

(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  
31. März 2011 (31.03.2011)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2011/035855 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 413/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)  
A61K 31/4178 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)  
A61K 31/44 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)

BOMKE, Joerg [DE/DE]; Wundtstrasse 39, 69123 Heidelberg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/005459

(22) Internationales Anmeldedatum:  
6. September 2010 (06.09.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2009 043 260.4  
28. September 2009 (28.09.2009) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **EMDE, Ulrich** [DE/DE]; Spitzwegpfad 1, 64291 Darmstadt (DE). **BUCHSTALLER, Hans-Peter** [AT/DE]; Neckarstrasse 6, 64347 Griesheim (DE). **KLEIN, Markus** [DE/DE]; Steinstrasse 16b, 64291 Darmstadt (DE). **ESDAR, Christina** [DE/DE]; Albanusstrasse 82a, 55128 Mainz (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, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

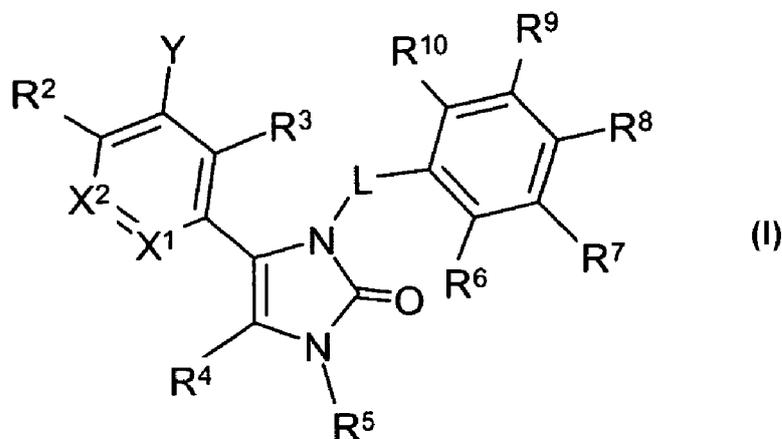
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(54) Title: PYRIDINYL-IMIDAZOLONE DERIVATIVES FOR INHIBITING PI3 KINASES

(54) Bezeichnung : PYRIDINYL-IMIDAZOLONDERIVATE ZUR HEMMUNG VON PI3-KINASEN



(57) Abstract: The invention relates to compounds of the formula (I), wherein X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, L, Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, and R<sup>10</sup> have the meanings specified in claim 1, are PI3K inhibitors and can be used inter alia to treat autoimmune diseases, inflammations, cardiovascular diseases, neurodegenerative diseases, and tumors.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, L, Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sind PI3K-Inhibitoren und können u.a. zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, Entzündungen, kardiovaskulären Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen und Tumoren eingesetzt werden.



WO 2011/035855 A1

## PYRIDINYL-IMIDAZOLONDERIVATE ZUR HEMMUNG VON PI3-KINASEN

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

5

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und deren Verwendung zur Modulation, insbesondere zur Hemmung der Aktivität oder Funktion der Phosphoinositid-3'-OH-Kinase-Familie (nachstehend PI3-Kinasen), zweckmäßigerweise PI3K $\alpha$ , PI3K $\delta$ , PI3K $\beta$  und/oder PI3K $\gamma$ . Die vorliegende Erfindung betrifft zweckmäßigerweise die Verwendung von Pyridinyl-imidazolonderivaten bei der Behandlung von einer oder mehreren Krankheitszuständen, ausgewählt aus: Autoimmunstörungen, Entzündungskrankheiten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurodegenerativen Krankheiten, Allergie, Asthma, Pankreatitis, Multiorganversagen, Nierenkrankheiten, Blutplättchenaggregation, Krebs, Spermienbeweglichkeit, Transplantationsabstoßung, Transplantatabstoßung und Lungenverletzungen.

15

20

25

30

35

Zellmembranen stellen einen großen Speicher für sekundäre Botenstoffe bereit, die bei einer Reihe von Signaltransduktionswegen in Anspruch genommen werden können. Bezüglich der Funktion und Regulation von Effektorenzymen bei Phospholipid-Signalwegen erzeugen diese Enzyme sekundäre Botenstoffe aus den Membran-Phospholipid-Pools. PI3-Kinasen der Klasse I (beispielsweise PI3K $\alpha$ ) sind Kinase-Enzyme mit doppelter Spezifität, d. h. sie zeigen sowohl Lipidkinase-Aktivität (Phosphorylierung von Phosphoinositiden) als auch Proteinkinaseaktivität, von der gezeigt wurde, dass sie Protein als Substrat phosphorylieren kann, einschließlich der Autophosphorylierung als intramolekularer regulatorischer Mechanismus. Diese Enzyme der Phospholipid-Signalwirkung werden durch verschiedene

extrazelluläre Signale, wie Wachstumsfaktoren, Mitogene, Integrine (Zell-Zell-Wechselwirkungen), Hormone, Cytokine, Viren, und Neurotransmitter, wie in Schema I nachstehend beschrieben, und auch durch die intrazelluläre Regulation durch andere Signalwirkungsmoleküle (Cross-Talk, wobei das ursprüngliche Signal einige parallele Wege aktivieren kann, die in einem zweiten Schritt durch intrazelluläre Signalwirkungsereignisse Signale auf PI3Ks übertragen), wie beispielsweise kleine GTPasen, Kinasen, oder Phosphatasen, aktiviert. Die intrazelluläre Regulation kann auch aufgrund einer aberranten oder fehlenden Expression zellulärer Onkogene oder Tumorsuppressoren auftreten. Die intrazellulären Inositol-Phospholipid (Phosphoinositide)-Signalwege starten mit der Aktivierung von Signalwirkungsmolekülen (extrazellulären Liganden, Stimuli, Rezeptordimerisierung, Transaktivierung durch einen heterologen Rezeptor (beispielsweise Rezeptortyrosinkinase) und mit der Rekrutierung und Aktivierung von PI3K, einschließlich der Beteiligung von G-Protein-verknüpftem Transmembranrezeptor, der in die Plasmamembran integriert ist.

PI3K wandelt das Membran-Phospholipid PI(4,5)P<sub>2</sub> in PI(3,4,5)P<sub>3</sub> um, das als sekundärer Botenstoff arbeitet. PI und PI(4)P sind ebenfalls Substrate von PI3K und können zu PI3P bzw. PI(3,4)P<sub>2</sub> phosphoryliert bzw. umgewandelt werden. Zudem können diese Phosphoinositide durch 5'-spezifische und 3'-spezifische Phosphatasen in andere Phosphoinositide umgewandelt werden, so dass die PI3K-Enzymaktivität entweder direkt oder indirekt zur Erzeugung von zwei 3'-Phosphoinositid-Subtypen führt, die als sekundäre Botenstoffe in intrazellulären Signaltransduktionswegen arbeiten (Trends Biochem. Sci. 22(7) S. 267-72 (1997) von Vanhaesebroeck et al; Chem. Rev. 101(8) S. 2365-80 (2001) von Leslie et al (2001); Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 17p, 615-75 (2001) von Katso et al. und Cell. Mol. Life Sci. 59(5) S. 761-79 (2002) von Toker et al.). Mehrfache PI3K-Isoformen, die durch ihre katalytischen Untereinheiten, ihre Regulation durch entsprechende regulatorische Untereinheiten, Expressionsmuster und signalspezifische Funktionen (p110 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  und  $\gamma$ )

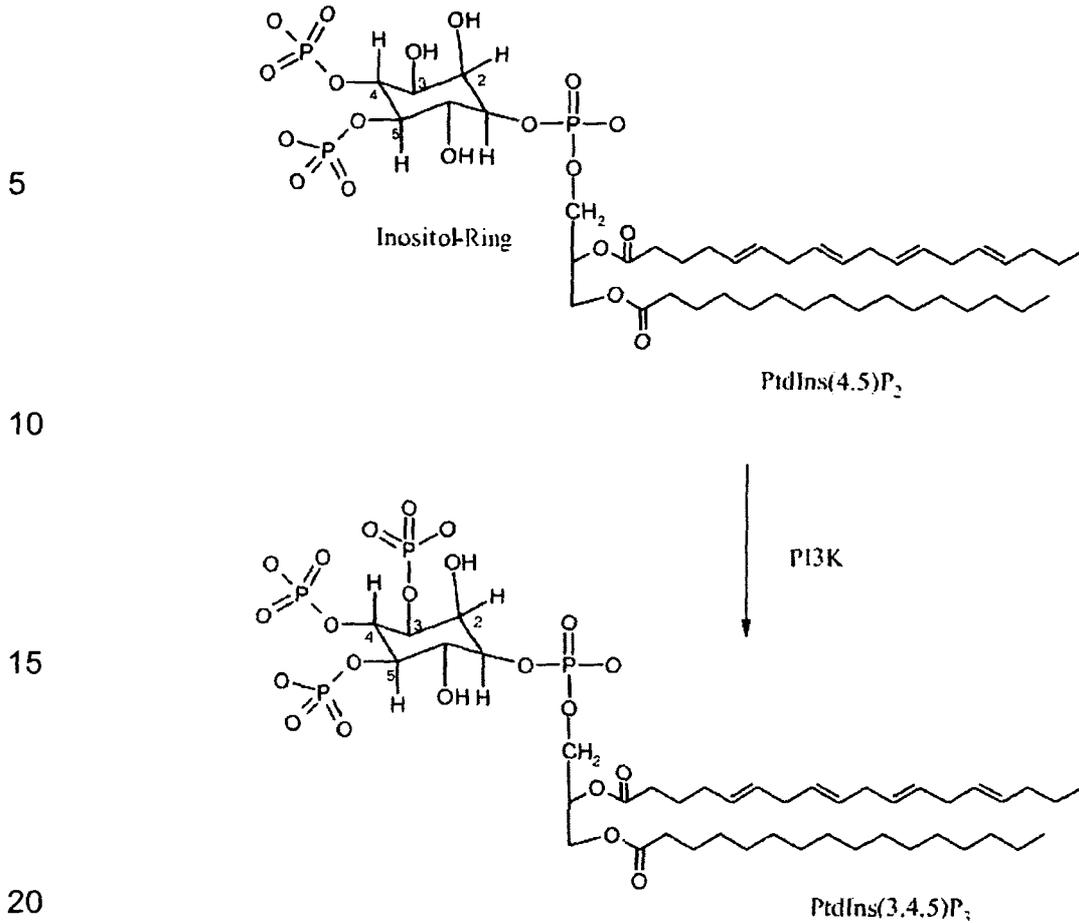
kategorisiert werden, führen diese Enzymreaktion aus (Exp. Cell. Res. 25 (1) S. 239-54 (1999) von Vanhaesebroeck und Katso et al., 2001, siehe oben).

5 Die nah verwandten Isoformen p110 $\alpha$  und  $\beta$  werden ubiquitär exprimiert, wohingegen  $\delta$  und  $\gamma$  spezifischer im hämatopoetischen Zellsystem, in den glatten Muskelzellen, Myozyten und Endothelzellen exprimiert werden (Trends Biochem. Sci. 22(7) S. 267-72 (1997) von Vanhaesebroeck et al.). Ihre Expression kann auch in einer induzierbaren Weise je nach dem zellulären Gewebetyp und Stimuli sowie entsprechend der jeweiligen Krankheit reguliert werden. Die Induzierbarkeit der Proteinexpression umfasst die Proteinsynthese sowie die Proteininstabilisierung, die zum Teil durch Assoziation mit regulatorischen Untereinheiten reguliert wird.

