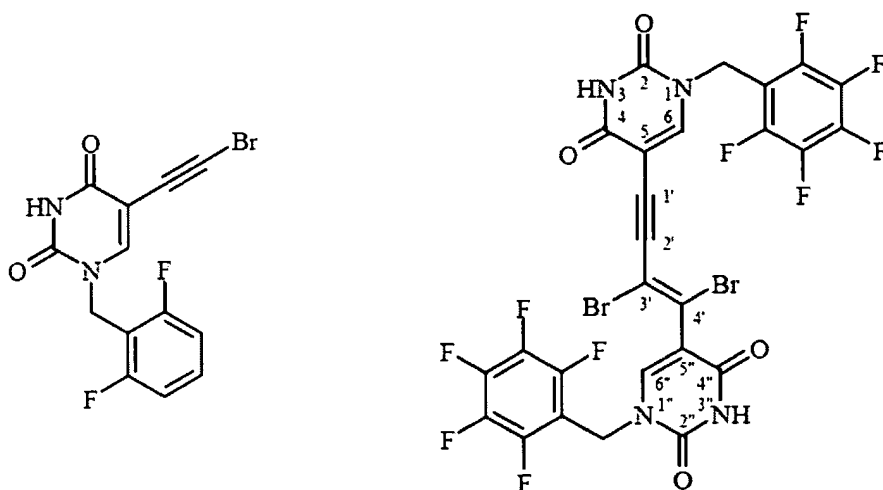
20



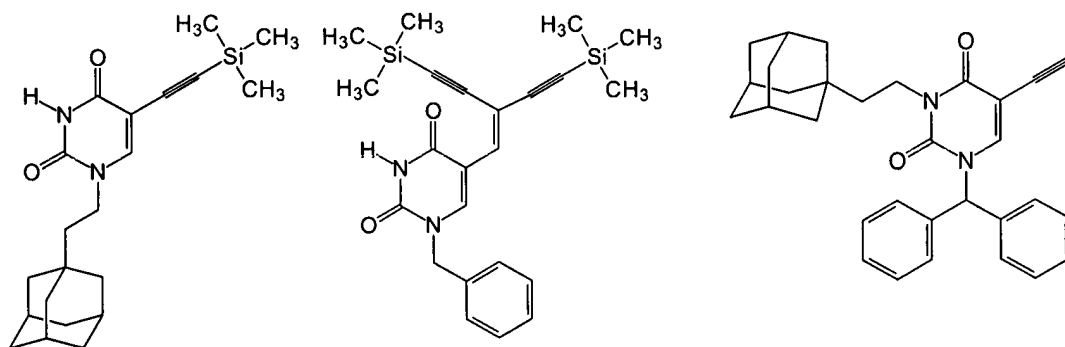
5



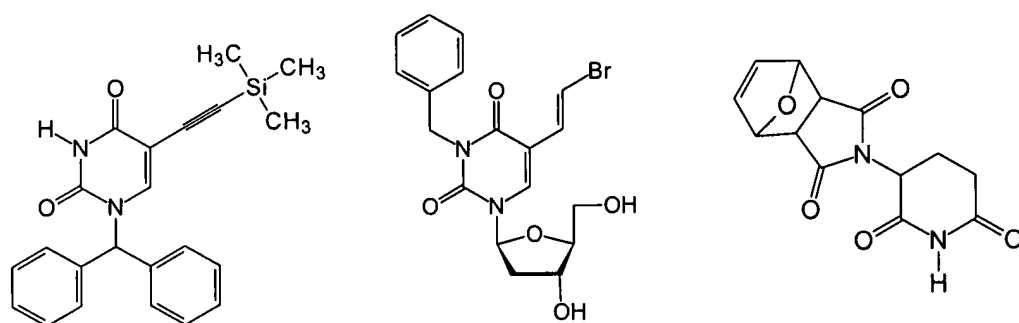
10

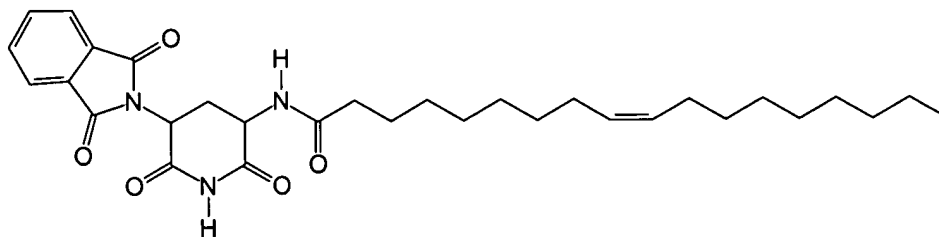


15



20





5

Erfindungsgemäß werden erstmals auch die zuvor beschriebenen Uracilderivate zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe bereitgestellt.

10

Diese werden bevorzugt zusammen mit mindestens einem Zytostatikum, in einer gemeinsamen Formulierung oder in getrennten Formulierungen eingesetzt.

15

Erfindungsgemäß wird auch die Verwendung der zuvor beschriebenen Uracilderivate sowie mindestens eines Zytostatikum zur Unterdrückung oder Reduzierung der Resistenzenbildung bei der Zytostatikabehandlung bereitgestellt.

20

Anhand der nachfolgenden Beispiele und Figuren soll der erfindungsgemäße Gegenstand im Detail beschrieben werden, ohne diesen auf die hier beschriebenen speziellen Ausführungsformen einschränken zu wollen.

25

Die Figuren 1 bis 3 zeigen den Einfluss erfindungsgemäßer Verbindungen (gemäß den Beispielen 1 bis 24, wobei eine Zuordnung der einzelnen Verbindungen von A bis Y erfolgte) in Kombination mit Mitomycin C (MMC) im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von MMC bzw. zur Verabreichung von MMC mit BVDU auf die Zellzahl von AH13r-Zellen im zeitlichen Verlauf. AH13r-Zellen wurden dabei steigenden Dosen des Zytostatikums MMC ausgesetzt. Aus allen Figuren ist zu erkennen, dass die Wirkung von MMC zusammen mit den erfin-

30

dungsgemäßen Verbindungen im Vergleich zu MMC und BVDU deutlich stärker ist.

Beispiele

5 1) Allgemeine Angaben

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte am Mikroheiztischmikroskop BOËTIUS (VEB NAGEMA). Die Werte sind korrigiert angegeben.

10 Die IR-Spektren wurden an einem FT-IR-Spektrometer PC 16 der Firma Perkin Elmer mit Kaliumbromid-Presslingen aufgenommen.

Zur Aufnahme der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurde ein Varian Mercury 300 Spektrometer (^1H : 300MHz; ^{13}C : 75MHz; ^{19}F : 282 MHz), ein Bruker X400 (^1H : 400MHz; ^{13}C : 100MHz) oder ein Bruker DRX 600 Spektrometer (^1H : 600MHz; ^{13}C : 150MHz) verwendet. Als innerer Standard für die chemische Verschiebung δ , angegeben in ppm, diente das jeweils verwendete Lösungsmittel. Bei ^1F -NMR-Spektren wurde auf Trifluoressigsäure referenziert. Falls nicht anders angegeben, kam DMSO-d₆ als Lösungsmittel zum Einsatz.

25 Die EI-Massespektren wurden mit einem Varian MAT CH6-Spektrometer (Fa. Thermo Electron) bzw. mit einem VG ZAB-HSQ-Spektrometer (Fa. Waters) aufgenommen. Zur Messung der ESI-LR-Massespektren diente ein Esquire 3000+ von Bruker Daltonics, die ESI-HR-Messungen erfolgten am 7Tesla ApexTM II FT-ICR-Massenspektrometer der Firma Bruker Daltonics (kontinuierliche Fließinjektion mittels Spritzenpumpe, Flussrate 120µl/h, 30 Spray-/Trockengas: Stickstoff). Bei den Peaks der Massenspektren werden das Masse/Ladungsverhältnis und die Zuordnung in eckigen Klammern angegeben. Bei 5-

Bromethinyl- und 5-(2,2-Dibrom-vinyl)uracilderivaten sind zur eindeutigen Zuordnung die monoisotopischen Massepeaks angegeben.

5 Für säulenchromatographische Trennungen wurde Kieselgel 60 der Korngröße 0,063-0,2mm der Firma Merck verwendet. Soweit nicht anders angegeben, wurde eine Säule mit den Maßen 3cm x 45cm mit 100g Kieselgelfüllung benutzt. Zur Trennung der Verbindungen K und J kam Kieselgel 60 der Korngröße 0,040-0,063mm der Firma Merck zum Einsatz. Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde an Kieselgel-DC-Folien der Firma Merck (Kieselgel 60 F254) durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch Betrachten im UV-Licht (DESAGA HP-UVIS 254nm / 366nm).

15 Folgende Fließmittelsysteme wurden für Dünnschicht- und Säulenchromatographie eingesetzt:

I	Toluol / Aceton / Methanol	7 : 2 : 1
II	Dichlormethan / Methanol / ethanol. Ammoniak	15 : 4 : 1
III	Ethylacetat / n-Hexan	6 : 4
IV	Ethylacetat / n-Hexan	7 : 3
V	Ethylacetat / Methanol	9 : 1

Nachfolgende Substanzen wurden nach bestehenden Literaturvorschriften synthetisiert:

20 5-Bromethinyluracil (1), 5-Hydroxymethyluracil (2), 5-(2,2-Dibromvinyl)uracil (3), 2-Desoxy-3,5-di-O-(p-chlorbenzoyl)-D-ribofuranosylchlorid (4), 5-Ethinyluracil (5) und 5-Trimethylsilylethinyluracil (6)

25 Um eine bessere Vergleichbarkeit der NMR-Daten zu gewährleisten, wurden die Atome der Verbindungen teilweise

abweichend zur bestehenden IUPAC- Nomenklatur durchnummeriert.

Beispiel 1

5

1-Benzhydryl-3-benzyl-5-(2-bromvinyl)uracil (A)
(1-Benzhydryl-3-benzyl-5-((E)-2-bromvinyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion)

$C_{26}H_{21}BrN_2O_2$ Mr 473,37

10

0,96g (2,5mmol) 1-Benzhydryl-BVU und 0,42g (3,0mmol) K_2CO_3 werden unter Schutzgasatmosphäre in 8ml DMF gemischt. Zu dieser Suspension gibt man 0,45ml (3,75mmol) Benzylbromid und rührt 12h bei Raumtemperatur (Reaktionskontrolle mit DC, Fließmittel Hexan/Ethylacetat = 5/1). Der Ansatz wird mit 30ml Ether versetzt und anschließend mehrmals im Scheidetrichter mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und abrotiert.

15

Ausbeute: 0,65g (1,4mmol, 56% d. Th.)

20

Schmp.: 131°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm]):
 5,03 (s, 2H, CH₂), 6,91 (d, 1H, =CHBr, ³JH-H = 13,5Hz), 7,02 (s, 1H, N-CH), 7,21- 7,41 (m, 15 H, Ar)
 7,26 (d, 1H, -CH=, ³JH-H = 13,2Hz), 7,70 (s, 1H, H 6)

25

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm]):
 45,0 (CH₂), 63,8 (N-CH), 108,0 (C 5), 109,9 (=CHBr),
 127,9- 129,6 (15C, Ar) 130,7 (-CH=), 137,4 (C 1',
 Benzyl), 138,3 (C 1', Benzhydryl), 141,5 (C 6), 151,0
 (C 2), 161,2 (C 4)

30

MS (ESI positiv, Aceton/MeOH) m/z :

495,06817 $[M+Na]^+$ (berechnet für $C_{26}H_{21}BrN_2NaO_2^+$:
495,06786)

967,14686 $[2M+Na]^+$ (berechnet für $C_{52}H_{42}Br_2N_4NaO_4^+$:
967,14650)

5

IR (KBr, ν [cm^{-1}]): 1660, 1703 (Lactam)

Beispiel 2

10

1-Benzyl-5-(2-bromvinyl)uracil (B)
(1-Benzyl-5-((E)-2-bromvinyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-
dion)

$C_{13}H_{11}BrN_2O_2$

Mr 307,15

15

0,43g (2,0mmol) 5-(2-Bromvinyl)uracil (2) werden in
20 ml absolutem Dichlorethan suspendiert. Anschlie-
ßend wird der Ansatz mit Argon überschichtet und un-
ter Rühren 1,2ml (5,0mmol) BSA und einige Tropfen
CTMS zugegeben. Nachdem sich eine klare Lösung gebil-
det hat, werden 0,28ml (2,4mmol) Benzylbromid und ei-
ne katalytische Menge Iod zugegeben und 24h zum Rück-
fluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz auf Kie-
selgel aufgezogen und mittels Säulenchromatographie
gereinigt (Ethylacetat/Hexan = 7/3).

20

25

Ausbeute: 0,11g (0,36mmol, 18% d. Th.)

Schmp.: 183°C

1 H-NMR (DMSO- d_6 , δ [ppm]):

4,86 (s, 2H, CH₂), 6,79 (d, 1H, =CHBr, 3 JH-H =
13,2Hz), 7,24 (d, 1H, -CH=, 3 JH-H = 13,8Hz), 7,28-
7,35 (m, 5H, Ar), 8,04 (s, 1H, H 6), 11,60 (s, 1H,
NH)

30

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm]):
51,5 (CH₂), 107,2 (C 5), 110,3 (=CHBr), 128,2 (C 2'
und C 6'), 128,5 (C 4'), 129,4 (C 3' und C 5'), 130,2
(-CH=), 137,1 (C 1'), 145,2 (C 6), 150,5 (C 2), 162,8
5 (C 4)

MS (ESI positiv, Aceton/MeOH) m/z:

328,98984 [M+ Na]⁺ (berechnet für C₁₃H₁₁BrN₂NaO₂⁺:
328,98961)

10 634,98966 [2M+ Na]⁺ (berechnet für C₂₆H₂₂Br₂N₄NaO₄⁺:
634,99000)

IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1678, 1699 (Lactam)

15

Beispiel 3

1-Allyl-5-(2-bromvinyl)uracil (C)
(1-Allyl-5-((E)-2-bromvinyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-
20 dion)

C₉H₉BrN₂O₂ Mr 257,09

0,43g (2,0mmol) 5-(2-Bromvinyl)uracil (2) werden in
20ml absolutem Dichlorethan suspendiert, der Ansatz
mit Argon überschichtet und unter Rühren 1,2ml
25 (5,0mmol) BSA und einige Tropfen CTMS zugegeben. Nach
ca. 30min bildet sich eine klare Lösung, es werden
0,21ml (2,4mmol) Allylbromid und eine katalytische
Menge Iod hinzugefügt und 24h zum Rückfluss erhitzt.
Anschließend wird der Ansatz auf Kieselgel aufgezogen
30 und mit Ethylacetat/Hexan = 7/3 säulenchroma-
tographisch aufgearbeitet.

Ausbeute: 0,13g (0,5mmol, 20% d. Th.)
Schmp.: 137°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ[ppm]):

4,28 (d, 2H, H 1'), 5,11- 5,21 (m, 2H, H 3'), 5,84-
5,93 (m, 1H, H 2'), 6,80 (d, 1H, =CHBr,
³J_{H-H} = 13,8Hz), 7,24 (d, 1H, -CH=, ³J_{H-H} = 13,5Hz),
5 7,85 (s, 1H, H 6), 11,56 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ[ppm]):

50,2 (C 1'), 107,0 (C 5), 110,1 (=CHBr), 118,4
(C 3'), 130,2 (-CH=), 133,4 (C 2'), 145,1
10 (C 6), 150,3 (C 2), 162,8 (C 4)

MS (ESI positiv, Aceton/MeOH) m/z:

278,97415 [M+ Na]⁺ (berechnet für C₉H₉BrN₂NaO₂⁺: 278,97396)
534,95863 [2M+ Na]⁺ (berechnet für C₁₈H₁₈Br₂N₄NaO₄⁺:
15 534,95870)

IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1678, 1695 (Lactam)

Beispiel 4

20

1-Benzyl-5-bromethinyluracil (D)

C₁₃H₉BrN₂O₂ Mr 305,13

Die Umsetzung erfolgt analog der allgemeinen Darstel-
lungsmethode für benzylsubstituierte Uracilderivate
25 aus (1) und Benzylbromid.

Ausbeute: 150mg (49% d. Th.)

Schmp.: 162 - 165°C

¹H-NMR (δ [ppm]):

4,85 (s, 2H, N-CH₂-); 7,28-7,37 (m, 5H, Aromat); 8,31 (s, 1H, H-6); 11,69 (s, 1H, -NH)

¹³C-NMR (δ [ppm]):

5 51,6 (N-CH₂-); 55,5 (≡C-Br); 73,2 (-C≡); 98,2 (C-5);
128,3 (C-2' und C-6'); 128,5 (C-4'); 129,4 (C-3' und
C-5'); 137,0 (C-1'); 150,6 (C-6); 150,6 (C-2); 162,7
(C-4)

MS (ESI positiv, Methanol) m/z:

10 326,97426 [M+Na]⁺ (berechnet für C₁₃H₉BrN₂NaO₂⁺: 326,97396)
630,95910 [2M+Na]⁺ (berechnet für C₂₆H₁₈Br₂N₄NaO₄⁺: 630,95870)

IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1682 (Lactam); 2202 (Ethinyl)

15 Beispiel 5

2-((1-Benzhydryl-1,2,3,4-2,4-dioxo-pyrimidin-5-yl)methylen)malononitril (E)

C₂₁H₁₄N₄O₂ Mr 354,37

20 0,38g (2,0 mmol) 2-((1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxopyrimidin-5-yl)methylen)malononitril werden unter Argonatmosphäre in 20ml Acetonitril suspendiert. Man fügt 1,2ml (5,0mmol) BSA und wenige Tropfen CTMS hinzu und rührt 15min. Zu der klaren Lösung gibt man
25 0,74g (3,0mmol) Benzhydrylbromid, eine Spatelspitze Iod und erhitzt 12h zum Rückfluss. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der viskose Rückstand in Hexan aufgenommen. Nachfolgend zieht man die organische Phase auf Kieselgel auf und säult mit He-
30 xan/Ethylacetat = 3/2.

Ausbeute: 0,22g (0,6mmol, 30% d. Th.)

Schmp.: 178°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm]):

5 6,99 (s, 1H, N-CH), 7,21- 7,41 (m, 10 H, Ar), 7,91
(s, 1H, -CH=), 8,30 (s, 1H, H 6), 12,17 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm]):

10 64,0 (N-CH), 78,1 (=C(CN)₂), 107,9 (C 5), 113,8 (CN),
115,5 (CN), 129,2 (C 4'), 129,3 (C 2' und C 6'),
129,7 (C 3' und C 5'), 137,6 (C 1'), 149,1 (C 6),
150,1 (-CH=), 153,1 (C 2), 160,9 (C 4)

MS (ESI positiv, Aceton) m/z:

15 377,10135 [M+ Na]⁺ (berechnet für C₂₁H₁₄N₄NaO₂⁺: 377,10090)
731,21242 [2M+ Na]⁺ (berechnet für C₄₂H₂₈N₈NaO₄⁺: 731,21257)

IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1695, 1724 (Lactam), 2228 (CN)

20

Beispiel 6

1-Benzhydryl-5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)uracil (F)

C₁₉H₁₅N₅O₂

Mr 345,36

25

0,35g (1,0mmol) 1-Benzhydryl-5-(2-nitrovinyl)uracil
und 0,13g (2,0mmol) Natriumazid werden in 15ml DMSO
45min bei 90°C Ölbadtemperatur erhitzt. Nachdem die
Reaktion beendet ist, wird das Lösungsmittel abro-
tiert und das Produkt durch Zugabe von 20ml Eiswasser
30 ausgefällt. Der Niederschlag wird scharf abgesaugt
und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 0,19g (0,56mmol, 56% d. Th.)

Schmp.: 165°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm]):

5 7,00 (s, 1H, N-CH), 7,20- 7,43 (m, 10 H, Ar) 7,81 (s, 1H, =CHNH), 8,07 (s, 1H, H 6)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm]):

10 62,0 (N-CH), 105,5 (C 5), 126,6 (=CNHN=), 128,3-
129,0 (10C, Ar), 137,2 (N-C=C), 137,4 (C 6), 138,0 (C
1'), 150,4 (C 2), 161,4 (C 4)

MS (ESI positiv, Aceton) m/z:

15 368,11167 [M+ Na]⁺ (berechnet für C₁₉H₁₅N₅NaO₂⁺: 368,11180)
713,23393 [2M+ Na]⁺ (berechnet für C₃₈H₃₀N₁₀NaO₄⁺:
713,23437)

IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1685 (Lactam)

20 Beispiel 7

1-Benzhydryl-5-(2-cyanovinyl)uracil (G)
((2E)-3-(1-Benzhydryl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-
dioxypyrimidin-5-yl)acrylnitril)

25 C₁₃H₁₁BrN₂O₂ Mr 329,36

0,33g (2,0mmol) 5-(2-Cyanovinyl)uracil werden unter Argonatmosphäre in 30ml Acetonitril suspendiert und unter Zugabe von 1,2ml (5,0mmol) BSA und einigen Tropfen CTMS silyliert. Nach 45min hat sich eine klare Lösung gebildet, man versetzt mit 0,74g (3,0mmol) Benzhydrylbromid und einer katalytischen Menge Iod.

30

Die Reaktionsmischung wird 8h zum Rückfluss erhitzt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Ansatz mit 20ml kaltem Ethylacetat versetzt. Der auftretende Niederschlag wird abgesaugt.

5 Ausbeute: 0,09g (0,3mmol, 15% d. Th.)

Schmp.: 261°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ[ppm]):

6,54 (d, 1H, =CHCN, ³JH-H = 15,9Hz), 6,96 (s, 1H, N-CH), 7,20- 7,43 (m, 10 H, Ar), 7,25 (d, 1H, -CH=, ³JH-H = 15,9Hz), 7,85 (s, 1H, H 6), 11,86 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ[ppm]):

62,0 (N-CH), 94,6 (=CHCN), 108,2 (C 5), 119,2 (CN), 128,3 (C 4'), 128,5 (C 2' und C 6'), 128,9 (C 3' und C 5'), 137,5 (C 1'), 144,5 (C 6), 146,9 (-CH=), 149,7 (C 2), 161,6 (C 4)

MS (ESI positiv, Aceton) m/z:

352,10553 [M+ Na]⁺ (berechnet für C₂₀H₁₅N₃NaO₂⁺: 352,10565)

681,22194 [2M+ Na]⁺ (berechnet für C₄₀H₃₀N₆NaO₄⁺: 681,22207)

20 IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1685, 1707 (Lactam), 2215 (CN)

Beispiel 8

25 **1-Allyl-5-(2,2-dibromvinyl)uracil (H)**

C₉H₈Br₂N₂O₂

Mr 335,98

300mg (1mmol) 5-(2,2-Dibromvinyl)uracil werden in 40ml abs. Dichlorethan suspendiert, mit 0,61ml

30 (2,5mmol) BSA und einigen Tropfen Chlortrimethylsilan versetzt und bei Raumtemperatur gerührt bis eine

klare Lösung entsteht. Anschließend gibt man 0,10ml
(1,2mmol) Allylbromid und katalytische Mengen Iod zu
und überschichtet mit Argon. Der Ansatz wird für 48h
unter Rückfluss erhitzt und der Reaktionsverlauf mit-
5 tels DC überwacht (Flussmittel II). Das Lösungsmittel
wird abrotiert, der Ansatz auf Kieselgel aufgezogen
und säulenchromatographisch aufgereinigt (Flussmittel
III).

Ausbeute: 260mg (77% d. Th.)

10 Schmp.: 154 - 156°C

¹H-NMR (δ [ppm]):

4,35 (d, 2H, H-1'); 5,15-5,22 (m, 2H, H-3'); 5,85-
5,94 (m, 1H, H-2'); 7,21 (s, 1H, -CH=CBr₂); 8,10 (s,
1H, H-6); 11,65 (s, 1H, -NH)

15 ¹³C-NMR (δ [ppm]):

50,2 (C-1'); 89,7 (-CH=CBr₂); 109,5 (C-5); 118,6 (C-
3'); 129,0 (-CH=CBr₂); 133,5 (C-2'); 144,5 (C-6);
150,4 (C-2); 162,5 (C-4)

MS (ESI positiv, Aceton) m/z:

20 356,88459 [M+Na]⁺ (berechnet für C₉H₈Br₂N₂NaO₂⁺: 356,88447)
690,78036 [2M+Na]⁺ (berechnet für C₁₈H₁₆Br₄N₄NaO₄⁺: 690,77973)

IR (KBr, ν[cm⁻¹]): 1678; 1697 (Lactam)

25 Beispiel 9

1-Allyl-5-bromethinyluracil (I)

C₉H₇BrN₂O₂

Mr 255,07

Zu einer Suspension von 215mg (1mmol) 5-Bromethinyl-
uracil (1) in 40ml abs. Dichlorethan werden 0,61ml
(2,5mmol) BSA und einige Tropfen Chlortrimethylsilan
zugesetzt und bei Raumtemperatur gerührt bis eine
5 klare Lösung entsteht. Nach der Zugabe von 0.10ml
(1,2mmol) Allylbromid und einer katalytischen Menge
Iod wird unter Schutzgasatmosphäre 24h unter Rück-
fluss erhitzt. Der Ansatz wird auf Kieselgel aufgezo-
gen und säulenchromatographisch aufgereinigt (Fluss-
10 mittel III).

Ausbeute: 110mg (43% d. Th.)

Schmp.: 164 - 168 C

¹H-NMR (δ [ppm]):

15 4,27(d, 2H, H-1'); 5,12-5,19 (m, 2H, H-3'); 5,82-5,91
(m, 1H, H-2'); 8,09 (s, 1H, H-6); 11,63 (s, 1H, -NH)

¹³C-NMR (δ [ppm]):

20 50,4 (C-1'); 55,3 (≡C-Br); 73,2 (-C≡); 98,0 (C-5);
118,6 (C-3'); 133,3 (C-2'); 150,3 (C-6); 150,5 (C-2);
162,8 (C-4)

MS (ESI positiv, Aceton) m/z:

276,95841 [M+Na]⁺ (berechnet für C₉H₇BrN₂NaO₂⁺: 276,95831)

530,92785 [2M+Na]⁺ (berechnet für C₁₈H₁₄Br₂N₄NaO₄⁺:

25 530,92740)

IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1628, 1708 (Lactam); 2200
(Ethinyl)

Beispiel 10**5-(2,2-Dibromvinyl)-2'-desoxyuridin (α - und β -Anomere, K und J)**

5

590mg (2mmol) 5-(2,2-Dibromvinyl)uracil (3), 1,2ml BSA, sowie einige Tropfen Chlortrimethylsilan werden in 50ml abs. Dichlorethan suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Anschließend werden dem Ansatz 775mg (1,8mmol) 2-Desoxy-3,5-di-O-(p-chlorbenzoyl)-D-ribofuranosylchlorid (4), gelöst in 20ml abs. Dichlorethan, und katalytische Mengen Zinn-(IV)-chlorid zugegeben. Die Umsetzung erfolgt bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre innerhalb von 12h. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Flussmittel III). Es werden das α - und das β -Anomer des 5-(2,2-Dibromvinyl)-1-[2'-desoxy-3',5'-di-O-(p-chlorbenzoyl)]uridins in einer Gesamtausbeute von 1,03g (74% d. Th.) erhalten. Die zuerst eluierte Substanz ist das β -Anomer (590mg, 42% d. Th.).