15 Bisher wurden acht Säugetier-PI3Ks identifiziert, die auf der Basis der Sequenzhomologie, Struktur, Bindungspartner, Aktivierungsmodus, und Substratvorliebe in 3 Hauptklassen (I, II und III) unterteilt werden. In vitro können PI3Ks der Klasse I Phosphatidylinositol (PI), Phosphatidylinositol-4-phosphat (PI4P) und  
20 Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PI(4,5)P<sub>2</sub>) phosphorylieren, so dass man Phosphatidylinositol-3-phosphat (PI3P), Phosphatidylinositol-3,4-bisphosphat (PI(3,4)P<sub>2</sub>, bzw. Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat (PI(3,4,5)P<sub>3</sub>) erhält. PI3Ks der Klasse II phosphorylieren PI und Phosphatidylinositol-4-phosphat. PI3Ks der  
25 Klasse III können nur PI phosphorylieren (Vanhaesebroeck et al., 1997, siehe oben; Vanhaesebroeck et al., 1999, siehe oben und Leslie et al, 2001, siehe oben).

30 Schema I: Umwandlung von PI(4,5)P<sub>2</sub> in PIP<sub>3</sub>

35



Wie in Schema I oben veranschaulicht, phosphorylieren die Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3Ks) das Hydroxyl des dritten Kohlenstoffatoms am Inositol-Ring. Die Phosphorylierung der Phosphoinositide, die PtdIns in 3,4,5-Triphosphat (PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>), PtdIns(3,4)P<sub>2</sub> und PtdIns(3)P überführt, ergibt sekundäre Botenstoffe für verschiedene Signaltransduktionswege, wie sie u. a. für Zellproliferation, Zelldifferenzierung, Zellwachstum, Zellgröße, Zellüberleben, Apoptose, Adhäsion, Zellbeweglichkeit, Zellwanderung, Chemotaxis, Invasion, Cytoskelett-Umlagerung, Zellformänderungen, Vesikel-Trafficking und Stoffwechselweg essentiell sind (Katso et al, 2001, siehe oben and Mol. Med. Today 6(9) S. 347-57 (2000) von Stein). G-Protein-gekoppelte Rezeptoren vermitteln die Phosphoinositid-3'-OH-Kinase-Aktivierung über kleine GTPasen, wie Gβγ und Ras, und folglich spielt die PI3K-Signalwirkung eine zentrale Rolle

25

30

35

bei der Entwicklung und Koordination der Zellpolarität und der dynamischen Organisation des Cytoskeletts – die zusammen die Antriebsquelle zur Zellbewegung bereitstellen.

5 Chemotaxis – die gerichtete Bewegung von Zellen in Richtung eines Konzentrationsgradienten chemischer Lockstoffe, die auch als Chemokine bezeichnet werden, ist auch an vielen wichtigen Krankheiten beteiligt, wie Entzündung/  
Autoimmunität, Neurodegeneration, Angiogenese, Invasion/Metastase und  
10 Wundheilung (Immunol. Today 21(6) S. 260-4 (2000) von Wyman et al.;  
Science 287(5455) S. 1049-53 (2000) von Hirsch et al.; FASEB J. 15(11) S.  
2019-21 (2001) von Hirsch et al. und Nat. Immunol. 2(2) S. 108-15 (2001) von  
Gerard et al.).

15 Fortschritte mit genetischen Ansätzen und pharmakologischen Werkzeugen haben Einblicke in die Signal- und Molekülwege vermittelt, die die Chemotaxis in Reaktion auf durch chemische Lockstoffe aktivierte G-Protein-gekoppelte Sensoren vermitteln. PI3-Kinase, die zur Erzeugung dieser phosphorylierten  
20 Signalwirkungsprodukte verantwortlich ist, wurde ursprünglich als Aktivität identifiziert, die mit viralen Onkoproteinen und Wachstumsfaktor-Tyrosin-  
kinasen assoziiert ist, die Phosphatidylinositol (PI) und seine phosphorylierten  
Derivate am 3'-Hydroxyl des Inositol-Rings phosphorylieren (Panayotou et al.,  
25 Trends Cell Biol. 2 S. 358-60 (1992)). Neuere biochemische Untersuchungen haben jedoch ergeben, dass PI3-Kinasen der Klasse I (beispielsweise die  
Klasse IB Isoform PI3K $\gamma$ ) doppelt spezifische Kinase-Enzyme sind, was  
bedeutet, dass sie sowohl Lipidkinase- als auch Proteinkinase-Aktivität  
30 aufweisen, von der gezeigt wurde, dass sie zur Phosphorylierung anderer  
Proteine als Substrate sowie zur Autophosphorylierung als intramolekularer  
regulatorischer Mechanismus fähig ist.

35 PI3-Kinase-Aktivierung ist daher wahrscheinlich an verschiedenen Zell-  
antworten beteiligt, einschließlich Zellwachstum, Differenzierung und Apoptose

(Parker et al., Current Biology, 5 S. 577-99 (1995); Yao et al., Science, 267 S. 2003-05 (1995)). PI3-Kinasen scheinen an einer Reihe von Aspekten der Leukocyten-Aktivierung beteiligt zu sein. Eine p85-assoziierte PI3-Kinase-Aktivität ist Befunden zufolge physikalisch mit der Cytoplasma-Domäne von CD28 assoziiert, was ein wichtiges co-stimulatorisches Molekül für die Aktivierung von T-Zellen durch Antigen ist (Pages et al., Nature, 369 S. 327-29 (1994); Rudd, Immunity 4 S. 527-34 (1996)). Die Aktivierung von T-Zellen durch CD28 senkt die Schwelle zur Aktivierung durch Antigen und steigert die Höhe und die Dauer der proliferativen Reaktion. Diese Wirkungen gehen mit Anstiegen der Transkription einer Reihe von Genen einher, wie u. a. Interleukin-2 (IL2), einem wichtigen T-Zell-Wachstumsfaktor (Fraser et al., Science 251 S. 313-16 (1991)). Wird CD28 so mutiert, dass es nicht länger mit PI3-Kinase interagieren kann, versagt die Initiation der IL-2-Produktion, was eine entscheidende Rolle für PI3-Kinase bei der T-Zell-Aktivierung nahe legt. PI3K $\gamma$  wurde als Mittler der G- $\beta$ - $\gamma$ -abhängigen Regulation der JNK-Aktivität identifiziert, und G- $\beta$ - $\gamma$  sind Untereinheiten für heterotrimere G-Proteine (Lopez-Illasaca et al, J. Biol. Chem. 273(5) S. 2505-8 (1998)). Zelluläre Prozesse, bei denen PI3Ks eine wesentliche Rolle spielen, umfassen die Suppression der Apoptose, Reorganisation des Aktinskeletts, Herzmyocyten-Wachstum, Glycogensynthesestimulation durch Insulin, TNF $\alpha$ -vermitteltes Neutrophilen-Priming und Superoxid-Erzeugung und die Leukozytenwanderung und Adhäsion an Endothelzellen.

Von Laffargue et al., Immunity 16(3) S. 441-51 (2002) wurde beschrieben, dass PI3K $\gamma$  Entzündungssignale über verschiedene G(i)-gekoppelte Rezeptoren weiterleitet, und dass es für die Mastzellenfunktion, Stimuli im Zusammenhang mit Leukozyten, sowie Immunologie entscheidend ist, einschließlich Cytokinen, Chemokinen, Adenosinen, Antikörpern, Integrinen, Aggregationsfaktoren, Wachstumsfaktoren, Viren oder Hormonen (J. Cell. Sci. 114(Pt 16) S. 2903-10 (2001) von Lawlor et al.; Laffargue et al., 2002, siehe oben und Curr. Opinion Cell Biol. 14(2) S. 203-13 (2002) von Stephens et al.).

Spezifische Inhibitoren gegen einzelne Mitglieder einer Familie von Enzymen liefern unschätzbare Werkzeuge für die Entschlüsselung der Funktionen jedes Enzyms. Zwei Verbindungen, LY294002 und Wortmannin (siehe nach-

5 stehend), wurden weithin als PI3-Kinase-Inhibitoren verwendet. Diese Verbindungen sind nicht-spezifische PI3K-Inhibitoren, da sie nicht zwischen den vier Mitgliedern der PI3-Kinasen der Klasse I unterscheiden. Die IC<sub>50</sub>-Werte von Wortmannin gegen jede der verschiedenen PI3-Kinasen der Klasse

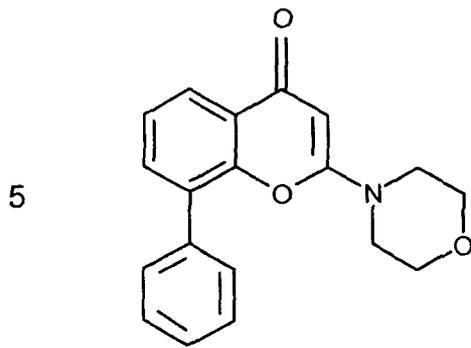
10 I liegen beispielsweise im Bereich von 1 bis 10 nM. Entsprechend sind die IC<sub>50</sub>-Werte für LY294002 gegen jede dieser PI3-Kinasen etwa 15 bis 20 µM (Fruman et al., Ann. Rev. Biochem., 67, S. 481-507 (1998)), zudem hat es IC<sub>50</sub>-Werte von 5 – 10 µM auf CK2-Proteinkinase und eine geringfügige

15 inhibitorische Aktivität auf Phospholipasen. Wortmannin ist ein Pilz-Metabolit, der die PI3K-Aktivität durch kovalente Bindung an die katalytische Domäne dieses Enzyms irreversibel hemmt. Die Hemmung der PI3K-Aktivität durch Wortmanin eliminiert die anschließende Zellreaktion auf den extrazellulären

20 Faktor. Neutrophile reagieren beispielsweise auf das Chemokin fMet-Leu-Phe (fMLP) durch Stimulation von PI3K und Synthese von PtdIns (3, 4, 5)P<sub>3</sub>. Diese Synthese korreliert mit der Aktivierung des respiratorischen Bursts, der an der Zerstörung der Neutrophilen eindringender Mikroorganismen beteiligt ist. Die

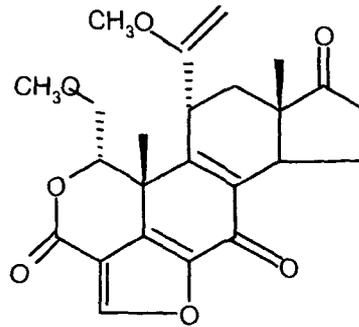
25 Behandlung der Neutrophilen mit Wortmannin verhindert die fMLP-induzierte respiratorische Burst-Reaktion (Thelen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, p. 4960-64 (1994)). Tatsächlich zeigen diese Experimente mit Wortmannin, sowie ein anderer experimenteller Beweis, dass die PI3K-Aktivität in Zellen der

30 hämatopoetischen Linie, insbesondere Neutrophilen, Monocyten und andere Arten von Leukozyten, an vielen der Nicht-Gedächtnis-Immunreaktion beteiligt sind, die mit akuter und chronischer Entzündung einhergehen.



LY294002

10



Wortmannin

15

20

Auf der Basis von Untersuchungen mit Wortmannin gibt es einen Beweis, dass die PI3-Kinasefunktion auch für einige Aspekte der Leukozyten-Signalwirkung durch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren notwendig ist (Thelen et al., 1994, siehe oben). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Wortmannin und LY294002 die Neutrophilenwanderung und die Freisetzung von Superoxid blockieren. Die Carboxygenase-hemmenden Benzofuran-Derivate sind von John M. Janusz et al., in J. Med. Chem. 1998; Vol. 41, No. 18. offenbart.