10

15

20

25

30

Zur Entfernung der Schutzgruppen werden 170mg (0,25mmol) β -Anomer des 5-(2,2-Dibromvinyl)-1-[2'-desoxy-3',5'-di-O-(p-chlorbenzoyl)]uridins in 10ml 0,1M Natriummethylatlösung suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC verfolgt (Flussmittel I) und nach ca. zweistündigem Rühren stark saurer Ionenaustauscher für wasserfreies Medium zur Neutralisation der Lösung zugesetzt. Der

abgetrennte Ionenaustauscher wird mehrmals mit Methanol gewaschen und die vereinigten Lösungen eingengt. Nach Aufnahme des öligen Rückstandes in Ether fällt ein weißer Niederschlag aus. Dieser wird abfiltriert und mit Ether gespült. K wird, ausgehend vom α -Anomer des 5-(2,2-Dibrom-vinyl)-1[2'-desoxy-3',5'-di-O-(p-chlor-benzoyl)]uridins, in analoger Weise dargestellt.

10 **α -Anomer (K):**

C₁₁H₁₂Br₂N₂O₅ Mr 412,04

Ausbeute: 80mg (78% d. Th.)

Schmp.: 175 - 179°C

¹H-NMR (δ [ppm]):

15 1,91 (d, 1H, H-2'); 2,50-2,59 (m, 1H, H-2'); 3,35-3,38 (m, 2H, H-5'); 4,18-4,21 (2H, H-4', H-3'); 4,83 (1H, -OH); 5,21 (1H, -OH); 6,08 (d, 1H, H-1'); 7,25 (s, 1H, -CH=CBr₂); 8,56 (s, 1H, H-6); 11,57 (s, 1H, -NH)

20 ¹³C-NMR (Pyridin-d₅, δ [ppm]):

40,9 (C-2'); 62,4 (C-5'); 71,2 (C-3'); 87,5 (C-1'); 88,3 (-CH=CBr₂); 90,9 (C-4'); 108,7 (C-5); 128,9 (-CH=CBr₂); 140,6 (C-6); 150,0 (C-2); 162,4 (C-4)

MS (ESI positiv, Methanol) m/z: 434,9 [M+Na]⁺

25 IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1689 (Lactam)

β -Anomer (J) :C₁₁H₁₂Br₂N₂O₅ Mr 412,04

Ausbeute: 70mg (68% d. Th.)

Schmp.: 185 - 190°C

5

¹H-NMR (δ [ppm]):

2,07-2,15 (m, 2H, H-2'); 3,53-3,56 (m, 2H, H-5');
3,81 (dd, 1H, H-4'); 4,21 (1H, H-3'); 4,96 (1H, -OH);
5,24 (1H, -OH); 6,17 (t, 1H, H-1'); 7,22 (s, 1H,
-CH=CBr₂); 8,40 (s, 1H, H-6); 11,64 (s, 1H, -NH)

10

¹³C-NMR (Pyridin-d₅, δ [ppm]):

40,8 (C-2'); 62,1 (C-5'); 71,4 (C-3'); 85,5 (C-1');
88,4 (-CH=CBr₂); 89,7 (C-4'); 109,9 (C-5); 129,1
(-CH=CBr₂); 139,8 (C-6); 150,1 (C-2); 162,1 (C-4)

15

MS (EI positiv) m/z: 411,9 [M]⁺; 295,9 [M-C₅H₉O₃]⁺IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1676, 1714 (Lactam)

20

Beispiel 11**1-Benzyl-5-(2,2-dibromvinyl)uracil (L)**C₁₃H₁₀Br₂N₂O₂

Mr 386,04

25

Die Umsetzung erfolgt analog der allgemeinen Darstellungsmethode für benzylsubstituierte Uracilderivate aus (3) und Benzylbromid.

Ausbeute: 310mg (80% d. Th.)

Schmp.: 205 - 206°C

¹H-NMR (δ [ppm]):

4,94 (s, 2H, N-CH₂-); 7,21 (s, 1H, -CH=CBr₂); 7,28-
5 7,36 (m, 5H, Aromat); 8,28 (s, 1H, H-6); 11,69 (s,
1H, -NH)

¹³C-NMR (δ [ppm]):

51,6 (N-CH₂-); 89,9 (-CH=CBr₂); 109,6 (C-5); 128,3
(C-2' und C-6'); 128,5 (C-4'); 129,1 (-CH=CBr₂);
10 129,4 (C-3' und C-5'); 137,1 (C-1'); 144,8 (C-6);
150,6 (C-2); 162,5 (C-4)

MS (ESI positiv, Methanol) m/z:

406,90024 [M+Na]⁺ (berechnet für C₁₃H₁₀Br₂N₂NaO₂⁺: 406,90012)

790,81163 [2M+Na]⁺ (berechnet für C₂₆H₂₀Br₄N₄NaO₄⁺: 790,91103)

15 IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1666; 1713 (Lactam)

Beispiel 12

20 1-(1-Phenylethyl)-5-(2,2-dibromvinyl)uracil (M)

C₁₄H₁₂Br₂N₂O₂ Mr 400,07

Die Umsetzung erfolgt analog der allgemeinen Darstellungsmethode für benzylsubstituierte Uracilderivate aus (3) und 1-Phenylethylbromid.

25 Ausbeute: 140mg (35% d.Th.)

Schmp.: 179 - 183°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm]):
1,66 (d, 3H, -CH₃); 5,46 (q, 1H, N-CH-); 7,18 (s, 1H, -CH=CBr₂); 7,28-7,38 (m, 5H, Aromat); 8,02 (s, 1H, H-6); 11,70 (s, 1H, -NH)

5 ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm]):
19,3 (-CH₃); 54,6 (N-CH-); 89,7 (-CH=CBr₂); 109,7 (C-5); 127,7 (C-2' und C-6'); 128,7 (C-4'); 129,0 (-CH=CBr₂); 129,5 (C-3' und C-5'); 140,5 (C-1'); 141,4 (C-6); 150,5 (C-2); 162,0 (C-4)

10 MS (ESI positiv, Aceton) m/z:
420,91561 [M+Na]⁺ (berechnet für C₁₄H₁₂Br₂N₂NaO₂⁺: 420,91577)
818,84243 [2M+Na]⁺ (berechnet für C₂₈H₂₄Br₄N₄NaO₄⁺: 818,84233)
IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1658; 1699 (Lactam)

15

Beispiel 13

1-(1-Phenylethyl)-5-bromethinyluracil (N)

C₁₄H₁₁Br₂N₂O₂

Mr 400,07

20 Die Umsetzung erfolgt analog der allgemeinen Darstellungsmethode für benzylsubstituierte Uracilderivate aus (1) und 1-Phenylethylbromid.

Ausbeute: 100mg (31% d. Th.)

Schmp.: 163 - 167°C

25 ¹H-NMR (δ [ppm]):
1,66 (d, 3H, -CH₃); 5,71 (q, 1H, N-CH-); 7,29-7,36 (m, 5H, Aromat); 8,11 (s, 1H, H-6); 11,69 (s, 1H,

-NH)

¹³C-NMR (δ [ppm]):

19,0 (-CH₃); 54,7 (N-CH-); 55,6 (≡C-Br); 73,4 (-C≡);
98,6 (C-5); 127,4 (C-2' und C-6'); 128,6 (C-4');
5 129,4 (C-3' und C-5'); 140,8 (C-1'); 147,3 (C-6);
150,6 (C-2); 162,3 (C-4)

MS (ESI positiv, Aceton) m/z:

340,98969 [M+Na]⁺ (berechnet für C₁₄H₁₁BrN₂NaO₂⁺: 340,98961)
658,99051 [2M+Na]⁺ (berechnet für C₂₈H₂₂Br₂N₄NaO₄⁺: 658,99000)

10 IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1686 (Lactam); 2203 (Ethinyl)

Beispiel 14

15

1-(3,4-Difluorbenzyl)-5-(2,2-dibromvinyl)uracil (O)

C₁₃H₈Br₂F₂N₂O₅

Mr 422,03

Die Umsetzung erfolgt analog der allgemeinen Darstellungsmethode für benzylsubstituierte

20

Uracilderivate aus (3) und 3,4-Difluorbenzylbromid.

Ausbeute: 170mg (40% d. Th.)

Schmp.: 154 - 155°C

¹H-NMR (δ [ppm]):

4,92 (s, 2H, N-CH₂-); 7,20 (s, 1H, -CH=CBr₂); 7,20-
25 7,43 (m, 3H, Aromat); 8,28 (s, 1H, H-6); 11,71 (s,
1H, -NH)

¹³C-NMR (δ [ppm]):

50,0 (N-CH₂-); 89,5 (-CH=CBr₂); 109,2 (C-5); 117,0-
117,9 (dd, C-2' und C-5', ²J_{C-F} = 17Hz); 128,5

(-CH=CBr₂); 124,7-124,8 (m, C-6', ³JC-F = 7Hz, ⁴JC-F = 3Hz); 134,2 (m, C-1', ³JC-F = 6Hz, ⁴JC-F = 4Hz); 144,0 (C-6); 149,0 (dd, C-4', ¹JC-F = 246Hz, ²JC-F = 21Hz); 149,2 (dd, C-3', ¹JC-F = 243Hz, ²JC-F = 22Hz);
 5 149,9 (C-2); 161,8 (C-4)

¹⁹F-NMR (δ [ppm]):
 -140,3 bis -140,2 (m, 1F, Aromat); -138,7 bis -138,5
 (m, 1F, Aromat)

MS (ESI positiv, Aceton) m/z:

10 442,88115 [M+Na]⁺ (berechnet für C₁₃H₈Br₂F₂N₂NaO₂⁺: 442,88128
 862,77420 [2M+Na]⁺ (berechnet für C₂₆H₁₆Br₄F₄N₄NaO₄⁺: 862,77334)

IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1670; 1696 (Lactam)

15 Beispiel 15

1-Benzyl-5-(trimethylsilylethynyl)uracil (P)

C₁₆H₁₈N₂O₂Si Mr 298,42

20 Die Umsetzung erfolgt analog der allgemeinen Darstellungsmethode für benzylsubstituierte Uracilderivate aus (6) und Benzylbromid.

Ausbeute: 160 mg (54% d. Th.)

Schmp.: 213 - 215°C

25

¹H-NMR (δ [ppm]):
 0,16 (s, 9H, -CH₃); 4,87 (s, 2H, N-CH₂-); 7,28-7,34
 (m, 5H, Aromat); 8,27 (s, 1H, H-6); 11,66 (s, 1H, -NH)

¹³C-NMR (δ [ppm]):
 0,6 (-CH₃); 51,4 (N-CH₂-); 97,8 (-C≡); 98,4 (≡C-Si);
 98,5 (C-5); 128,3 (C-2' und C-6'); 128,5 (C-4');
 129,3 (C-3' und C-5'); 137,1 (C-1'); 150,5 (C-6);
 5 150,7 (C-2); 162,6 (C-4)

MS (ESI positiv, Aceton) m/z:

321,10307 [M+Na]⁺ (berechnet für C₁₆H₁₈N₂NaO₂Si⁺: 321,10298)
 619,21687 [2M+Na]⁺ (berechnet für C₃₂H₃₆N₄NaO₄Si₂⁺: 619,21673)

10 IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1682, 1712 (Lactam); 2167 (Ethinyl)

Beispiel 16

1-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-5-(2,2-dibromvinyl)uracil
 (Q)

15 C₁₆H₁₆Br₂N₂O₅ Mr 476,0

Die Umsetzung erfolgt analog der allgemeinen Darstellungsmethode für benzylsubstituierte Uracilderivate aus (3) und 3,4,5-Trimethoxybenzylchlorid.

Ausbeute: 210mg (44% d. Th.)

20 Schmp.: 171 - 174°C

¹H-NMR (δ [ppm]):
 3,61 (s, 3H, -OCH₃); 3,73 (s, 6H, -OCH₃); 4,84 (s,
 2H, N-CH₂-); 6,66 (s, 2H, H-2' und H-6'); 7,20 (s,
 1H, -CH=CBr₂); 8,25 (s, 1H, H-6); 11,68 (s, 1H, -NH)

25 ¹³C-NMR (δ [ppm]):
 51,6 (N-CH₂-); 56,6 (2C; -OCH₃); 60,7 (-OCH₃); 89,7

(-CH=CBr₂); 106,1 (C-2' und C-6'); 109,5 (C-5); 129,3
(-CH=CBr₂); 132,6 (C-1'); 137,8 (C-4'); 144,6 (C-6);
150,7 (C-2); 153,7 (C-3' und C-5'); 162,5 (C-4)

MS (ESI positiv, Methanol) m/z:

5 496,93143 [M+Na]⁺ (berechnet für C₁₆H₁₆Br₂N₂NaO₅⁺: 496,93182)

IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1670, 1703 (Lactam)

Beispiel 17

10

1-Benzyl-5-ethinyluracil (R)

C₁₃H₁₀N₂O₂

Mr 226,24

Die Umsetzung erfolgt analog der allgemeinen Darstellungsmethode für benzylsubstituierte Uracilderivate aus (5) und Benzylbromid.

15

Ausbeute: 140mg (62% d. Th.)