25

30

Es ist mittlerweile gut verstanden, dass die Deregulation von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen zur Bildung maligner Tumore beiträgt, beispielsweise über den Anstieg von Zellwachstum und Proliferation oder ein gesteigertes Zellüberleben. Es ist nun auch bekannt, dass Signalwege, die durch die PI3K-Familie vermittelt werden, eine zentrale Rolle bei einer Reihe von Zellprozessen spielen, wie u. a. bei der Proliferation, und dem Überleben, und die Deregulation dieser Wege ist ein ursächlicher Faktor bei einem breiten Spektrum von Krebserkrankungen beim Menschen und anderen Krankheiten (Katso et al., Annual Rev. Cell Dev. Biol, 2001, 17: 615-617 und Foster et al, J. Cell Science. 2003, U6: 3037-3040).

35

PI3K der Klasse I ist ein Heterodimer, das aus einer katalytischen p110-Untereinheit und einer regulatorischen Untereinheit besteht, und die Familie ist

auf der Basis der regulatorischen Partner und der Regulationsmechanismen weiter in Enzyme der Klasse Ia und Klasse Ib unterteilt. Die Enzyme der Klasse Ia bestehen aus drei verschiedenen katalytischen Untereinheiten (p110 $\alpha$ , p110 $\beta$ , und p110 $\delta$ ), die mit fünf verschiedenen regulatorischen Untereinheiten (p85 $\alpha$ , p55 $\alpha$ , p50 $\alpha$ , p85 $\beta$  und p55 $\gamma$ ) dimerisieren, wobei alle katalytischen Untereinheiten mit allen regulatorischen Untereinheiten interagieren können, so dass verschiedene Heterodimere erhalten werden. Die PI3K der Klasse Ia werden im Allgemeinen in Reaktion auf die Wachstumsfaktor-Stimulation von Rezeptor-Tyrosinkinasen über die Interaktion der regulatorischen SH2-Domänen-Untereinheit mit spezifischen Phosphotyrosin-Resten des aktivierten Rezeptors oder Adapterproteinen, wie IRS-1, aktiviert. Kleine GTPasen (beispielsweise ras) sind ebenfalls an der Aktivierung von PI3K zusammen mit der Rezeptor-Tyrosinkinaseaktivierung beteiligt. Sowohl p110 $\alpha$  als auch p110 $\beta$  werden konstitutiv bei allen Zelltypen beteiligt, wohingegen die p110 $\delta$ -Expression stärker auf Leukozytenpopulationen und einige Epithelzellen eingeschränkt ist. Das einzige Enzym der Klasse Ib besteht dagegen aus einer katalytischen p110 $\gamma$ -Untereinheit, die mit einer regulatorischen p101-Untereinheit interagiert. Das Enzym der Klasse Ib wird darüber hinaus durch G-Protein-gekoppelte Rezeptor-(GPCR)-Systeme aktiviert, und seine Expression scheint auf Leukocyten beschränkt zu sein.

Mittlerweile zeigt ein deutlicher Beweis, dass PI3K-Enzyme der Klasse Ia zur Tumorigenese bei einer großen Vielzahl von menschlichen Krebserkrankungen beitragen, und zwar entweder direkt oder indirekt (Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501). Die p110 $\alpha$ -Untereinheit ist beispielsweise in einigen Tumoren amplifiziert, wie beispielsweise in Ovarialtumoren (Shayesteh, et al., Nature Genetics, 1999, 21: 99-102) und Cervix (Ma et al, Oncogene, 2000, 19: 2739-2744). Neuerdings wurden aktivierende Mutationen in p110 $\alpha$  (PIK3CA-Gen) mit verschiedenen anderen Tumoren in Verbindung gebracht, wie beispielsweise Kolon- und Brust- und Lungentumoren (Samuels, et al., Science, 2004, 304, 554). Tumor-verwandte

Mutationen bei p85 $\alpha$  wurden ebenfalls bei Krebserkrankungen identifiziert, wie Ovar- und Kolon-Krebs (Philp et al., Cancer Research, 2001, 61, 7426-7429). Neben direkten Effekten ist die Aktivierung der PI3K der Klasse I wahrscheinlich an tumorigenen Ereignissen beteiligt, die stromaufwärts von Signalwegen auftreten, beispielsweise mittels ligandenabhängiger oder ligandenunabhängiger Aktivierung von Rezeptor-Tyrosin-Kinasen, GPCR-Systemen oder Integrinen (Vara et al., Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204). Beispiele für solche stromaufwärts gelegenen Signalwege umfassen die Überexpression der Rezeptor-Tyrosin-Kinase Erb2 bei einer Reihe von Tumoren, die zur Aktivierung von PI3K-vermittelten Wegen (Harari et al., Oncogene, 2000, Jj), 6102-6114) und Überexpression des Onkogens Ras führen (Kauffmann-Zeh et al., Nature, 1997, 385, 544-548). Zudem können PI3Ks der Klasse Ia indirekt zur Tumorigenese beitragen, die durch verschiedene stromabwärts gelegene Signalereignisse verursacht werden. Der Funktionsverlust der PTEN-Tumorsuppressor-Phosphatase, die die Umwandlung von PI(3,4,5) $P_3$  zurück zu PI(4,5) $P_2$  katalysiert, ist beispielsweise mit einem sehr breiten Bereich an Tumoren über die Deregulation der PI3K-vermittelten Produktion von PI(3,4,5) $P_3$  assoziiert (Simpson and Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41). Zudem trägt die Steigerung der Wirkungen anderer PI3K-vermittelter Signalereignisse wahrscheinlich zu einer Reihe von Krebserkrankungen bei, beispielsweise durch Aktivierung von AKT (Nicholson and Andeson, Cellular Signaling, 2002, 14, 381-395).

Neben einer Rolle bei der Vermittlung der Proliferations- und Überlebenssignalwirkung in Tumorzellen gibt es einen guten Beweis, dass PI3K-Enzyme der Klasse I auch zur Tumorigenese beitragen, und zwar über ihre Funktion bei tumorassoziierten Stromazellen. Die PI3K-Signalwirkung spielt bekanntlich eine wichtige Rolle bei der Vermittlung angiogener Ereignisse in Endothelzellen in Reaktion auf proangiogene Faktoren wie VEGF (abid et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 294-300). Da die PI3K-Enzyme der Klasse I auch an Beweglichkeit und Wanderung beteiligt sind (Sawyer, Expert

Opinion investing. Drugs, 2004, 13, 1-19), wird angenommen, dass die PI3K-Inhibitoren einen therapeutischen Nutzen über die Hemmung von Tumorzellinvasion und Metastase bereitstellen.

5 Die Synthese von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der PI3-Kinasen spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

10 Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen Inhibitoren der Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3Ks) sind.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren Proteinkinasen, insbesondere PI3K, mTOR and DNA-PK. Darüber hinaus aktivieren sie die Foxo3A Translocation.

Laut Literatur spielen DNA-PK und mTOR ebenso wie die PI3K's eine wichtige Rolle in biochemischen Regulationsmechnismen und damit z.B. bei der  
20 Entstehung und Ausbreitung von Krebserkrankungen.

So sind andere heterocyclische DNA-PK Inhibitoren in WO 2009/130469 beschrieben.

25 mTOR-Kinase-Inhibitoren zur Krebsbekämpfung sind in WO 2010/062571 A1 beschrieben.

Wird das Phosphoinositid-3-Kinase-(PI3K)-Enzym durch eine erfindungsgemäße Verbindung gehemmt, kann PI3K nicht seine enzymatischen, biologischen  
30 und/oder pharmakologischen Wirkungen ausüben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen, Entzündungserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Allergie, Asthma, Pankreatitis, Multiorganversagen,  
35 Nierenerkrankungen, Blutplättchenaggregation, Krebs, Spermienbeweglichkeit, Transplantationsabstoßung, Transplantat-Abstoßung und Lungenverletzungen.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich insbesondere als Arzneimittel für die Behandlung von Autoimmun-Krankheiten, Entzündungserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Allergie, Asthma, Pankreatitis, Multiorganversagen, Nierenerkrankungen, Blutplättchenaggregation, Krebs, Spermienbeweglichkeit, Transplantationsabstoßung, Transplantat-abstoßung und Lungenverletzungen.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich insbesondere auch für die Behandlung von Krebs zusammen mit einer Strahlentherapie.

Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel (I) Inhibitoren von einer oder mehreren Phosphatoinositid-3-Kinasen (PI3Ks), zweckmäßigerweise Phosphatoinositid-3-kinase  $\gamma$  (PI3K $\gamma$ ), Phosphatoinositid-3-kinase  $\alpha$  (PI3K $\alpha$ ), Phosphatoinositid-3-kinase  $\beta$  (PI3K $\beta$ ), und/oder Phosphatoinositid-3-kinase  $\delta$  (PI3K  $\delta$ ).

Die Verbindungen der Formel (I) eignen sich zur Modulation, insbesondere zur Hemmung der Aktivität von Phosphatoinositid-3-kinasen (PI3K), zweckmäßigerweise Phosphatoinositid-3-kinase (PI3K $\alpha$ ). Daher eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung von Störungen, die durch PI3Ks vermittelt werden. Die Behandlung beinhaltet die Modulation – insbesondere die Hemmung oder die Abwärtsregulation – von Phosphatoinositid-3-kinasen.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Störung verwendet, die aus multipler Sklerose, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematoses, entzündlicher Darmerkrankung, Lungenentzündung, Thrombose oder Gehirninfection bzw. -entzündung, wie Meningitis oder Encephalitis, Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, ZNS-Trauma, Schlaganfall, oder ischämischen Zuständen, Herzkreislauf-Erkrankungen, wie Atherosklerose, Herzhypertrophie, Fehlfunktion der Herzmiozyten, erhöhtem Blutdruck oder Vasokonstriktion ausgewählt ist.

5 Vorzugsweise eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Entzündungskrankheiten, wie multipler Sklerose, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, entzündlicher Darmerkrankung, Lungenentzündung, Thrombose oder Gehirninfektion bzw. -entzündung, wie Meningitis oder Encephalitis.

10 Vorzugsweise eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten, wie u. a. multipler Sklerose, Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, ZNS-Trauma, Schlaganfall oder ischämischen Zuständen.

15 Vorzugsweise eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie Atherosklerose, Herzhypertrophie, Fehlfunktion der Herzmyocyten, erhöhtem Blutdruck oder Vasokonstriktion.

20 Vorzugsweise eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von chronischer obstruktiver Lungenkrankheit, Fibrose nach anaphylaktischem Schock, Psoriasis, allergischen Erkrankungen, Asthma, Schlaganfall, ischämischen Zuständen, Ischämie-Reperfusion, Blutplättchen-Aggregation bzw. Aktivierung, Skelettmuskel-Atrophie bzw. -Hypertrophie, Leukozyten-  
25 Rekrutierung bei Krebsgewebe, Angiogenese, Invasions-Metastase, insbesondere Melanom, Karposi-Sarkom, akuten und chronischen Bakterien- und Virusinfektionen, Sepsis, Transplantationsabstoßung, Transplantat-  
abstoßung, Glomerulosklerose, Glomerulomephritis, progressiver  
30 Nierenfibrose, Endothel- und Epithel-Verletzungen in der Lunge und Atemwegsentzündung in der Lunge.