Schmp.: 190 - 193°C

¹H-NMR (δ [ppm]):

20

4,10 (s, 1H, ≡CH); 4,87 (s, 2H, N-CH₂-); 7,28-7,35 (m, 5H, Aromat); 8,26 (s, 1H, H-6); 11,66 (s, 1H, -NH)

¹³C-NMR (δ [ppm]):

25

51,5 (N-CH₂-); 76,8 (-C≡); 84,5 (≡CH); 97,9 (C-5); 128,2 (C-2' und C-6'); 128,5 (C-4'); 129,4 (C-3' und C-5'); 137,1 (C-1'); 150,3 (C-6); 150,7 (C-2); 162,8 (C-4)

MS (ESI positiv, Methanol) m/z:

249,06366 [M+Na]⁺ (berechnet für C₁₃H₁₀N₂NaO₂⁺: 246,06345)

475,13783 [2M+Na]⁺ (berechnet für C₂₆H₂₀N₄NaO₄⁺: 475,13768)

IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1679, 1705 (Lactam); 2111

5 (Ethinyl)

Beispiel 18

10

Octadec-9-ensäure-[5-(1,3-dioxo-1,3-2H-dihydro-
isoindol-2-yl)-2,6-dioxo-piperidin-3-yl]-amid (T)
JNT 136B

15

C₃₁H₄₃N₃O₅ M_r 537,7

20

0,31 g (1,0 mmol) 5'-Aminothalidomid-HCl und 0,31g
(1,1 mmol) Ölsäure werden in 8 ml trockenem
Dichlormethan suspendiert und der Kolben mit einem
Septum verschlossen. Nach Zugabe von 170 µl
Triethylamin wird die Suspension im NaCl-Eisbad auf -
15°C abgekühlt. Zum Ansatz gibt man über eine Spritze
tropfenweise eine Lösung aus 10mg DMAP und 0,21 g
(1,0mmol) DCC in 4 ml trockenem Dichlormethan. Nach
25 Erwärmen auf RT läßt man den Ansatz über Nacht
rühren. Man kühlt den Ansatz im Eisbad, saugt den
Niederschlag ab und verwirft diesen (Dicyclohexyl-
harnstoff). Zum Filtrat gibt man 10 ml Dichlormethan
und schüttelt die Lösung einmal mit mit einer
30 Mischung aus 10 ml Wasser und zwei Tropfen konzen-
trierter Salzsäure und einmal mit Wasser aus. Man
trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und
entfernt das Lösungsmittel vollständig am Rotations-
verdampfer. Das anfallende Produkt enthält noch
35 geringe Mengen an Dicyclohexylharnstoff. Die weitere
Aufreinigung kann durch kurzes Erhitzen zum Rückfluß

in Dichlormethan/Petrolether und heißes Abfritten des Niederschlages erfolgen.

Ausbeute: 160 mg (29,8% d.Theorie)

5

Schmelzbereich: 193-201°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm]):

0,80-0,85 (m, 3H, CH_3); 1,12-1,34 (m, 20H, $[-\text{CH}_2-]_n$);
10 1,41-1,48 (m, 2H, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-$); 1,90-1,98 (m, 4H,
 $\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}$); 2,04-2,13 (m, 3H, $\text{C}4'-\text{H} + -\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$
) ; 2,64-2,79 (m, 1H, $\text{C}4'-\text{H}$); 4,90-5,01 (m, 1H,
 $\text{C}3'-\text{H}$); 5,26-5,30 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$); 5,40 (dd,
1H, $\text{C}5'-\text{H}$, $^3J_{\text{H,H}}=13,2$; 5,4 Hz); 7,87-7,96 (m, 4H,
15 ArH); 8,23 (d, 1H, Amid-NH, $^3J_{\text{H,H}}=8,1\text{Hz}$); 11,28 (s,
1H, Imid-NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm]):

14,6 ($-\text{CH}_3$); 22,8; 25,8; 27,2; 27,3; 29,2-29,8 (m);
20 32,0; 35,9 ($[-\text{CH}_2-]_n+\text{C}4'$); 49,1, 49,2 ($\text{C}3'+\text{C}5'$);
124,0; 124,3 ($\text{C}4$, $\text{C}7$); 130,3 ($\text{C}=\text{C}$); 131,9 ($\text{C}3\text{a}$, $\text{C}7\text{a}$);
135,6 ($\text{C}5$, $\text{C}6$); 167,6; 167,8; 170,2; 172,5; 172,8
(CO)

25

MS (ESI-HR, positiv, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Na}^+$) m/z :

560,30992 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{NaO}_5^+$:
560,30949); 1097,63107 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für
 $\text{C}_{62}\text{H}_{86}\text{N}_6\text{NaO}_{10}^+$: 1097,62976)

30

IR (KBr, $\bar{\nu}$ [cm^{-1}]):

2925, 2853, 1725, 1396, 719

Beispiel 19**1-(2-Adamantan-1-yl-ethyl)-5-trimethylsilanylethynyluracil (U)**

5



416 mg (2 mmol) getrocknetes 5-TMSU (5-Trimethylsilanylethynyluracil) wird in ca. 50 ml abs. MeCN
10 suspendiert, 1,2 ml (5 mmol) BSA und einige Tropfen
Chlortrimethylsilan über ein Septum zugegeben und bis
zur vollständigen Klärung der Suspension bei RT unter
Argon gerührt. Zur erhaltenen Lösung gibt man an-
schließend 585 mg (2,4 mmol) 1-(2-Bromethyl)-
15 adamantan sowie etwas I₂. Der Ansatz wird nun unter
Ausschluss von Feuchtigkeit für 4 Tage im Ölbad unter
Rückfluss gehalten und noch weitere 3 Tage bei RT.
Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatogra-
phisch verfolgt. (EE/ Hexan 1:2).

20

Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der Rück-
stand mit CHCl₃/H₂O aufgenommen und mit H₂O gewaschen,
die org. Phase abgetrennt und über Na₂SO₄ getrocknet.
Das Lösungsmittel wird erneut abgezogen und der ölige
25 Rückstand mit etwas CHCl₃ aufgenommen und chroma-
tographiert. Die erhaltenen Fraktionen werden einge-
engt, der ölige Rückstand mit MeOH versetzt und die
entstehenden Kristalle abgetrennt.

30

Säulenchromatographie: Säule 350 mm, 30 mm AD,
(Flash-Gel, 70 g), LM: 100% CHCl₃

Ausbeute: 55 mg (7,4 % d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

0,23 (s, 9H, Si-CH₃); 1,45-1,47 (m, 2H, -CH₂-CH₂-);
1,54 (d, 6H, -C-CH₂-Ad-); 1,61-1,71 (m, 6H, -CH-CH₂-Ad-
5); 1,98 (m, 3H, -CH₂-CH_{Ad}-); 3,72-3,77 (m, 2H, N-CH₂-
); 7,44 (s, 1H, H-6); 8,60 (s, br, 1H, -NH)

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

0,01 (Si-CH₃); 28,58 (CH_{Ad}); 32,09 (C_{Ad}); 37,02 (CH₂-
10 Ad); 42,29 (C-CH₂-Ad); 43,34 (-CH₂-CH₂-Ad); 44,79 (N-CH₂-
CH₂-Ad); 95,19 (-C≡); 99,87 (≡C-Si); 100,23 (C-5);
147,72 (C-6); 149,58 (C-2); 161,59 (C-4)

MS (ESI positiv, CHCl₃/Methanol/Natriumformiat) m/z:

15 [M+H]⁺ 371,21493 (berechnet für C₂₁H₃₁N₂O₂Si⁺:
371,21547)
[2M+H]⁺ 741,42259 (berechnet für C₄₂H₆₁N₄O₄Si₂⁺:
741,42311)

20

Beispiel 20

1-Benzyl-5-(4-trimethylsilanyl-2-trimethylsilanyl-
ethinyl-but-1-en-3-inyl)-uracil (V)

25

C₂₃H₂₈N₂O₂Si₂ M_r = 420,7

30

Zu einer Mischung von 185 mg (0,48 mmol) 1-Benzyl-5-
(2,2-dibromvinyl)uracil, 10 mg (0,053 mmol) CuI, 28
mg (0,024 mmol) [(C₆H₅)₃P]₂PdCl₂ und 110 µl (0,76
mmol) TMSA in 25 ml abs. EE unter Argon gibt man nach
10 min 176 µl (0,96 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin bei

RT. Die gelbe Suspension klärt sich nach 10 min auf und färbt sich langsam dunkel. Man rührt 24 h bei RT (DC-Kontrolle), quencht den Ansatz mit 2 ml Wasser, nimmt in 100 ml EE auf und wäscht mit Wasser. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, das Rohprodukt mit etwas CHCl₃ aufgenommen und anschließend chromatographisch gereinigt.

10 Säulenchromatographie: Säule 400 mm, 30 mm AD, (70g Flash-Gel, 5 % deaktiviert)
LM: 100% CHCl₃ oder als Gradient CHCl₃:MeOH / 450:1,71
DC-Kontrolle: EE / Hexan 2:1

15 Ausbeute: 23 mg (11,4 % d. Th.)

MS (ESI positiv, CHCl₃/Methanol/Natriumformiat) m/z:

[M+H]⁺ 443.15815 (berechnet für C₂₃H₂₈N₂NaO₂Si₂⁺:
443,15869)

20 [2M+H]⁺ 863.32708 (berechnet für C₄₆H₅₆N₄NaO₄Si₄⁺:
863,32762)

Beispiel 21

25

3-(2-Adamantan-1-yl-ethyl)-1-benzhydryl-5-ethinyluracil (W)

C₃₁H₃₂N₂O₂ M_r = 464.6

30 115 mg (0,38 mmol) 1-Benzhydryl-5-ethinyluracil und
120 mg (0,41 mmol) 1-(2-Iodethyl)-adamantan werden in
25 ml DMF gelöst. Zur klaren Lösung gibt man 400 mg

K₂CO₃ und lässt 24 h bei RT rühren. Das Lösungsmittel wird bei 60°C im Vakuum abgezogen und der gelbe Rückstand in einem H₂O/CH₂Cl₂ (1:1)-Gemisch aufgenommen. Man schüttelt noch zweimal mit je 30 ml CH₂Cl₂ aus und trocknet die org. Phase über Na₂SO₄. Das Lösungsmittel wird erneut abgezogen und der ölige Rückstand mit etwas CHCl₃ aufgenommen und chromatographiert. Die Fraktionen werden eingengt, der ölige Rückstand mit MeOH versetzt und die entstehenden Kristalle abgetrennt.

Frontchromatographie, Säule (200 mm) mit Fritte, 2,4 cm AD, (Flash-Gel, 45 g)

LM: CHCl₃ 150 ml

DC-Kontrolle: EE:Hexan / 1:2

Ausbeute: 116 mg (65,7 % d. Th.)

Schmp.: 183-186 °C (aus MeOH)

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

1,36-1,41 (m, 2H, -CH₂-CH₂-); 1,57 (d, 6H, -C-CH₂-Ad-); 1,66 (m, 6H, -CH-CH₂-Ad-); 1,94 (m, 3H, -CH₂-CH_{Ad}-); 3,10 (s, 1H, (≡CH)); 3,97-4,03 (m, 2H, N-CH₂-); 7,08 (s, 1H, N-CH-); 7,13-7,16 (m, 5H, **Aromat**); 7,32 (s, 1H, **H-6**); 7,37-7,44 (m, 5H, **Aromat**)

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

28,73 (CH_{Ad}); 32,21 (C_{Ad}); 37,22 (CH₂-Ad); 38,03 (N-CH₂-CH₂-Ad); 41,00 (-CH₂-CH₂-Ad); 42,00 (C-CH₂-Ad); 63,88 (N-CH-); 75,54 (≡CH); 81,56 (-C≡); 98,14 (C-5); 128,59, 128,86, 129,38 (8C, **Aromat**); 137,32 (2C, C_q-**Aromat**); 143,87 (C-6); 150,76 (C-2); 161,13 (C-4)

MS (ESI positiv, Aceton/Methanol/Natriumformiat) m/z:

[M+Na]⁺ 487,23560 (ber.: 487,23614)

[2M+Na]⁺ 951,48198 (ber.: 951,48250)

5

Beispiel 22

1-Benzhydryl-5-trimethylsilanylethynyl-uracil (X)

10

$C_{22}H_{22}N_2O_2Si$ $M_r = 374,52$

15

2,09 g (10 mmol) über P_4O_{10} getrocknetes 5-TMSU (5-Trimethylsilanylethynyluracil) wird in ca. 50 ml abs. MeCN suspendiert, anschließend werden 6 ml (25 mmol) BSA und einige Tropfen Chlortrimethylsilan über ein Septum zugegeben und bis zur vollständigen Klärung der Suspension bei RT unter Argon gerührt. Zur erhaltenen Lösung gibt man anschließend 2,72 g (11 mmol)

20 1-Bromdiphenylmethan. Der Ansatz wird nun für 24 h im Ölbad unter Ausschluss von Feuchtigkeit bei 84°C gerührt. Die dunkelbraune Lösung wird eingeeengt und im Eisbad stengelassen. Das sich abscheidende braune Rohprodukt wird abgetrennt, mit wenig kaltem MeCN gewaschen und aus ca. 50 ml MeCN umkristallisiert.

25

Ausbeute: 1,51 g (40,3 % d. Th.)

30

Beispiel 23**3-Benzyl-(E)-5-(2-bromvinyl)-2'-deoxyuridin,
β-Anomer (Y)**

5

 $C_{18}H_{19}BrN_2O_5$ Mr 423,3

666 mg (2 mmol) BVDU und 410 mg (2,4 mmol) Benzylbromid werden in 25 ml DMF gelöst. Zur klaren Lösung gibt man 1 g K_2CO_3 und lässt 20 h bei RT rühren. Das Lösungsmittel wird bei 50°C abgezogen und der feste Rückstand in einem H_2O/CH_2Cl_2 -Gemisch gelöst. Man schüttelt mit je zweimal Wasser/ $NaCl_{sat.}$ aus und trocknet die org. Phase über Na_2SO_4 . Eine Reinigung erfolgt über eine abschließende Säulenchromatographie:

15

Kurze Säule (200 mm) mit Fritte, 2,4 cm AD (Flash-Gel, 25g)

20

LM: 100 % $CHCl_3$, 110 ml, dann $CHCl_3:MeOH$ / 30:1
DC-Kontrolle: EE:Hexan / 2:1

Ausbeute: 631 mg (74 % d. Th.)

25

1H -NMR ($DMSO-d_6$, δ [ppm]):
2,16-2,19 (m, 2H, H-2'); 3,58-3,63 (m, 2H, H-5');
3,79 (m, 1H, H-4'); 4,24 (m, 1H, H-3'); 4,96-5,02 (m, 2H, N- CH_2 -); 5,10 (t, 1H, -OH-5'); 5,25 (d, 1H, -OH-3'), 6,16 (t, 1H, H-1');), 6,88 (d, 1H, -CH=, $^3J_{H-H}=13,5$ Hz); 7,23-7,28 (m, 2H, Aromat); 7,25 (d, 1H, =CHBr, $^3J_{H-H}=13,5$ Hz), 8,15 (s, 1H, H-6)

30

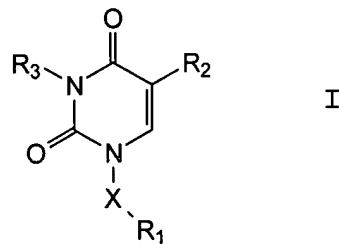
^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , δ [ppm]):

40,00 (C-2'); 43,80 (N-CH₂-); 60,80 (C-5'); 69,67 (C-3'); 85,71 (C-1'); 87,68 (C-4'); 108,99 (C-5); 106,81 (=CHBr); 127,22, 127,64 und 128,34 (5C, Aromat);
5 129,92 (-CH=); 136,77 (C_q, Aromat); 138,30 (C-6);
149,46 (C-2); 160,55 (C-4)

Patentansprüche

5

1. Uracilderivate der allgemeinen Formel I:



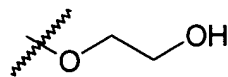
10

mit

R₁ ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus lineares oder verzweigtes C₂-C₁₈-Alkenyl, lineares oder verzweigtes C₂-C₁₈-Alkinyl, unsubstituierte oder substituierte aromatische Reste mit 6-22 Kohlenstoffatomen und/oder unsubstituierte oder substituierte heteroaromatische Reste mit 5-22 Kohlenstoffatomen, C₅-C₈-Cycloalkyl, C₅-C₈-Cycloalkenyl, Adamantyl, O-CH₂-CH₂-OH, CH₂-O-CH₂-PO(OH)₂ und der Formeln II bis IV,

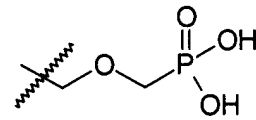
15

20

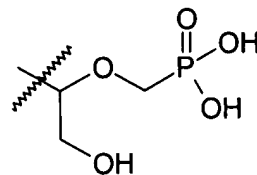


II

25



III



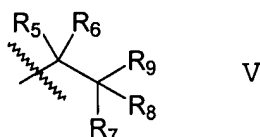
IV

30

X eine Einfachbindung oder ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $(CHR_4)_n$ mit $n = 1$ bis 3, CO, CNR_4 , CNOH, SO und SO_2 , wobei R_4 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, lineares oder verzweigtes C_1 - C_{18} -Alkyl, und Reste wie für R_1 definiert,

R_2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

a) gesättigten Resten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus lineares oder verzweigtes C_3 - C_{18} -Alkyl oder Resten der allgemeinen Formel V:



wobei R_5 bis R_9 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, lineares oder verzweigtes C_1 - C_{18} -Alkyl, lineares oder verzweigtes C_2 - C_{18} -Alkenyl, lineares oder verzweigtes C_2 - C_{18} -Alkynyl, F, Cl, Br, I, NO_2 , CN und OH,

b) ungesättigten Resten der allgemeinen Formel VI:

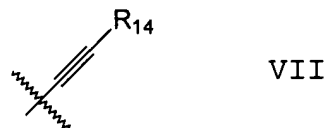


wobei R_{10} , R_{11} und R_{12} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, F, Br, Cl I, CN, NO_2 , $Si(CH_3)_3$, $COOR_{13}$ oder $CON(R_{13})_2$ mit $R_{13} = H$ oder lineares oder verzweigtes C_1 - C_{18} -Alkyl und die Reste R_{10} und/oder R_{11} sowohl in (E)- als auch in

(Z)-Konformation angeordnet sein können,

- c) ungesättigten Resten der allgemeinen Formel VII:

5

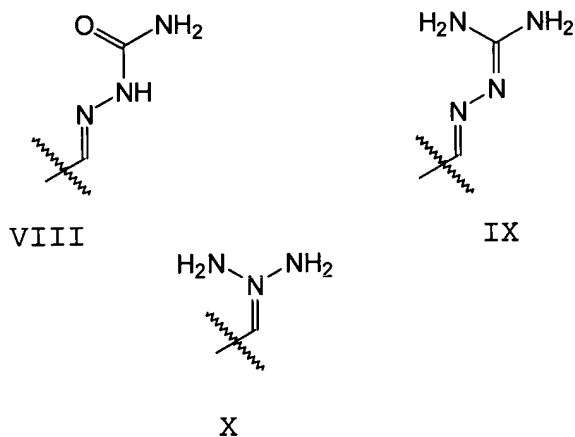


wobei R_{14} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Halogenen (F, Cl, Br und/oder I), $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, primärem, sekundärem oder tertiärem Amin oder primärem, sekundärem oder tertiärem Aminomethyl; oder

10

- d) ein Rest ausgewählt aus der Gruppe von Verbindungen der Formeln VIII bis X

15



20

25

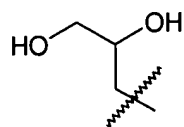
- e) CHO, COOR_{13} , $\text{CH}_2\text{OR}_{13}$, $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ oder 1,2,3-Triazol-4-yl; und

R_3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, lineares oder verzweigtes C_1 - C_{18} -Alkyl, lineares oder verzweigtes C_2 - C_{18} -Alkenyl, C_5 - C_8 -Cycloalkyl, C_5 - C_8 -Cycloalkenyl, unsubstituiertes oder substituiertes Benzyl oder Ben-

30

zoyl, X-Adamantyl, wobei X die zuvor genannte Bedeutung besitzt, und/oder einem Rest der Formeln II, III, IV oder XI:

5



XI

mit der Maßgabe, dass folgende Verbindungen ausgeschlossen sind:

10

$R_1 = H$, $R_2 = \text{Phenyl}$, $R_3 = \text{Ethyl}$ und $R_4 = H$;

$R_1 = H$, $R_2 = 2\text{-Hydroxy-3-methylphenyl}$,
 $R_3 = \text{Ethyl}$, $R_4 = H$;

$R_1 = H$, $R_2 = 4\text{-Methoxyphenyl}$, $R_3 = 1\text{-Fluor-}$
 vinyl und $R_4 = H$.

15

2. Uracilderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und/oder R_4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Phenyl, Mono-, Di-, Tri-, Tetra- oder Pentahalogenphenyl, insbesondere 4-Fluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl oder Perfluorphenyl, Mono-, Di- oder Tri- C_1 - C_{18} -alkoxyphenyl, insbesondere 4-Methoxyphenyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl, Mono-, Di- oder Trinitrophenyl, insbesondere 4-Nitrophenyl oder Vinyl.

20

25

3. Uracilderivate nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R_2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

30

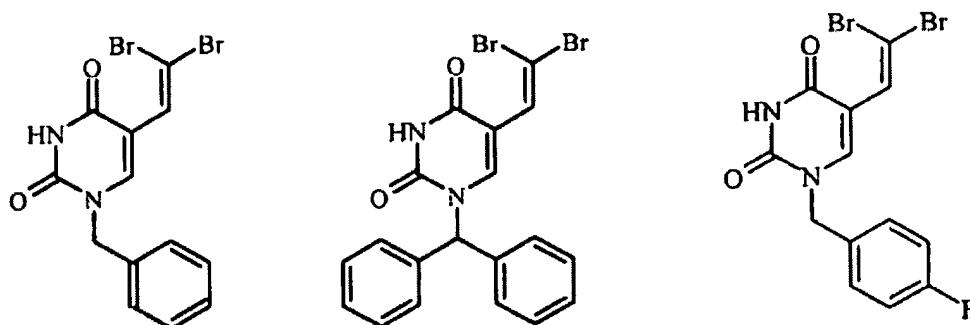
a) Methyl, Ethyl, Propyl, 1,2-Dichlor-2-hydroxyethyl, 1,2-Dibrom-2-hydroxyethyl, 1,2-Diod-2-hydroxyethyl,

b) (E)-2-Chlorvinyl, (E)-2-Bromvinyl, (E)-2-Iodvinyl, 2,2-Dibromvinyl, (E)-2-Cyanovinyl, 2,2-Dicyanovinyl, (E)-2-Nitrovinyl, 2,2-Dinitrovinyl, (E)-2-Carboxyvinyl, (E)-2-Cyano-2-carboxyvinyl, (E)-2-Carboxy-C₁-C₈-alkylestervinyl, (E)-2-Cyano-2-carboxy-C₁-C₈-alkylestervinyl, (E)-2-Carbonsäureamidvinyl, (E)-2-Cyano-2-carbonsäureamidvinyl, (E)-2-Carbonsäure-C₁-C₈-alkylamidvinyl, (E)-2-Cyano-2-carbonsäure-C₁-C₈-alkylamidvinyl oder die jeweiligen (Z)-Isomere oder

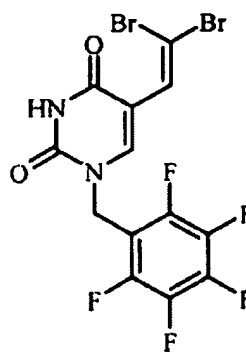
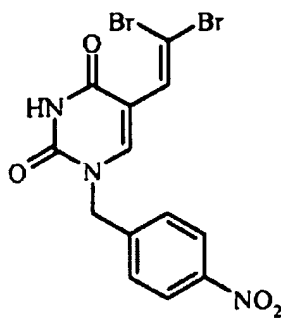
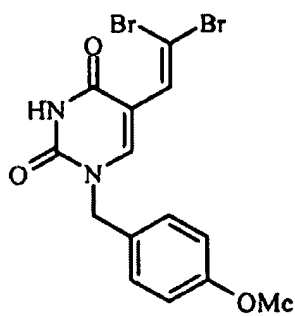
c) Ethinyl, Bromethinyl, Trimethylsilylethinyl.

4. Uracilderivate nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R₁₄ unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Piperidino, Piperazino, Morpholino, Piperidinomethyl, Piperazinomethyl und Morpholinomethyl.

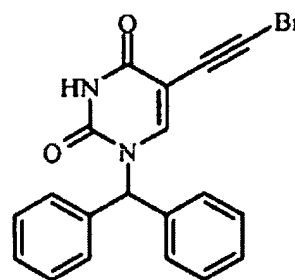
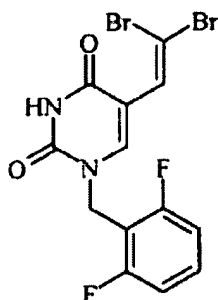
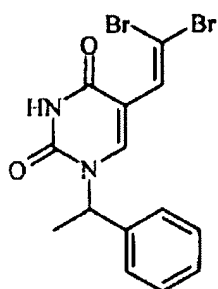
5. Uracilderivate nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Uracilderivat einer Verbindung der folgenden Formeln entspricht:



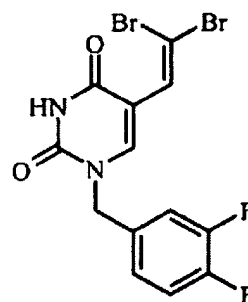
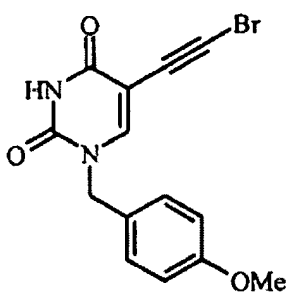
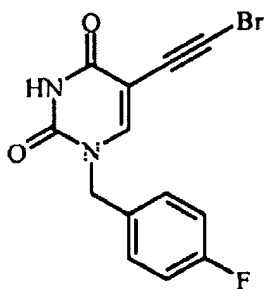
5



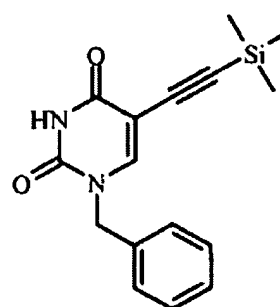
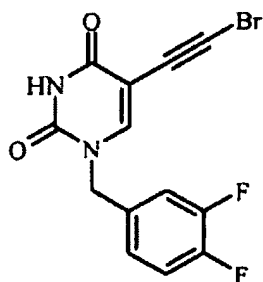
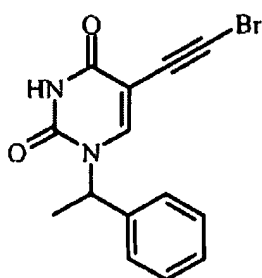
10