35 Da die pharmazeutisch aktiven Verbindungen der vorliegenden Erfindung als PI3-Kinase-Inhibitoren aktiv sind, insbesondere die Verbindungen, die  $PI3K\alpha$  entweder selektiv oder zusammen mit einer oder mehreren von  $PI3K\delta$ ,  $PI3K\beta$

und/oder PI3K $\gamma$  hemmen, weisen sie bei der Behandlung von Krebs therapeutischen Nutzen auf.

5 Die Erfindung betrifft vorzugsweise ein Verfahren zur Behandlung von Krebs in einem Säugetier, einschließlich Mensch, wobei der Krebs ausgewählt ist aus: Gehirn (Gliomen), Glioblastomen, Leukämien, Bannayan-Zonana-Syndrom, Cowden-Krankheit, Lhermitte-Duclos-Krankheit, Brust-, entzündlichem Brust-Krebs, Wilm's Tumor, Ewings's Sarkom, Rhabdomyosarkom, Ependymom, 10 Medulloblastom, Kolon, Kopf und Hals, Niere, Lunge, Leber, Melanom, Ovar, Pankreas, Prostata, Sarkom, Osteosarkom, Riesenzelltumor von Knochen und Thyroid.

15 Die Erfindung betrifft vorzugsweise ein Verfahren zur Behandlung von Krebs in einem Säugetier, einschließlich Mensch, wobei der Krebs ausgewählt ist aus: lymphoblastischer T-Zell-Leukämie, chronischer myelogener Leukämie, chronischer Lymphocyten-Leukämie, Hairy-Cell-Leukämie, akuter lymphoblastischer Leukämie, akuter myelogener Leukämie, chronischer Neutrophilen- 20 Leukämie, akuter lymphoblastischer T-Zell-Leukämie, Plasmacytom, immunoblastischer Großzell-Leukämie, Mantelzell-Leukämie, multiplem Myelom, Megakaryoblasten-Leukämie, multiplem Myelom, akuter Megakaryocyten-Leukämie, Promyelocyten-Leukämie und Erythroleukämie.

25 Die Erfindung betrifft vorzugsweise ein Verfahren zum Behandeln von Krebs in einem Säugetier, einschließlich Mensch, wobei der Krebs ausgewählt ist aus malignem Lymphom, Hodgkins-Lymphom, Non-Hodgkins-Lymphom, lymphoblastischem T-Zell-Lymphom, Burkitt's Lymphom und Follikel-Lymphom.

30 Die Erfindung betrifft vorzugsweise ein Verfahren zum Behandeln von Krebs in einem Säugetier, einschließlich Mensch, wobei der Krebs ausgewählt ist aus: Neuroblastom, Blasenkrebs, urotheliale Krebs, Lungenkrebs, Vulva-Krebs, Cervix-Krebs, Endometrium-Krebs, Nierenkrebs, Mesotheliom, Ösophagus- 35 Krebs, Speicheldrüsenkrebs, hepatozellulärem Krebs, Darmkrebs,

nasopharyngealem Krebs, bukkalem Krebs, Mundkrebs, GIST (gastro-intestinalem Stromatumor) und Hodenkrebs.

5 Weiterhin können die Verbindungen der Formel I verwendet werden, um bei gewissen existierenden Krebschemotherapien additive oder synergistische Effekte bereitzustellen, und/oder können dazu verwendet werden, um die Wirksamkeit gewisser existierender Krebschemotherapien und –bestrahlungen wiederherzustellen.

10

Weiterhin können die Verbindungen der Formel I zur Isolierung und zur Untersuchung der Aktivität oder Expression von PI3-Kinase verwendet werden. Außerdem eignen sie sich insbesondere zur Verwendung in diagnostischen Verfahren zu Erkrankungen im Zusammenhang mit  
15 unregulierter oder gestörter PI3-Kinase-Aktivität.

20

Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine in vivo antiproliferative Wirkung aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden an einen Patienten mit einer hyperproliferativen Erkrankung verabreicht, z. B. zur Inhibition des Tumorwachstums, zur Verminderung der mit einer lymphoproliferativen Erkrankung einhergehenden Entzündung, zur Inhibition der Transplantat-abstoßung oder neurologischer Schädigung aufgrund von Gewebereparatur  
25 usw. Die vorliegenden Verbindungen sind nützlich für prophylaktische oder therapeutische Zwecke. Wie hierin verwendet, wird der Begriff „Behandeln“ als Bezugnahme sowohl auf die Verhinderung von Krankheiten als auch die Behandlung vorbestehender Leiden verwendet. Die Verhinderung von  
30 Proliferation wird durch Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen vor Entwicklung der evidenten Krankheit, z. B. zur Verhinderung des Tumorwachstums, Verhinderung metastatischen Wachstums, der Herabsetzung von mit kardiovaskulärer Chirurgie einhergehenden Restenosen usw. erreicht. Als  
35 Alternative werden die Verbindungen zur Behandlung andauernder Krank-

heiten durch Stabilisation oder Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten verwendet.

5 Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung  
10 stellen.

Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt  
15 werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus  
20 einer Biopsieprobe verwendet werden. Die nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.

Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine  
25 therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 %  
30 Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden.

Zur Identifizierung eines Signalübertragungswegs und zum Nachweis von  
35 Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Signalübertragungswegen wurden von verschiedenen Wissenschaftlern geeignete Modelle oder Modellsysteme entwickelt, z.B. Zellkulturmodelle (z.B. Khwaja et al., EMBO,

1997, 16, 2783-93) und Modelle transgener Tiere (z.B. White et al.,  
Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Zur Bestimmung bestimmter Stufen in der  
Signalübertragungskaskade können wechselwirkende Verbindungen genutzt  
werden, um das Signal zu modulieren (z.B. Stephens et al., Biochemical J.,  
5 2000, 351, 95-105). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als  
Reagenzien zur Testung kinaseabhängiger Signalübertragungswege in Tieren  
und/oder Zellkulturmodellen oder in den in dieser Anmeldung genannten  
klinischen Erkrankungen verwendet werden.

10 Die Messung der Kinaseaktivität ist eine dem Fachmann wohlbekannte  
Technik. Generische Testsysteme zur Bestimmung der Kinaseaktivität mit  
Substraten, z.B. Histon (z.B. Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, Seiten  
15 333-338) oder dem basischen Myelinprotein sind in der Literatur beschrieben  
(z.B. Campos-González, R. und Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267,  
Seite 14535).

20 Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme  
zur Verfügung. Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of  
Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) und dem FlashPlate-Assay wird die  
radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit  
25  $\gamma$ ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder  
ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die  
Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer-  
(HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als  
Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-  
30 214).

Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische  
Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das  
phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-  
35 konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar  
(Ross et al., 2002, Biochem. J.).

**STAND DER TECHNIK**

Andere heterocyclische DNA-PK Inhibitoren sind in WO 2009/130469 beschrieben.

5 mTOR-Kinase-Inhibitoren zur Krebsbekämpfung sind in WO 2010/062571 A1 beschrieben.

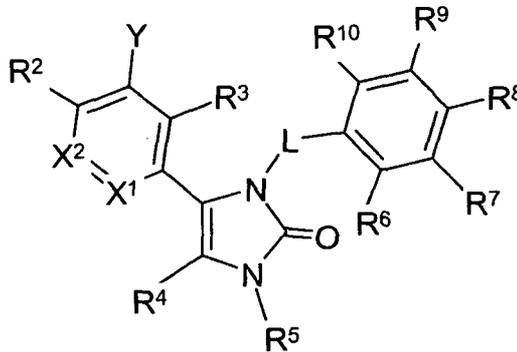
Pyridopyrimidinderivate sind als PI3K-Inhibitoren zur Behandlung verschiedenster Krankheiten in WO 2009/039140 beschrieben.

10 Andere Imidazol(on)-derivate sind offenbart in:  
 WO 2008/094556, WO 2005/105790, WO 2004/026859, WO 2003/035638  
 und WO 9638421.

**ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG**

15 Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

20



25

worin

- 30 X<sup>1</sup> CR<sup>1</sup> oder N,  
 X<sup>2</sup> CR<sup>1</sup> oder N,  
 wobei X<sup>1</sup> oder X<sup>2</sup> N  
 und das jeweils andere CR<sup>1</sup> bedeutet,  
 Y Het oder Ar,  
 L [C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>,  
 35 R<sup>1</sup> H, A, Hal, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub>,  
 R<sup>2</sup> H, A, Hal, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub>,

	R <sup>3</sup>	H, A, Hal, OH, OA, NH <sub>2</sub> , NHA oder NA <sub>2</sub> ,
	R <sup>4</sup>	H, A', OH oder OA',
	R <sup>5</sup>	H oder A',
5	R <sup>6</sup>	H, A'', CN, Hal, Het, Het <sup>1</sup> oder Ar,
	R <sup>7</sup>	H, A'', CN, Hal, Het, Het <sup>1</sup> oder Ar,
	R <sup>8</sup>	H, A'', Het <sup>1</sup> , CN, Hal, NHHet <sup>1</sup> , NA'Het <sup>1</sup> , Ar oder Het,
	R <sup>9</sup>	H, A'', CN, Hal, Het, Het <sup>1</sup> oder Ar,
	R <sup>10</sup>	H, A'', CN, Hal, Het, Het <sup>1</sup> oder Ar,
10	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,
15	A'	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
	A''	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OH, CN, NH <sub>2</sub> , CONH <sub>2</sub> , COOH, COOA, NHCOA, -C≡H, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können, und/oder worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH- und/oder CH <sub>2</sub> -Gruppen durch O, NH, NA', S, SO, SO <sub>2</sub> und/oder CH=CH- Gruppen ersetzt sein können,
20		
	A'''	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, und/oder worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH- und/oder CH <sub>2</sub> -Gruppen durch O, NH und/oder NA' ersetzt sein können,
25		
	R <sup>a</sup>	H oder A',
30	Het	einen ein- oder zweikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NHA, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NA <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CONH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CONHA, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CONA <sub>2</sub> , NHCOA, CN, =O, Hal, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OA, COOH, COOA, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OA, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH <sub>2</sub> , NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> A und/oder SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> substituiert sein kann,
35		

- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch CN,  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA,  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, NHCOOA, NHCOA, Hal, COOH,  
 5 COOA, A, NHSO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub> und/oder SO<sub>2</sub>A  
 substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- Het<sup>1</sup> einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-  
 und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zweifach durch A,  
 NH<sub>2</sub>, Pyridylmethyl und/oder =O substituiert sein kann,
- 10 Hal F, Cl, Br oder I,  
 m 0 oder 1,  
 n 0, 1, 2, 3 oder 4,  
 bedeuten,  
 15 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereo-  
 isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

Unter Verbindungen der Formel I versteht man auch die Hydrate und Solvate  
 dieser Verbindungen, ferner pharmazeutisch verwendbare Derivate.  
 20 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereo-  
 isomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die  
 Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen  
 werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die  
 25 Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen  
 Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder  
 Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze  
 30 der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-  
 Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen,  
 Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im  
 35 Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen  
 gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

5 Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt  
10 wird.

Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:  
15 verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.  
Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen,  
20 die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im  
25 Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

30 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man in einer Suzuki-Reaktion eine Verbindung der Formel I,  
35 worin Y Hal bedeutet,

in eine Verbindung der Formel I umwandelt,  
worin Y Het oder Ar bedeutet,

und/oder

5 eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Vor- und nachstehend haben die Reste  $X^1$ ,  $X^2$ , L, Y,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  
 $R^9$ ,  $R^{10}$  die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht  
10 ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5,  
6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl,  
15 Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch  
Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-  
Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-,  
2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl,  
1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt  
20 z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-  
Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

25 Cyclisches Alkyl (Cycloalkyl) bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl,  
Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

A' bedeutet vorzugsweise Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und  
hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome.

30 A'' bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5,  
6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, worin 1-7 H-Atome durch OH, CN,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  
COOH, COOA, NHCOA,  $-\text{C}\equiv\text{H}$ , F, Cl und/oder Br ersetzt sein können,  
und/oder worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH- und/oder  $\text{CH}_2$ -Gruppen  
35 durch O, NH,  $\text{NA}'$ , S, SO,  $\text{SO}_2$  und/oder  $\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppen ersetzt sein können.

A<sup>'''</sup> bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,  
 und/oder worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH- und/oder CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, NH und/oder NA' ersetzt sein können.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> bedeuten vorzugsweise H.

R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> bedeuten vorzugsweise H.

R<sup>7</sup> bedeutet vorzugsweise H oder A<sup>'''</sup>.

R<sup>8</sup> bedeutet vorzugsweise H, A<sup>''</sup>, Het<sup>1</sup>, CN, Hal, NHHet<sup>1</sup> oder NA'Het<sup>1</sup>.

Ar bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-

Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

5 Ar bedeutet besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$  und/oder  $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$  substituiertes Phenyl.

Het bedeutet, ungeachtet weiterer Substitutionen, z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder  
10 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, Indazolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl, 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl oder Dibenzofuranyl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise hydriert sein.

30 Het bedeutet besonders bevorzugt Pyridinyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl, Benzodioxolyl, Dihydrobenzofuranyl, Dihydrobenzodioxinyl, Benzofuranyl, Benzodioxanyl, Indolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzimidazolyl, Benzothiadiazolyl, Indazolyl, 35 Dihydrobenzimidazolyl, Dihydroindolyl, Imidazo-pyridinyl, Pyrrolo-pyridinyl,

Pyrazolo-pyridinyl, 2,3-Dihydro-pyrrolo-pyridinyl oder Tetrahydro-naphthyridinyl,

wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch A,  $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ ,

$(\text{CH}_2)_n\text{NHA}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NA}_2$ ,  $\text{NHCOA}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CONHA}$ ,

5  $(\text{CH}_2)_n\text{CONA}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $=\text{O}$ ,  $\text{Hal}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$ ,  $\text{COOH}$  und/oder  $\text{COOA}$  substituiert sein können.

Het<sup>1</sup> bedeutet vorzugsweise Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl,

10 Oxazolidinyl, Tetrahydrothienyl, Tetrahydropyranyl oder Thiomorpholinyl,

wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch  $=\text{O}$ ,  $\text{NH}_2$ , Pyridylmethyl und/oder A' substituiert sein können.

15 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl.

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

20 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

25 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden

30 Teilformeln Ia bis Ii ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

35 in Ia  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$  H bedeuten;

in Ib  $\text{R}^6, \text{R}^9, \text{R}^{10}$  H bedeuten;

- in Ic  $R^7$  H oder A''',  
bedeutet;
- 5 in Id  $R^8$  H, A'', Het<sup>1</sup>, CN, Hal, NHHet<sup>1</sup> oder NA'Het<sup>1</sup>,  
bedeutet;
- 10 in Ie Het einen ein- oder zweikernigen ungesättigten oder  
aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-  
Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach  
durch A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, NHCOA,  
15 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, CN, =O, Hal,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, COOH und/oder COOA substituiert  
sein kann,  
bedeutet;
- 20 in If Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH und/oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA substituiertes Phenyl,  
bedeutet;
- 25 in Ig Het Pyridinyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl,  
Imidazolyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl, Benzodioxolyl,  
Dihydrobenzofuranyl, Dihydrobenzodioxinyl, Benzofuranyl,  
Benzodioxanyl, Indolyl, Chinolinyll, Isochinolinyll,  
Benzimidazolyl, Benzothiadiazolyl, Indazolyl,  
30 Dihydrobenzimidazolyl, Dihydroindolyl, Imidazo-pyridinyl,  
Pyrrolo-pyridinyl, Pyrazolo-pyridinyl, 2,3-Dihydro-pyrrolo-  
pyridinyl oder Tetrahydro-naphthyridinyl,  
wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch A,  
35 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, NHCOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, CN, =O, Hal, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, COOH und/oder COOA substituiert sein können,

bedeutet;

5 in lh Het<sup>1</sup> Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl, Tetrahydrothienyl, Tetrahydropyranyl oder Thiomorpholinyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch =O, NH<sub>2</sub>, Pyridylmethyl und/oder A substituiert sein können,

bedeutet;

10 in li X<sup>1</sup> CR<sup>1</sup> oder N,  
X<sup>2</sup> CR<sup>1</sup> oder N,  
wobei X<sup>1</sup> oder X<sup>2</sup> N  
und das jeweils andere CR<sup>1</sup> bedeutet,

15 Y Het oder Ar,

L [C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> H,

20 R<sup>5</sup> H oder A',

R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>,

R<sup>10</sup> H,

R<sup>7</sup> H oder A''',

R<sup>8</sup> H, A'', Het<sup>1</sup>, CN, Hal, NHHet<sup>1</sup> oder NA'Het<sup>1</sup>,

25 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder

cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

30 A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

A'' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OH, CN, NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, COOH,

COOA, NHCOA, -C≡H, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können,

35

und/oder worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH- und/oder CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, NH, NA', S, SO, SO<sub>2</sub> und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,

- 5 A''' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, und/oder worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH- und/oder CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, NH und/oder NA' ersetzt sein können,
- 10 R<sup>a</sup> H oder A',
- Het Pyridinyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl, Benzodioxolyl, Dihydrobenzofuranyl, Dihydrobenzodioxinyl, Benzofuranyl, Benzodioxanyl, Indolyl, Chinoliny, Isochinoliny, Benzimidazolyl, Benzothiadiazolyl, Indazolyl, Dihydrobenzimidazolyl, 15 Dihydroindolyl, Imidazo-pyridinyl, Pyrrolo-pyridinyl, Pyrazolo-pyridinyl, 2,3-Dihydro-pyrrolo-pyridinyl oder Tetrahydro-naphthyridinyl, wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch A, 20 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, NHCOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, CN, =O, Hal, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, COOH und/oder COOA substituiert sein können,
- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH und/oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA substituiertes Phenyl, 25
- Het<sup>1</sup> Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholiny, Piperazinyl, Oxazolidinyl, Tetrahydrothienyl, Tetrahydropyranyl oder Thiomorpholiny, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch =O, NH<sub>2</sub>, 30 Pyridylmethyl und/oder A substituiert sein können,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- m 0 oder 1,
- n 0, 1, 2, 3 oder 4,
- bedeuten;

35 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

10

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man in einer Suzuki-Reaktion eine Verbindung der Formel I, worin Y Hal bedeutet, in eine Verbindung der Formel I umwandelt, worin Y Het oder Ar bedeutet.

15

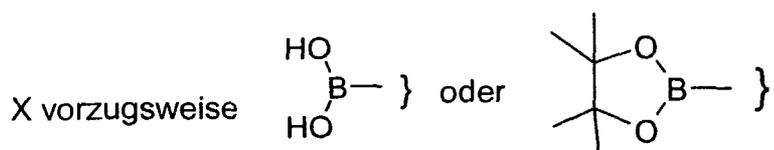
Vorzugsweise wird hierzu eine Verbindung der Formel I, worin Y Hal bedeutet, mit einer Verbindung der Formel II

20



25

worin



30

bedeutet,

und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

35

umgesetzt.

Die Umsetzung erfolgt unter Standardbedingungen einer Suzuki-Kopplung. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen 0° und 100°, insbesondere zwischen  
5 etwa 60° und etwa 90°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder  
10 Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykoether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-  
15 glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der  
20 genannten Lösungsmittel.

Besonders bevorzugt ist Dimethoxyethan oder Dioxan.

#### Pharmazeutische Salze und andere Formen

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer  
25 endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen  
30 abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich  
35 eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kalium-

hydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliumethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was

jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>) Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Besonders bevorzugt sind Hydrochlorid, Dihydrochlorid, Hydrobromid, Maleat, Mesylat, Phosphat, Sulfat und Succinat.

5 Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der  
10 Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der  
15 Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte  
20 Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

25 Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man  
30 das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte  
35 physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im

Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

5 Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

10

Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

20

25 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

30

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten,

35

oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf orale (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird.

Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

5 Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder  
10 Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

15 Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth oder  
20 Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf  
25 beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird.  
30 Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger,  
35 wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch

läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialien benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

20

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nichttoxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

30  
35

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung

läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

5 Die Verbindungen der Formel I sowie deren Salze davon lassen sich auch in Form von Liposomenzuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungs-  
15 moleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten,  
20 umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyrane, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Block-  
25 copolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische  
30 Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein  
beschrieben.

35

An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

5 Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff  
entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren  
10 Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

15 Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

20 An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

25 An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit  
30 einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur  
Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als  
35 Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

5 An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

10 An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

15 Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile  
20 Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte  
25 Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

30 Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

35 Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie

5 seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungs-  
gemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem Wachstum,  
z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis  
100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders  
10 typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder  
15 eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

20 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

25 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- 30 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
und  
(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

35 Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen

enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

## VERWENDUNG

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung von Krankheiten.

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verbindungen der Formel I zur Verwendung bei der Behandlung oder Vorbeugung von Autoimmunerkrankungen, Entzündungserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Allergie, Asthma, Pankreatitis, Multiorganversagen, Nierenerkrankungen, Blutplättchenaggregation, Krebs, Spermienbeweglichkeit, Transplantationsabstoßung, Transplantat-Abstoßung und Lungenverletzungen.

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Autoimmunerkrankungen, Entzündungserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Allergie, Asthma, Pankreatitis, Multiorganversagen, Nierenerkrankungen, Blutplättchenaggregation, Krebs, Spermienbeweglichkeit, Transplantationsabstoßung, Transplantat-Abstoßung und Lungenverletzungen.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Störung verwendet, die aus multipler Sklerose, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythema-

5 todes, entzündlicher Darmerkrankung, Lungenentzündung, Thrombose oder Gehirninfection bzw. -entzündung, wie Meningitis oder Encephalitis, Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, ZNS-Trauma, Schlaganfall, oder ischämischen Zuständen, Herzkreislauf-Erkrankungen, wie Atherosklerose, Herzhypertrophie, Fehlfunktion der Herzmyocyten, erhöhtem Blutdruck oder Vasokonstriktion ausgewählt ist.

10 Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Autoimmun-krankheiten oder Entzündungskrankheiten, wie multipler Sklerose, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematoses, entzündlicher  
15 Darmerkrankung, Lungenentzündung, Thrombose oder Gehirninfection bzw. -entzündung, wie Meningitis oder Encephalitis.

20 Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von neurodegenerativen Krankheiten, wie u. a. multipler Sklerose, Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, ZNS-Trauma, Schlaganfall oder ischämischen Zuständen.

25 Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie Atherosklerose, Herzhypertrophie, Fehlfunktion der  
30 Herzmyocyten, erhöhtem Blutdruck oder Vasokonstriktion.

35 Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von chronischer obstruktiver Lungenkrankheit, Fibrose nach anaphylaktischem Schock, Psoriasis, allergischen Erkrankungen, Asthma, Schlaganfall, ischämischen

Zuständen, Ischämie-Reperfusion, Blutplättchen-Aggregation bzw. Aktivierung, Skelettmuskel-Atrophie bzw. -Hypertrophie, Leukozyten-Rekrutierung bei Krebsgewebe, Angiogenese, Invasions-Metastase, insbesondere Melanom, Karposi-Sarkom, akuten und chronischen Bakterien- und Virusinfektionen, Sepsis, Transplantationsabstoßung, Transplantatabstoßung, Glomerulosklerose, Glomerulonephritis, progressiver Nierenfibrose, Endothel- und Epithel-Verletzungen in der Lunge und Atemwegsentszündung in der Lunge.

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Krebs in einem Säugetier, einschließlich Mensch, wobei der Krebs ausgewählt ist aus: Gehirn (Gliomen), Glioblastomen, Leukämien, Bannayan-Zonana-Syndrom, Cowden-Krankheit, Lhermitte-Duclos-Krankheit, Brust-, entzündlichem Brust-Krebs, Wilm's Tumor, Ewings's Sarkom, Rhabdomyosarkom, Ependymom, Medulloblastom, Kolon, Kopf und Hals, Niere, Lunge, Leber, Melanom, Ovar, Pankreas, Prostata, Sarkom, Osteosarkom, Riesenzelltumor von Knochen und Thyroid.

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Krebs in einem Säugetier, einschließlich Mensch, wobei der Krebs ausgewählt ist aus: lymphoblastischer T-Zell-Leukämie, chronischer myelogener Leukämie, chronischer Lymphocyten-Leukämie, Hairy-Cell-Leukämie, akuter lymphoblastischer Leukämie, akuter myelogener Leukämie, chronischer Neutrophilen-Leukämie, akuter lymphoblastischer T-Zell-Leukämie, Plasmacytom, immunoblastischer Großzell-Leukämie, Mantelzell-Leukämie, multiplem Myelom, Megakaryoblasten-Leukämie, multiplem Myelom, akuter Megakaryocyten-Leukämie, Promyelocyten-Leukämie und Erythroleukämie.

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Krebs in einem Säugetier, einschließlich Mensch, wobei der Krebs ausgewählt ist aus

5 malignem Lymphom, Hodgkins-Lymphom, Non-Hodgkins-Lymphom, lymphoblastischem T-Zell-Lymphom, Burkitt's Lymphom und Follikel-Lymphom. Die Erfindung betrifft vorzugsweise ein Verfahren zum Behandeln von Krebs in einem Säugetier, einschließlich Mensch, wobei der Krebs ausgewählt ist

10 aus: Neuroblastom, Blasenkrebs, urotheliale Krebs, Lungenkrebs, Vulva-Krebs, Cervix-Krebs, Endometrium-Krebs, Nierenkrebs, Mesotheliom, Ösophagus-Krebs, Speicheldrüsenkrebs, hepatozellulärem Krebs, Darmkrebs, nasopharyngealem Krebs, bukkalem Krebs, Mundkrebs, GIST

15 (gastrointestinalem Stromatumor) und Hodenkrebs.

Weiterhin können die Verbindungen der Formel I verwendet werden, um bei gewissen existierenden Krebschemotherapien additive oder synergistische Effekte bereitzustellen, und/oder können dazu verwendet werden, um die

20 Wirksamkeit gewisser existierender Krebschemotherapien und –bestrahlungen wiederherzustellen.

Ebenfalls umfasst ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines

25 Arzneimittels bei einem Säugetier, wobei man eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht. Die therapeutische Menge hängt von der jeweiligen Krankheit ab und kann vom Fachmann ohne

30 allen großen Aufwand bestimmt werden.

Die offenbarten Verbindungen der Formel I können in Verbindung mit anderen Therapeutika, einschließlich Antikrebsmitteln, verabreicht werden. Wie hier

35 verwendet, betrifft der Begriff "Antikrebsmittel" jedes Mittel, das einem Patienten mit Krebs zum Zweck der Behandlung des Krebses verabreicht wird.

Die hier definierte Antikrebsbehandlung kann als alleinige Therapie angewendet werden oder zusätzlich zu der erfindungsgemäßen Verbindung herkömmliche Operation oder Strahlungstherapie oder Chemotherapie umfassen. Eine derartige Chemotherapie kann eine oder mehrere der folgenden Kategorien von Antitumormitteln umfassen:

- (i) antiproliferative/antineoplastische/DNA schädigende Mittel und Kombinationen davon, wie in der medizinischen Onkologie verwendet, wie Alkylierungsmittel (zum Beispiel Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Nitrogen Mustard, Melphalan, Chlorambucil, Busulphan und Nitrosoureinstoffe); Antimetaboliten (z.B. Antifolate, wie Fluorpyrimidine, wie 5-Fluoruracil und Tegafur, Raltitrexed, Methotrexat, Cytosinarabinosid, Hydroxyurea und Gemcitabin); Antitumor-Antibiotika (z.B. Anthracycline, wie Adriamycin, Bleomycin, Doxorubicin, Daunomycin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin-C, Dactinomycin und Mithramycin); antimitotische Mittel (zum Beispiel Vinca-Alkaloide, wie Vincristin, Vinblastin, Vindesin und Vinorelbin, und Taxoide, wie Taxol und Taxoter); Topoisomerase-Inhibitoren (zum Beispiel Epipodophyllotoxine, wie Etoposid und Teniposid, Amsacrin, Topotecan, Irinotecan und Camptothecin) und zelldifferenzierende Mittel (zum Beispiel all-trans-Retinsäure, 13-cis-Retinsäure und Fenretinid);
- (ii) zytostatische Mittel, wie Anti-Östrogene (z.B. Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen, Droloxifen und Idoxyfen), den Östrogenrezeptor nach unten regulierende Mittel (zum Beispiel Fulvestrant), Anti-Androgene (z.B. Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid und Cyproteronacetat), LHRH-Antagonisten oder LHRH-Agonisten (zum Beispiel Goserelin, Leuprorelin und Buserelin), Progesterone (zum Beispiel Megestrolacetat), Aromatase-Inhibitoren (zum Beispiel Anastrozol, Letrozol, Vorazol und Exemestan) und Inhibitoren der 5 $\alpha$ -Reduktase, wie Finasterid;
- (iii) Mittel, die die Invasion von Krebszellen hemmen (zum Beispiel Metalloproteinase-Inhibitoren, wie Marimastat und Inhibitoren der Urokinase-Plasminogenaktivator-Rezeptor-Funktion);

(iv) Inhibitoren der Wachstumsfaktor-Funktion, zum Beispiel umfassen solche Inhibitoren Wachstumsfaktor-Antikörper, Wachstumsfaktor-Rezeptor-Antikörper (zum Beispiel den Anti-erbb2-Antikörper Trastuzumab [Herceptin™] und den Anti-erbb1-Antikörper Cetuximab [C225]), Farnesyltransferase-  
5 Inhibitoren, Tyrosinkinase-Inhibitoren und Serin / Threonin-Kinase-Inhibitoren, zum Beispiel Inhibitoren der epidermalen Wachstumsfaktor-Familie (zum Beispiel Inhibitoren der Tyrosinkinasen der EGFR-Familie, wie N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)-chinazolin-4-amin (Gefitinib, AZD1839), N-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-amin (Erlotinib, OSI-774) und 6-Acrylamido-N-(3-chlor-4-fluorphenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)chinazolin-4-amin (CI 1033)), zum Beispiel Inhibitoren der von Plättchen abstammenden Wachstumsfaktor-Familie und zum Beispiel  
10 Inhibitoren der Hepatozytenwachstumsfaktor-Familie;

(v) antiangiogene Mittel, wie solche, die die Wirkungen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors hemmen (zum Beispiel der Antikörper gegen den vaskulären Endothelzell-Wachstumsfaktor Bevacizumab [Avastin™],  
20 Verbindungen, wie die in den veröffentlichten internationalen Patentanmeldungen WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 und WO 98/13354 offenbarten) und Verbindungen, die durch andere Mechanismen wirken (zum Beispiel Linomid, Inhibitoren der Integrin- $\alpha v \beta 3$ -Funktion und Angiostatin);

(vi) gefäßschädigende Mittel, wie Combretastatin A4 und in den internationalen Patentanmeldungen WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 und WO 02/08213 offenbarte Verbindungen;

(vii) Antisense-Therapien, zum Beispiel diejenigen, die gegen die vorstehend aufgelisteten Ziele gerichtet sind, wie ISIS 2503, ein anti-Ras-Antisense;

(viii) Genetherapieansätze, einschließlich beispielsweise Ansätze zum Ersetzen von veränderten Genen, wie verändertem p53 oder verändertem BRCA1 oder BRCA2, GDEPT- (gene-directed enzyme pro-drug-Therapie-)  
35

Ansätze, die diejenigen, die Cytosindesaminase, Thymidinkinase oder ein bakterielles Nitroreduktase-Enzym verwenden, sowie Ansätze zur Erhöhung der Patiententoleranz gegenüber Chemotherapie oder Strahlungstherapie, wie Multi-Drug-Resistance-Gen-Therapie; und

5 (ix) Immuntherapieansätze, einschließlich beispielsweise Ex-vivo- und In-vivo-Ansätzen zur Erhöhung der Immunogenität von Patiententumorzellen, wie Transfektion mit Cytokinen, wie Interleukin 2, Interleukin 4 oder Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor, Ansätze zur Verringerung der T-Zell-Anergie, Ansätze unter Verwendung transfizierter Immunzellen, wie mit Cytokin transfizierter dendritischer Zellen, Ansätze unter Verwendung mit Cytokin transfizierter Tumorzelllinien und Ansätze unter Verwendung anti-idiotypischer Antikörper.

15 Bevorzugt aber nicht ausschliesslich werden die Arzneimittel der nachstehenden Tabelle 1 mit den Verbindungen der Formel I kombiniert.