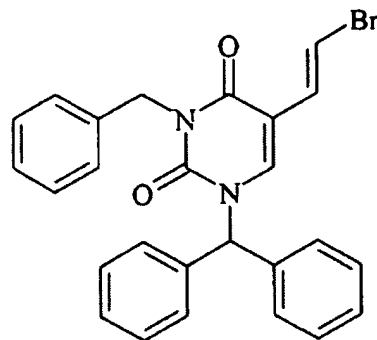
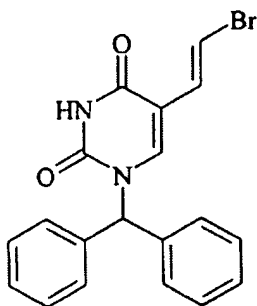
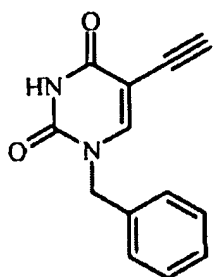


15

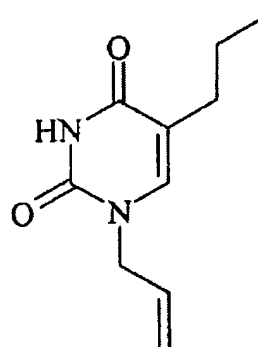
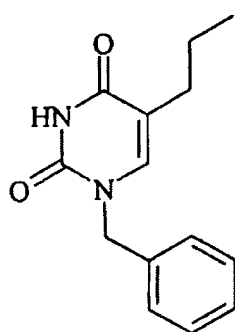
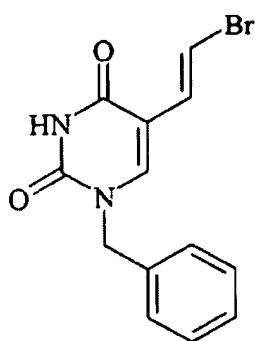


20

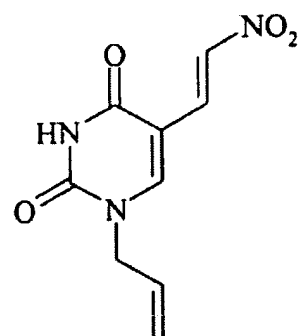
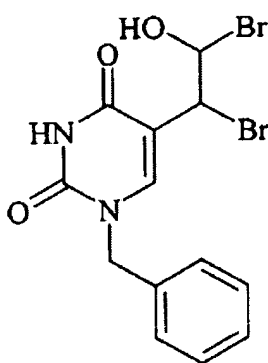
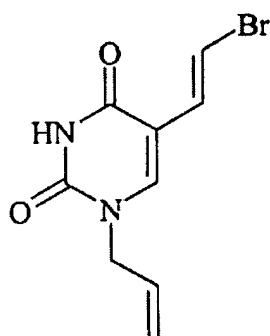




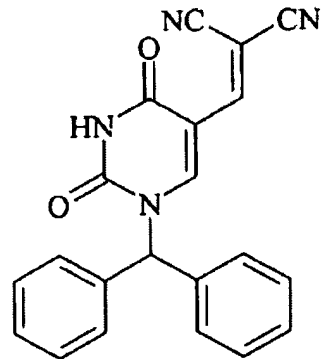
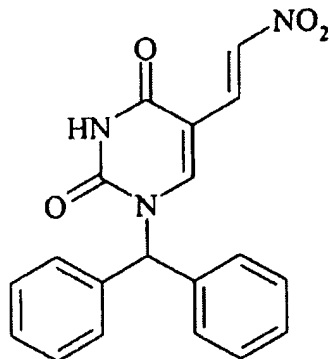
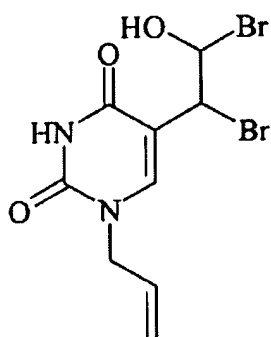
5



10

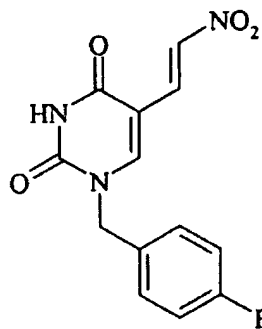
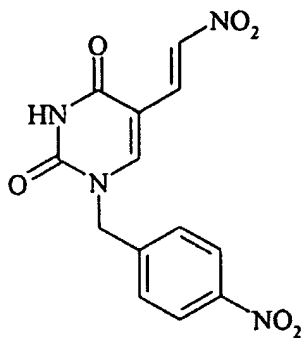
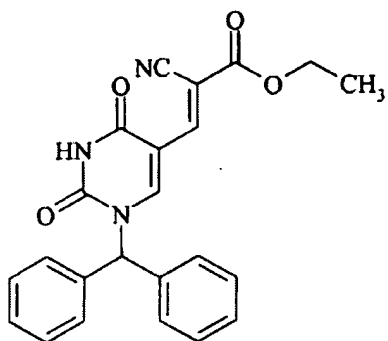


15

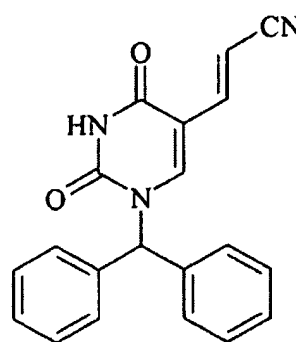
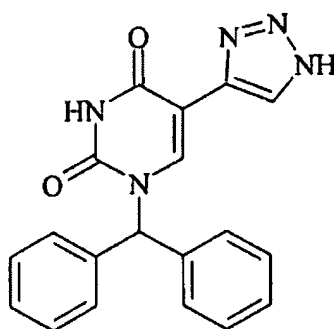
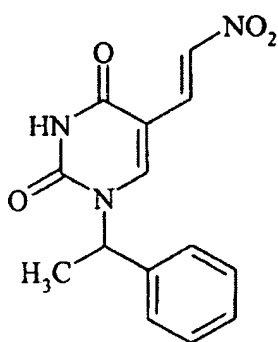


20

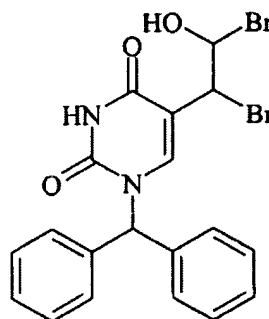
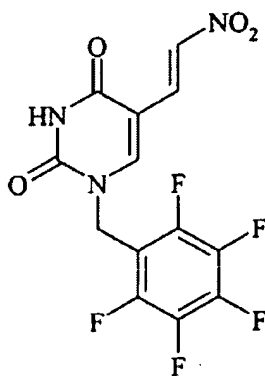
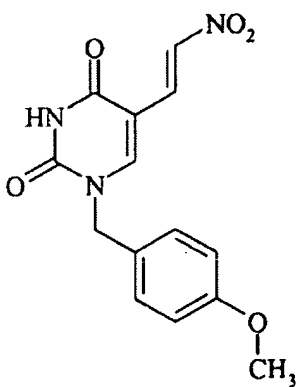
5



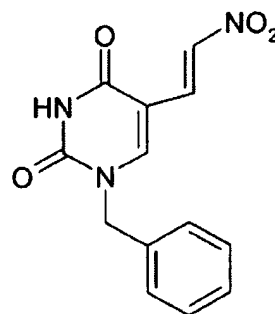
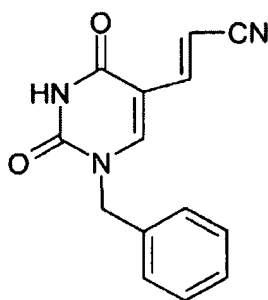
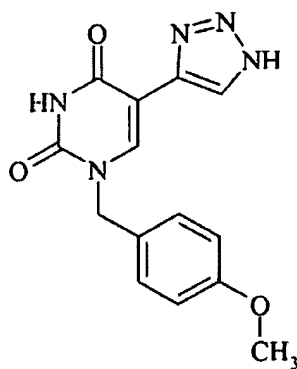
10

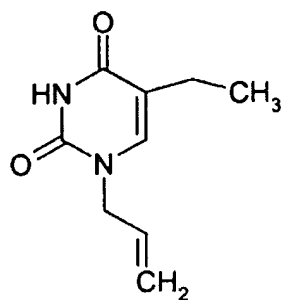


15

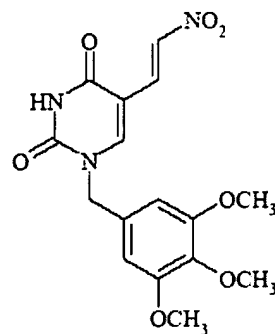
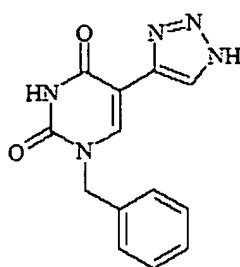
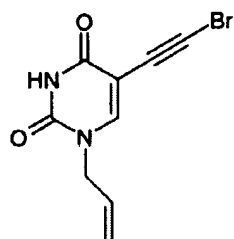
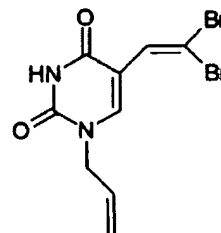
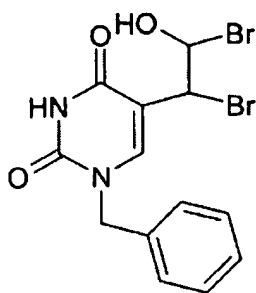


20

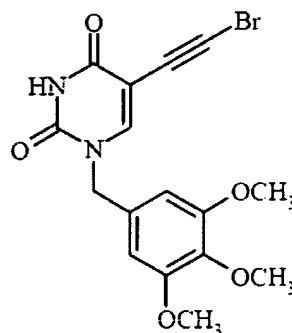
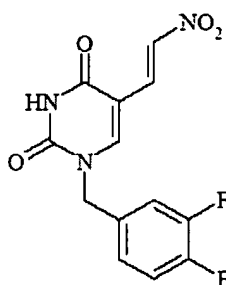
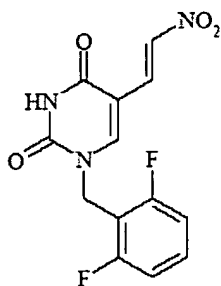




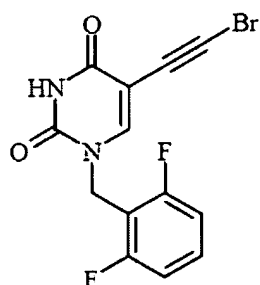
5



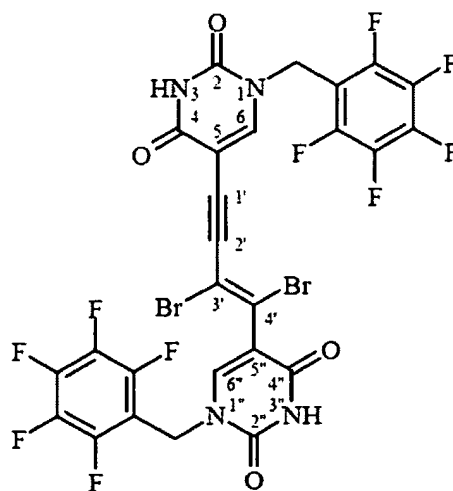
10

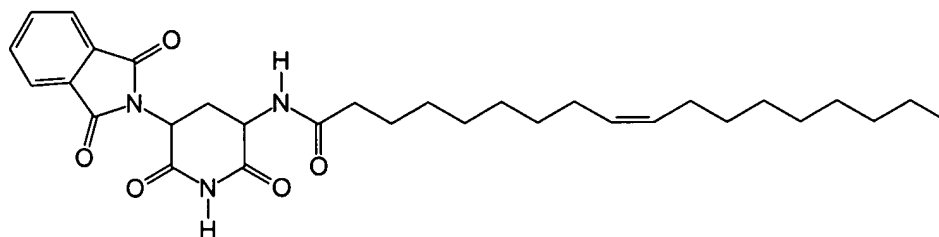


15

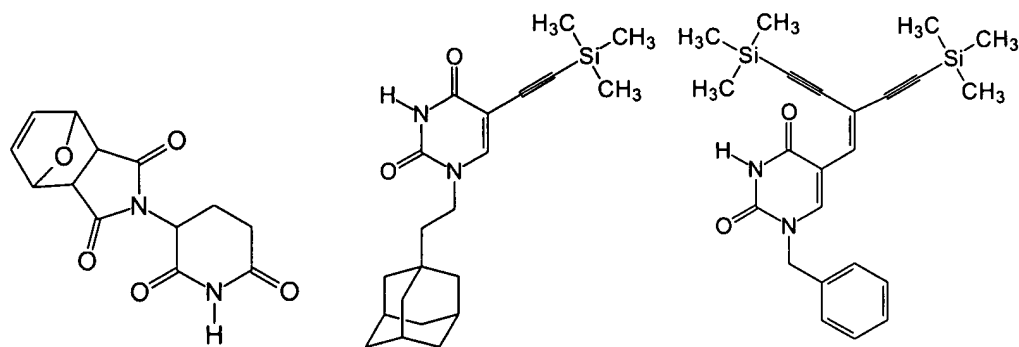


20

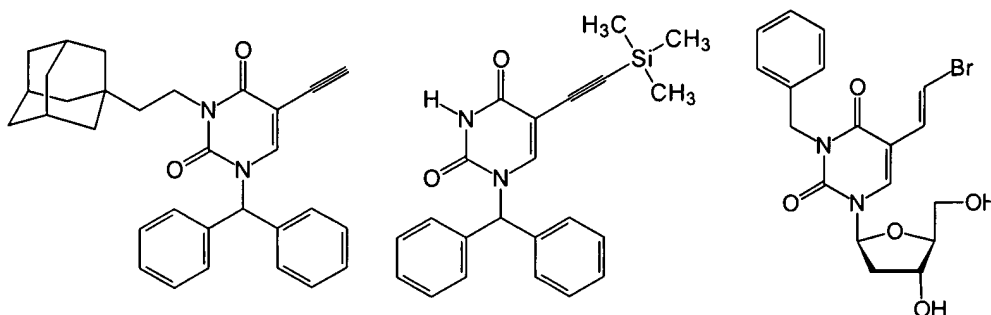




5



10



15

6. Uracilderivat nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Anwendung als therapeutischer Wirkstoff.

20

7. Uracilderivat nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass es zusammen mit mindestens einem Zytostatikum, in einer gemeinsamen Formulierung oder in getrennten Formulierungen angewendet wird.