20

25

30

35

Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid Busulfan Ifosfamid Melphalan Hexamethylmelamin Thiotepa Chlorambucil Dacarbazin Carmustin	Lomustin Procarbazin Altretamin Estramustinphosphat Methlorethamin Streptozocin Temozolomid Semustin
Platinmittel	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ormiplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolite	Azacytidin Gemcitabin Capecitabin 5-Fluoruracil Floxuridin 2-Chlordesoxyadenosin	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabin Pentostatin Raltitrexed

	6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluordesoxycytidin Methotrexat Idatrexate	Hydroxyharnstoff Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethinylcytidin (Taiho)	
5	Topoisomerase- Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharrna) Rebeccamycin-Analagon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
10	Antitumor- Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxorubicin Mitoxantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoxantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
15	Antimitotische Mittel	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastin Vincristin Vinorelbin Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS)
20			
25			
30			
35			

	Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
5	Aromatase- Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrozol Formestan Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
10	Thymidylat synthase- Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG) Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
15	DNA-Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis) Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
	Farnesyltrans- ferase-Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer) Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
20	Pumpen- Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG) Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrat (Vertex)
	Histonacetyltrans- ferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG) Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
25	Metalloproteinase- Inhibitoren Ribonucleosid- reduktase- Inhibitoren	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion) CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
30	TNF-alpha- Agonisten / Anta- gonisten	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene) Revimid (Celgene)
	Endothelin-A- Rezeptor- Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca) YM-598 (Yamanouchi)
35	Retinsäurerezeptor- Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand) Alitretinoin (Ligand)

5	Immunmodulatoren	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
10	Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteroncaproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
15			
20			
25	Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
30	Tyrosinkinase-Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
35			

Verschiedene Mittel	<p>SR-27897 (CCK-A-Inhibitor, Sanofi-Synthelabo)  Tocladesin (cyclisches-AMP-Agonist, Ribapharm)  Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis)  CV-247 (COX-2-Inhibitor, Ivy Medical)  P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm)  CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic)  GCS-100 (gal3-Antagonist, GlycoGenesys)  G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Apton)  Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)  PI-88 (Heparanase-Inhibitor, Progen)  Tesmififen (Histamin-Antagonist, YM BioSciences)  Histamin (Histamin-H2-Rezeptor-Agonist, Maxim)  Tiazofurin (IMPDH-Inhibitor, Ribapharm)  Cilengitid (Integrin-Antagonist, Merck KGaA)  SR-31747 (IL-1-Antagonist, Sanofi-Synthelabo)  CCI-779 (mTOR-Kinase-Inhibitor, Wyeth)  Exisulind (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)  CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)  AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer)  WX-UK1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor, Willex)  PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences)  Bortezomib (Proteasom-Inhibitor, Millennium)  SRL-172 (T-Zell-Stimulans, SR Pharma)  TLK-286 (Glutathion-S-Transferase-Inhibitor, Telik)  PT-100 (Wachstumsfaktor-Agonist, Point Therapeutics)  Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis)  Bryostatin-1 (PKC-Stimulans,</p>	<p>BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst)  Ranpirnase (Ribonuclease-Stimulans, Alfacell)  Galarubicin (RNA-Synthese-Inhibitor, Dong-A)  Tirapazamin (Reduktionsmittel, SRI International)  N-Acetylcystein (Reduktionsmittel, Zambon)  R-Flurbiprofen (NF-kappaB-Inhibitor, Encore)  3CPA (NF-kappaB-Inhibitor, Active Biotech)  Seocalcitol (Vitamin-D-Rezeptor-Agonist, Leo)  131-I-TM-601 (DNA-Antagonist, TransMolecular)  Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology)  Minodronsäure (Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi)  Indisulam (p53-Stimulans, Eisai)  Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar)  Rituximab (CD20-Antikörper, Genentech)  Gemtuzumab (CD33-Antikörper, Wyeth Ayerst)  PG2 (Hämatopoese-Verstärker, Pharmagenesis)  Immunol™ (Triclosan-Oralspülung, Endo)  Triacetyluridin (Uridin-Prodrug, Wellstat)  SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience)  TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)  PCK-3145 (Apoptose-Förderer, Procyon)  Doranidazol (Apoptose-Förderer, Pola)  CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo)  trans-Retinsäure (Differentiator, NIH)  MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA)  Apomin (Apoptose-Förderer, ILEX Oncology)</p>
---------------------	---	---

5	GPC Biotech) CDA-II (Apoptose-Förderer, Everlife) SDX-101 (Apoptose-Förderer, Salmedix) Ceflatonin (Apoptose-Förderer, ChemGenex)	Urocidin (Apoptose- Förderer, Bioniche) Ro-31-7453 (Apoptose- Förderer, La Roche) Brostallicin (Apoptose- Förderer, Pharmacia)
---	---	---

10 Eine derartige gemeinsame Behandlung kann mithilfe gleichzeitiger,  
 10 aufeinander folgender oder getrennter Dosierung der einzelnen Komponenten  
 der Behandlung erzielt werden. Solche Kombinationsprodukte setzen die  
 erfindungsgemäßen Verbindungen ein.

#### 15 **ASSAYS**

Die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen der Formel I wurden in  
 den unten beschriebenen Assays geprüft, und es wurde gefunden, dass sie  
 eine kinasehemmende Wirkung aufweisen. Weitere Assays sind aus der  
 20 Literatur bekannt und könnten vom Fachmann leicht durchgeführt werden  
 (siehe z.B. Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.*  
 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al.,  
*Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427;  
 25 Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den  
 nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls  
 30 erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des  
 Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat  
 oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natrium-  
 sulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder  
 durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol  
 35 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$   
FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M+H)^+$   
ESI (Electrospray Ionization)  $(M+H)^+$   
5 APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry)  
 $(M+H)^+$ .

Abkürzungen:

10 M – mol/L  
min. – Minute/n  
h – Stunde/n  
THF – Tetrahydrofuran  
15 Me – Methyl  
MTBE – *tert.*-Butylmethylether  
DMF – N,N-Dimethylformamid  
20 EtOAc – Ethylacetat  
HOAc – Essigsäure  
PE – Petrolether  
Et<sub>2</sub>O – Diethylether  
25 NBS – N-Bromsuccinimid  
MeOH – Methanol  
EtOH – Ethanol  
30 TFA - Trifluoressigsäure  
Tf – Triflat ( $-\text{SO}_2\text{-CF}_3$ )  
TMS – Trimethylsilyl  
konz. HCl – konzentrierte Salzsäure  
35 Cy – Cyclohexyl

Dppf - 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen

5 **Allgemeine experimentelle Bedingungen:** Sämtliche Arbeiten mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen werden unter einer Argon- oder Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien und Lösungsmittel werden, falls nicht anders angegeben, ohne weitere  
10 Reinigung eingesetzt.

**Dünnschichtchromatographie (DC):** Merck DC-Festplatten Kieselgel 60 F-254 (Glas oder Aluminium). Die Detektion erfolgt im UV, mit I<sub>2</sub> und/oder mit 5%  
15 ethanolischer Phosphormolybdät-Lösung mit nachfolgendem Erhitzen mittels Heizluftgebläse.

**Säulenchromatographie:** Stationäre Phase Merck Kieselgel 60, 63-200 µm oder Merck Kieselgel 60, 40-63 µm.

20 **Mikrowelle (MW):** Emrys™ Optimizer EXP von der Firma Personal Chemistry

**Schmelzpunkte (Smp.):** Die Schmelzpunktbestimmung erfolgt mittels einer Apparatur der Firma Büchi, Melting Point B-5459. Alle angegebenen  
25 Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

**Kernresonanzspektroskopie (NMR):** <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR Spektrenaufnahme erfolgt an 300, 400 und 500 MHz NMR-Geräten der Firma Bruker. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm, die Kopplungskonstanten in Hz  
30 angegeben.

**RP-HPLC mit UV- und MS-Detektion (LC-MS):**

t<sub>R</sub> – Retentionszeit; TIC - Total Ion Count, [MH]<sup>+</sup> als m/z Werte; Gerät - Agilent 1100 Series (DAD und MS Detektor) mit ELS-Detektor Sedex 75 der Firma  
35 ERC; Ionenquelle - Electrospray (positiver Modus); Scan - 100-1000 m/z; Fragmentationvoltage - 60 V; Gas-Temperatur - 300°C; DAD - 220 nm;

Flussrate - 2.4 mL/min, ein Splitter reduziert die Flussrate nach dem DAD für die MS-Detektion auf 0,75mL/min.; Säule - Chromolith Speed ROD RP-18e 50-4.6; Lösungsmittel - LiChrosolv (Merck KGaA); mobile Phase A - H<sub>2</sub>O (0.01% TFA); mobile Phase B - Acetonitril (0.01% TFA); Gradient - in 2.6 min von 96% A zu 100% B; danach für 0.7 min 100% B.

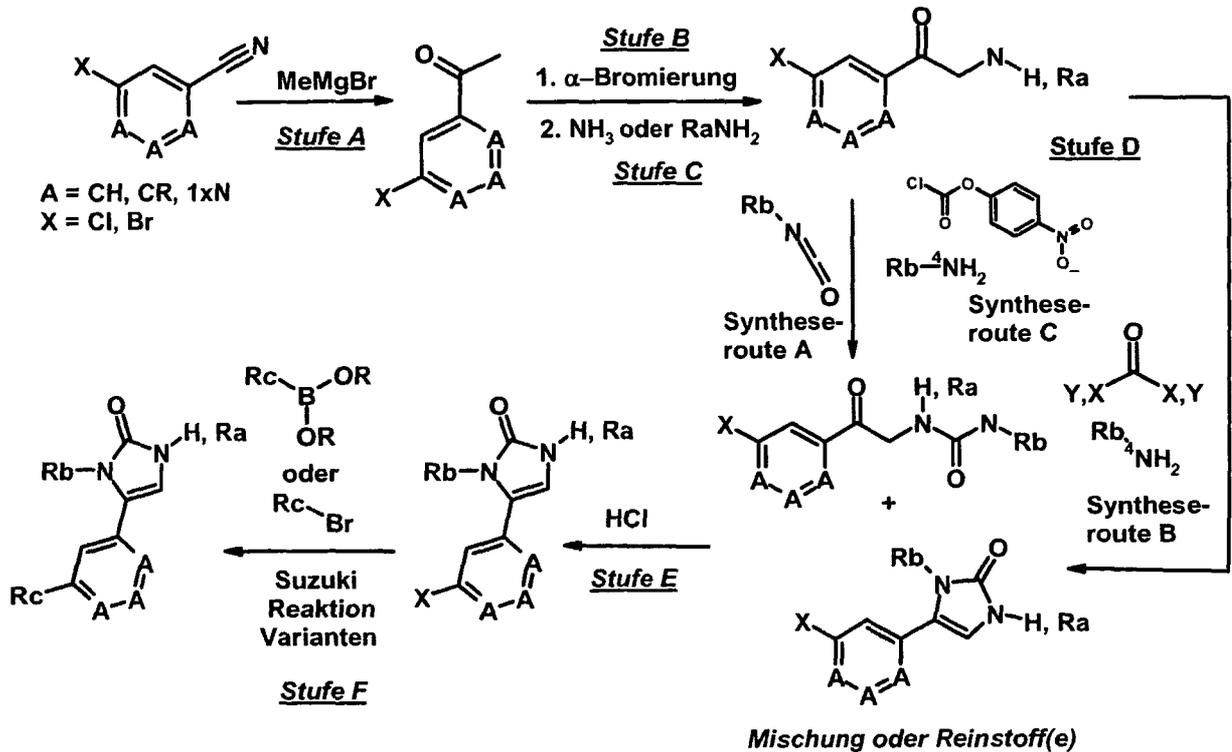
Die generelle Route zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist im nachfolgenden Schema dargestellt:

10

15

20

25

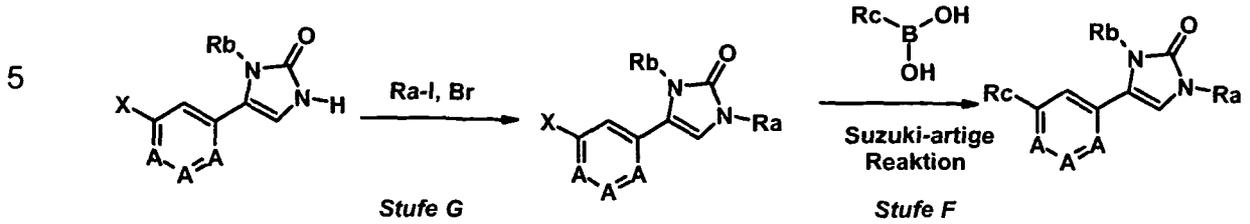


Die heteroaromatischen Nitrile, die als Startmaterialien Verwendung finden, können durch literaturbekannte Prozeduren selbsthergestellt oder bei kommerziellen Anbietern eingekauft werden.