25

- 5 8. Verwendung eines Uracilderivats nach einem der Ansprüche 1 bis 5 sowie mindestens einem Zytostatikum zur Unterdrückung oder Reduzierung der Resistenzenbildung bei der Zytostatikabehandlung.
- 10 9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine Nukleosid und das mindestens eine Zytostatikum in einer einzigen Formulierung verwendet werden.
- 15 10. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine Nukleosid und das mindestens eine Zytostatikum in getrennten Formulierungen verwendet werden.

Fig. 1a

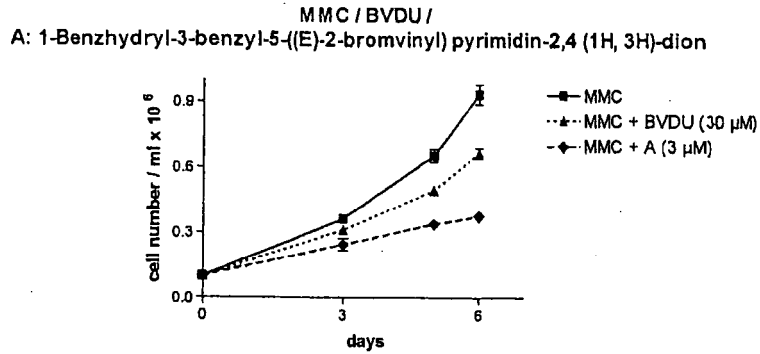


Fig. 1b

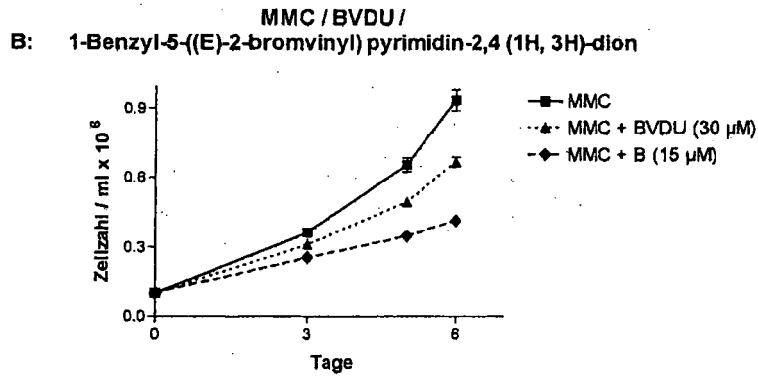


Fig. 1c

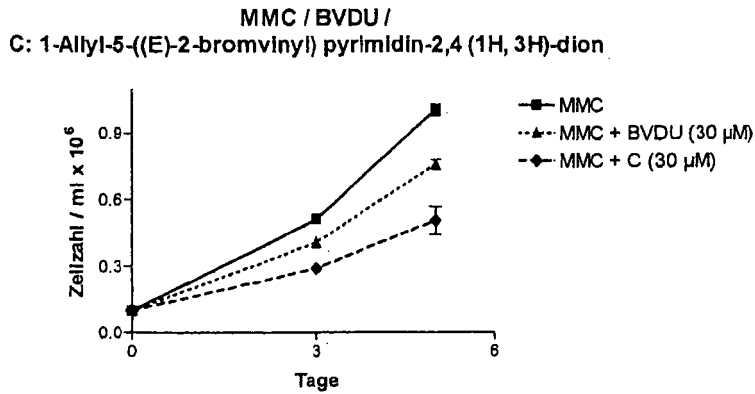


Fig. 1d

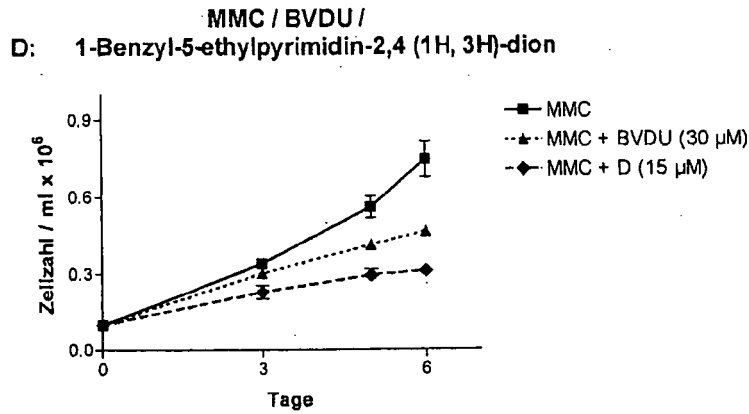


Fig. 1e

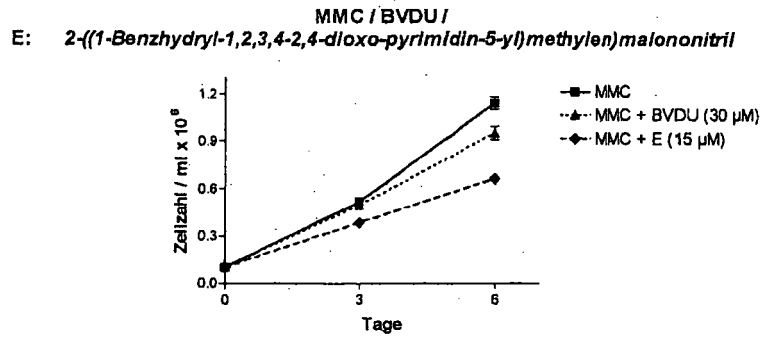


Fig. 1f

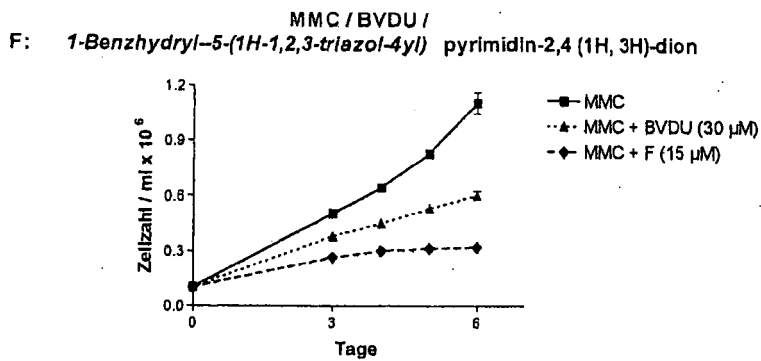


Fig. 1g

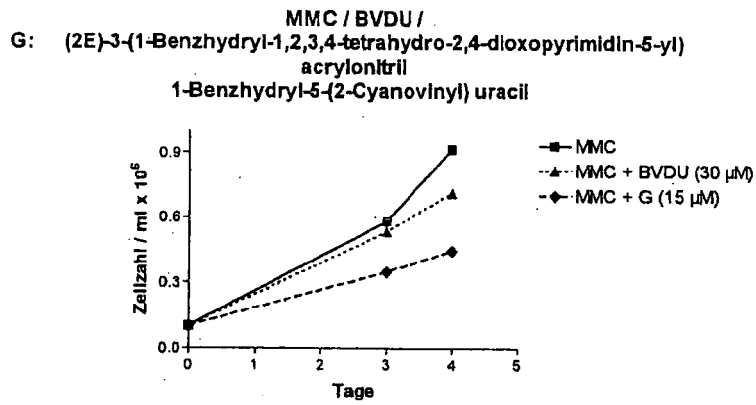


Fig. 1h

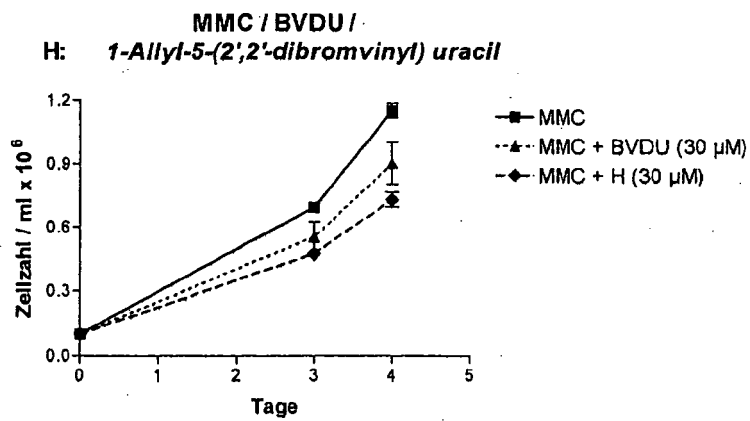


Fig. 2a

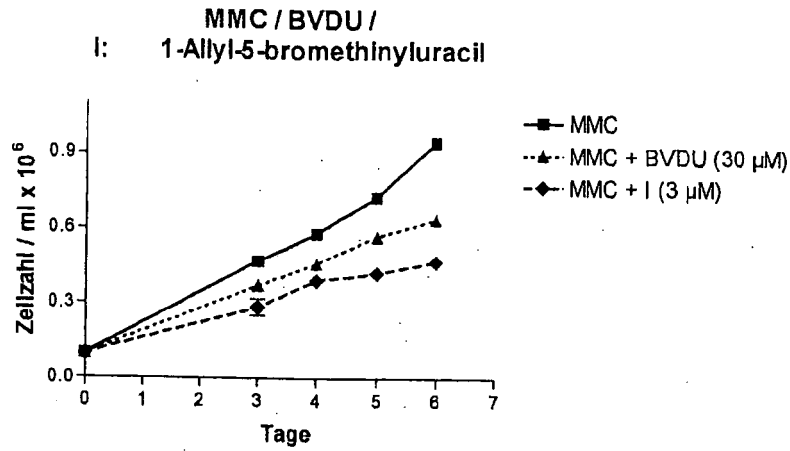


Fig. 2b

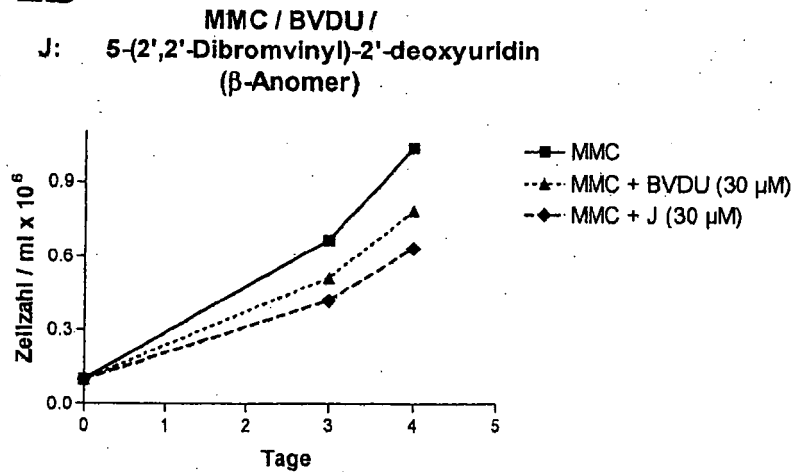


Fig. 2c

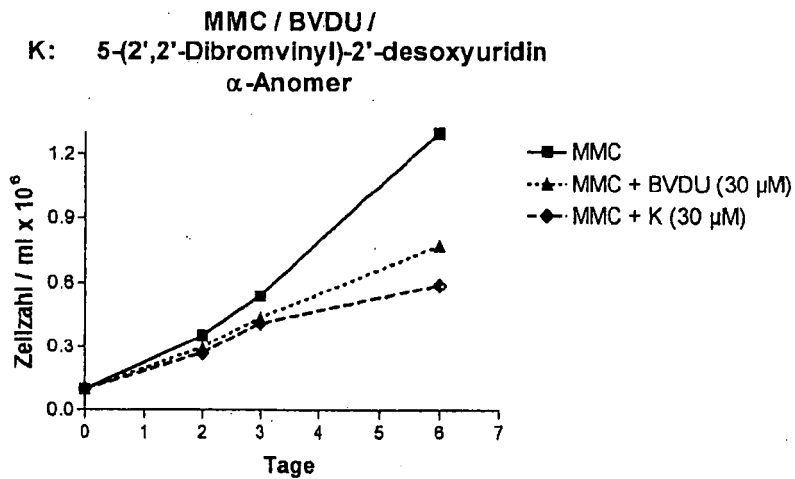


Fig. 2d

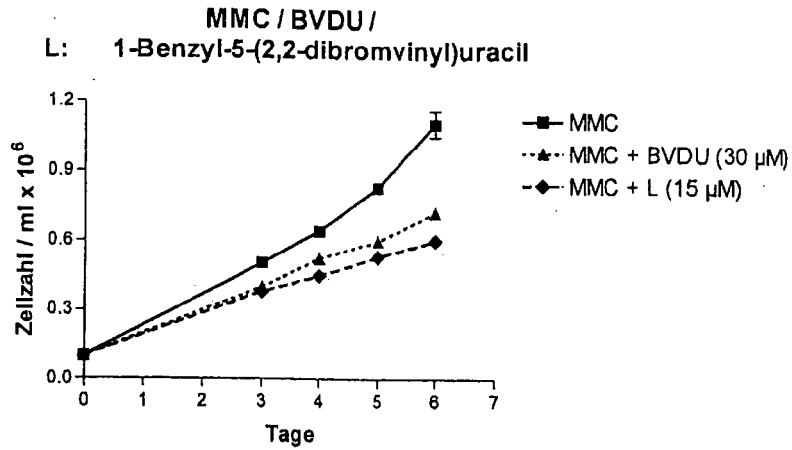


Fig. 2e

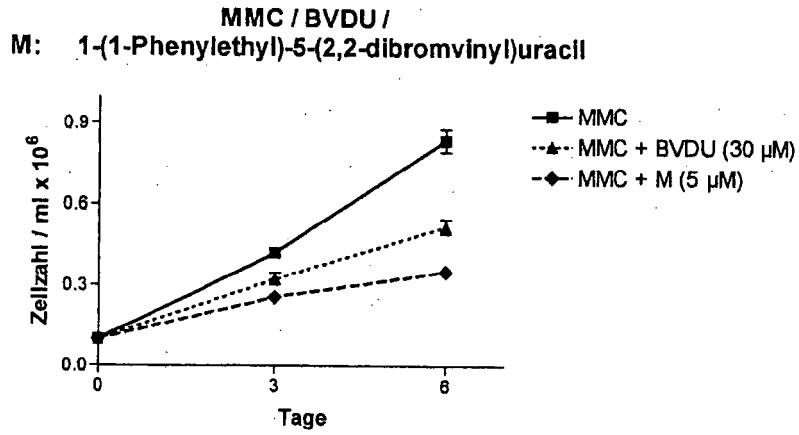


Fig. 2f

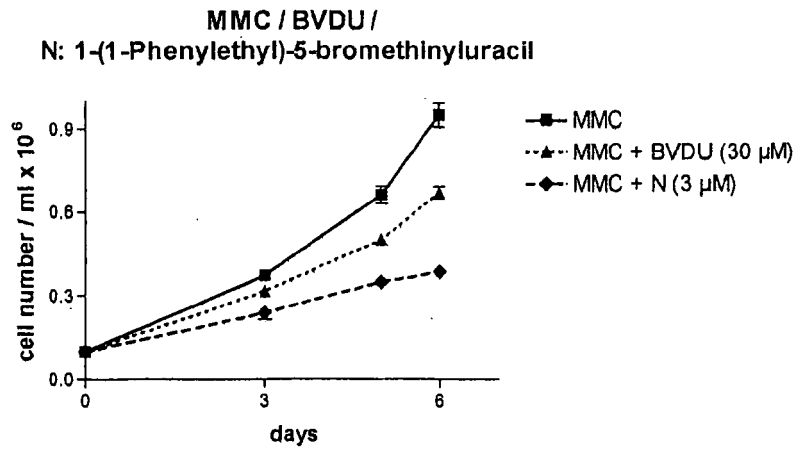


Fig. 2g

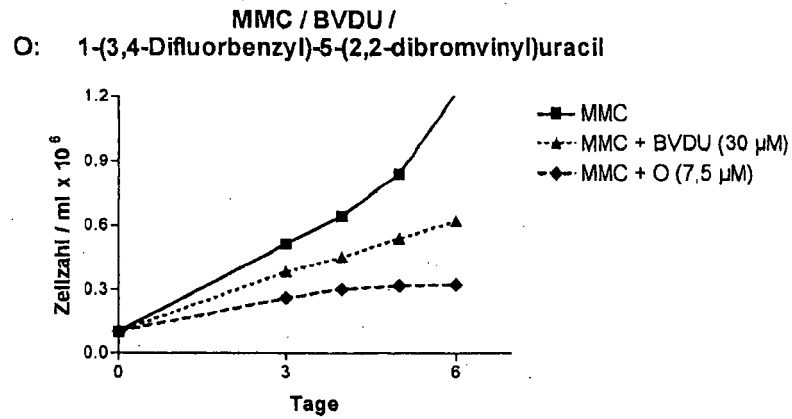


Fig. 2h

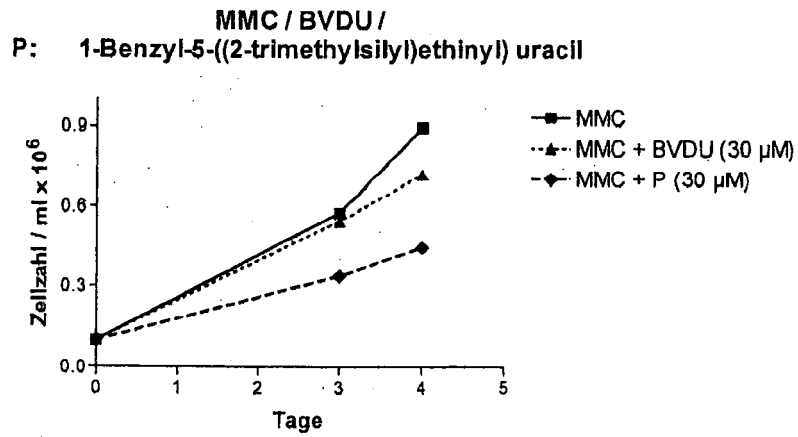


Fig. 3a

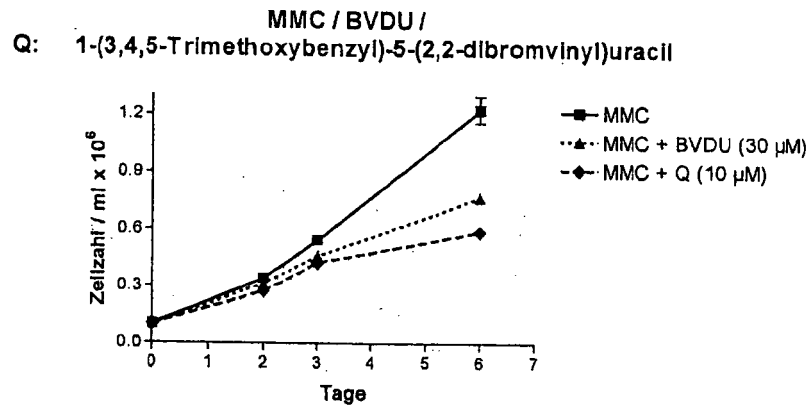


Fig. 3b

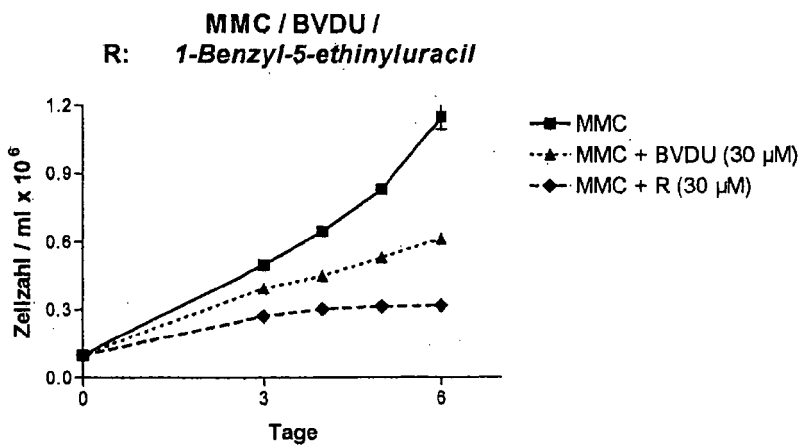


Fig. 3c

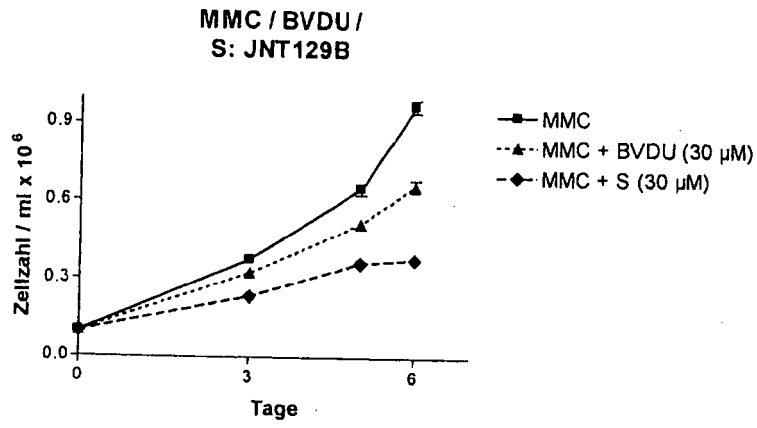


Fig. 3d

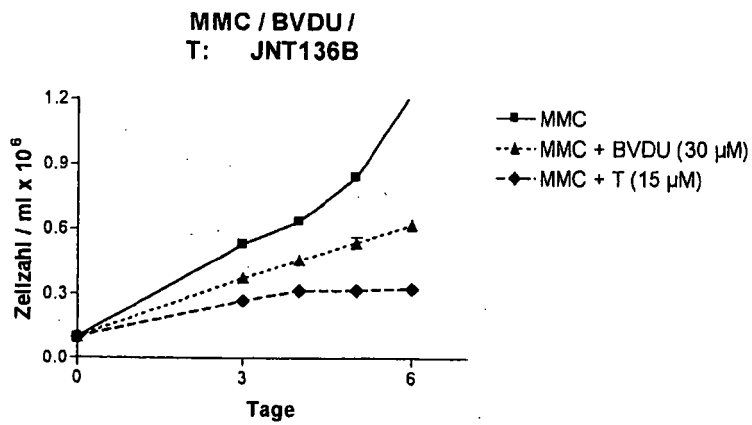


Fig. 3e

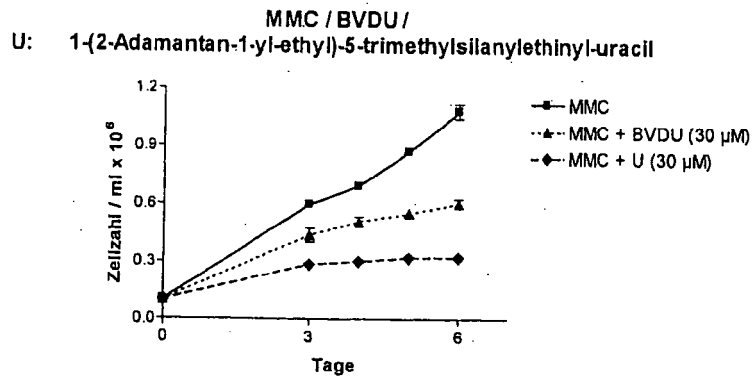


Fig. 3f

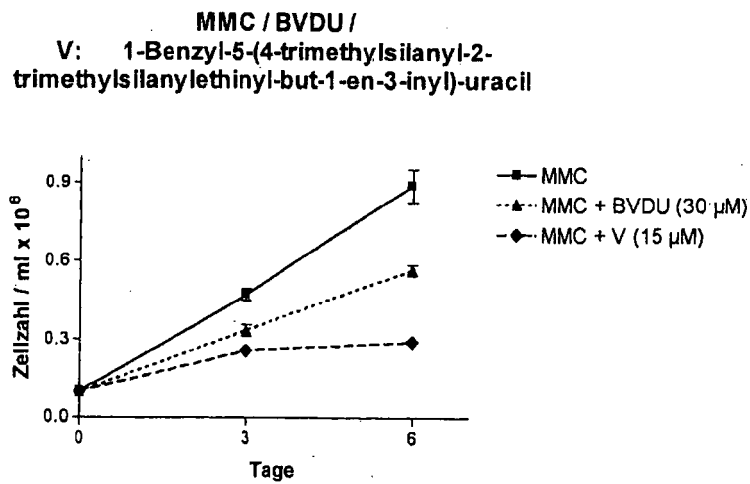


Fig. 3g

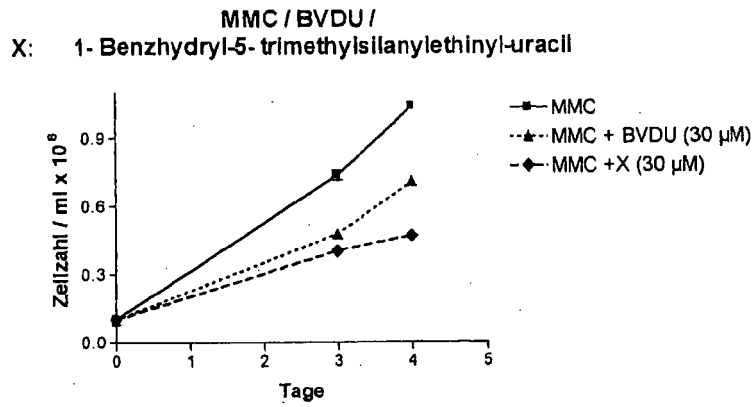


Fig. 3h

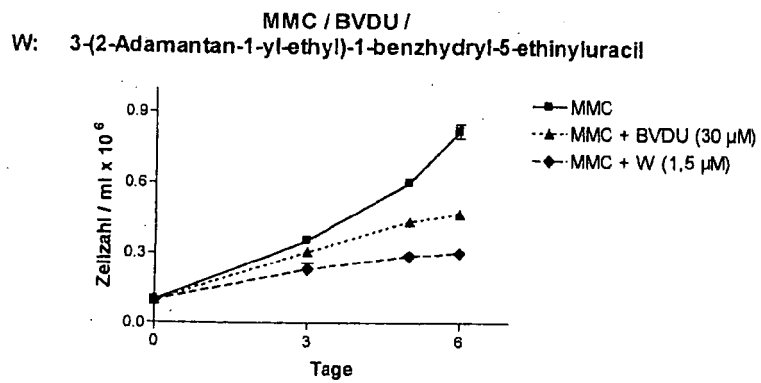


Fig. 3i