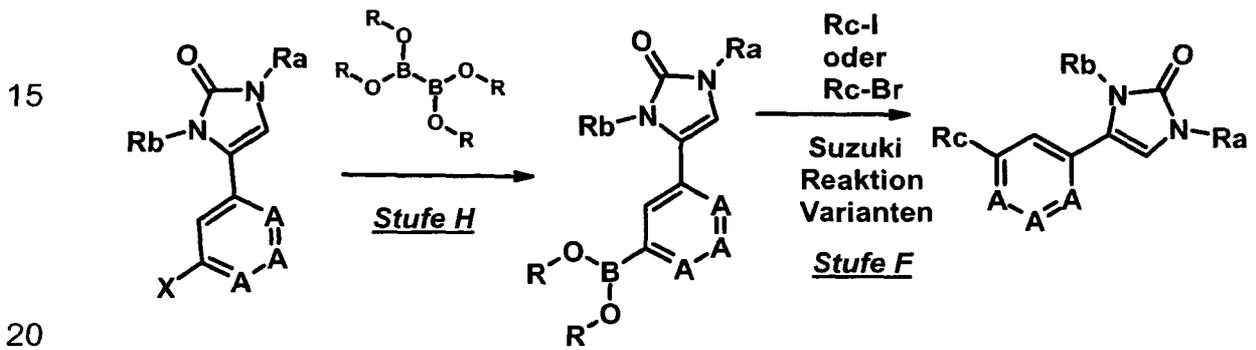
Die Reaktionsführung der Stufen D und F kann über verschiedene Syntheserouten bzw. Reaktionsvarianten laufen, die einem Fachmann bekannt sind.

35

Der Substituent Ra kann auch durch eine alternative Synthesestrategie eingeführt werden:

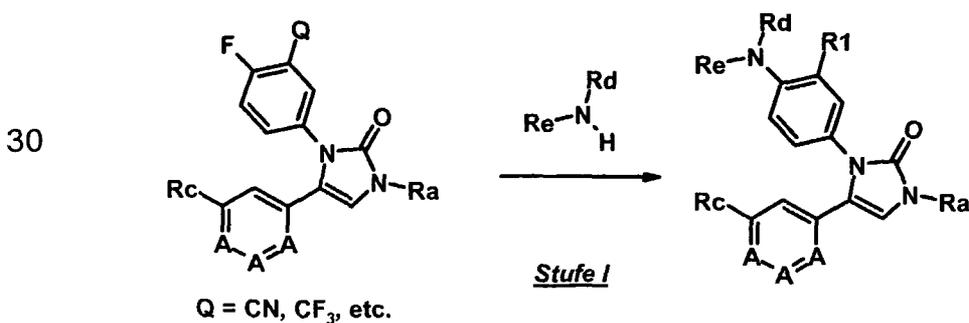


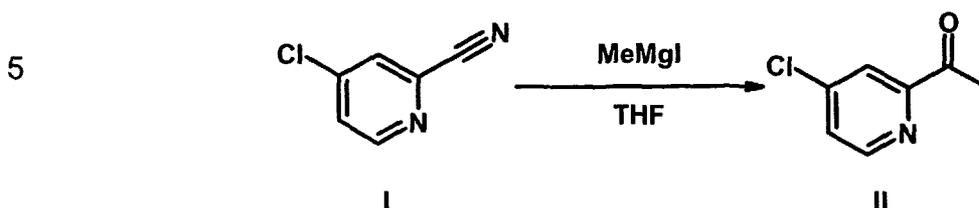
10 Die C-C-Verknüpfung in Stufe F kann auch durch eine inverse Reaktionsführung der Suzuki Reaktion erreicht werden:



Mit Hilfe der beschriebenen Reaktionspfade ist es möglich alle möglichen Substituenten und/oder Substituentenkombinationen in die Grundstruktur einzuführen. Es ist aber auch möglich, durch weitere Syntheseoperationen strukturelle Veränderungen bzw. Erweiterungen vorzunehmen. Als ein nicht limitierendes Beispiel sei das folgende Beispiel beschrieben (Stufe I):

25



BeispieleStufe A

10 In einem 2L Dreihalskolben bestückt mit Rührer und Thermometer wird in einer N<sub>2</sub>-Schutzgasatmosphäre Nitril I (60 g, 0.42 mol) in THF (1000 mL) gelöst und mittels Eisbad auf 0°C gekühlt. Kommerziell erhältliches MeMgI (200 mL einer 3 M Lösung in THF, 0.6 mmol) wird langsam über ca. 45 min. zugeben. Es bildet sich zunächst eine klare, dunkle Lösung. Die Zutropfrate

15 der MeMgI Addition wird so einjustiert, dass die Lösungstemperatur im Reaktionsgefäß zwischen 0-10°C liegt. Nachdem das Grignard Reagent komplett zugegeben wurde erhält man eine grüne Suspension, die für weitere 2h bei 0°C gerührt wird. Danach wird die Reaktionsmischung in Eiswasser (1500 mL) gegeben. 2 M HCl wird zugeführt, bis die Reaktionsmischung einen

20 ca. pH2. aufweist Die Mischung wird weitere 15 min. gerührt und dann mehrmals extrahiert (Zugabe von EtOAc und Wasser). Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Sämtliche Lösungsmittel werden

25 durch Destillation unter reduzierten Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält als Rohprodukt 66 g gelbbraunes Öl. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (800 g Si60, MTBE) aufgereinigt. Die geeigneten Fraktionen (charakterisiert durch DC-Analytik) werden vereinigt. Nach

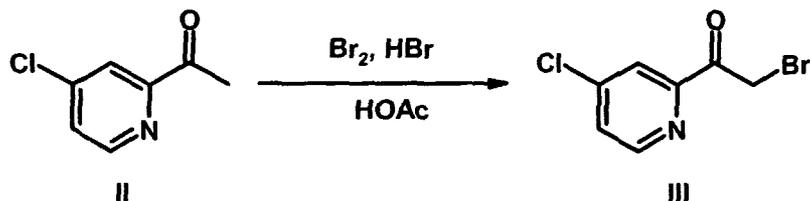
30 entfernen der Lösungsmittel erhält man Keton II (51 g, 0.32 mol, 76% Ausbeute) als klares dunkles Öl. Analytische Daten Keton II: DC: R<sub>f</sub> = 0.57 (Si60, PE/EtOAc 8:1); LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.829 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 1.842 min. (TIC, mit [M+H]<sup>+</sup> = 156); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d, 1H), 8.03 (dd, J = 2.1, 0.4, 1H), 7.47 (dd, J = 5.2, 2.1, 1H), 2.71 (d, J = 3.2, 3H).

35

Synthesiert nach J.Y.Woo, I.W.Bin, R.J.Keol, S.M.Ja, K.W.Bae, C.E.Chil,  
*Bioorg.Med.Chem.* **2004**, *12*, 5909-5915.

Stufe B

5



10

15

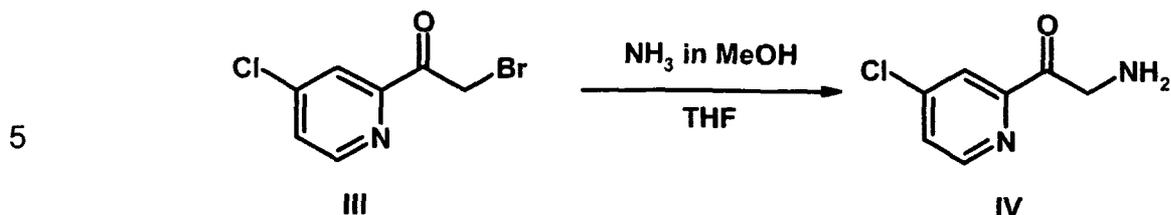
20

25

30

35

Das Pyridinketon **II** (7.78 g, 50 mmol) wird in konz. HOAc (100 mL) gelöst und HBr (11 mL einer 32% HBr Lösung in konz. HOAc, 60 mmol) zugegeben. Während der Zugabe entsteht ein nebelartiger Niederschlag. Brom (2.6 mL, 50 mmol) wird zugetropft. Der Niederschlag löst sich während der Br<sub>2</sub>-Addition auf. Die Reaktionsmischung wird 15 min. bei 75°C gerührt. Nach abkühlen auf Raumtemperatur bildet sich ein Niederschlag aus. Die Suspension wird in gesättigte wässrige NaHCO<sub>3</sub> Lösung (300 mL) gegeben und die daraus resultierende Mischung mit EtOAc (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (50 mL) gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Anschließend werden die Lösungsmittel unter reduzierten Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Als Rohprodukt wird ein oranges Öl (13.4 g) erhalten. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (200 g Si60, Gradient CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE 1:3 zu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE 1:1) und die geeigneten Fraktionen (charakterisiert durch DC-Analytik) vereinigt. Nach entfernen der Lösungsmittel erhält man Ketobromid **III** (8.3 g, 35.4 mol, 71% Ausbeute) als blasses gelbes Öl, das bei längerer Lagerung kristallisiert. Analytische Daten Ketobromid **III**: DC: R<sub>f</sub> = 0.66 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE 1:1); Smp.: 72°C; LC-MS: breiter Peak - t<sub>R</sub> = 2.213 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 2.194 min. (TIC, mit [M]<sup>+</sup> = 234); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 (d, J = 5.2, 1H), 8.09 (d, J = 2.0, 1H), 7.52 (dd, J = 5.2, 2.1, 1H), 4.81 (s, 2H).

Stufe C (Beispiel 1)

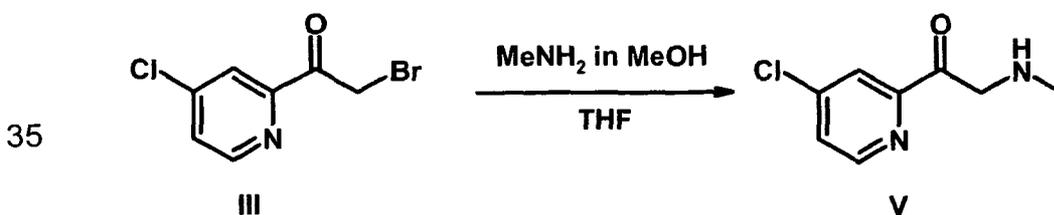
10 Das Ketobromid **III** (10.6 g, 45.0 mmol) wird in THF (100 mL) gelöst und mittels Eisbad gekühlt. Eine möglichst frische Ammoniaklösung (25.7 mL einer kommerziell erhältlichen 7 M Ammoniak Lösung in MeOH, 180 mmol) wird schnell zugegeben. Die blassgelbe Reaktionsmischung wird für 1 h gerührt.

15 Während dieser Zeit lässt man die Temperatur der Reaktionslösung auf Raumtemperatur ansteigen. Die Farbe der Reaktionslösung veränderte während der Ammoniak Lösungszugabe zunächst schnell in ein tiefes Rosa um dann nach ca. 1 h eine blassrosa Suspension zu ergeben. Diethylether (50 mL) wird zugegeben und der ausfallende Feststoff durch Filtration gesammelt, mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und schließlich an der Luft getrocknet. So

20 erhält man in Form von schwach rosa gefärbten Kristallen das primäre Amin **IV** (5.75 g, 33.7 mmol, 75% yield) als Rohprodukt. Amin **IV** zersetzt sich recht schnell unter normal üblichen Lagerbedingungen (Luft, Raumtemperatur). Deshalb wird das Rohprodukt von Amin **IV** nicht weiter aufgereinigt sondern möglichst schnell in eine Folgereaktion verbraucht (siehe auch Stufe D).

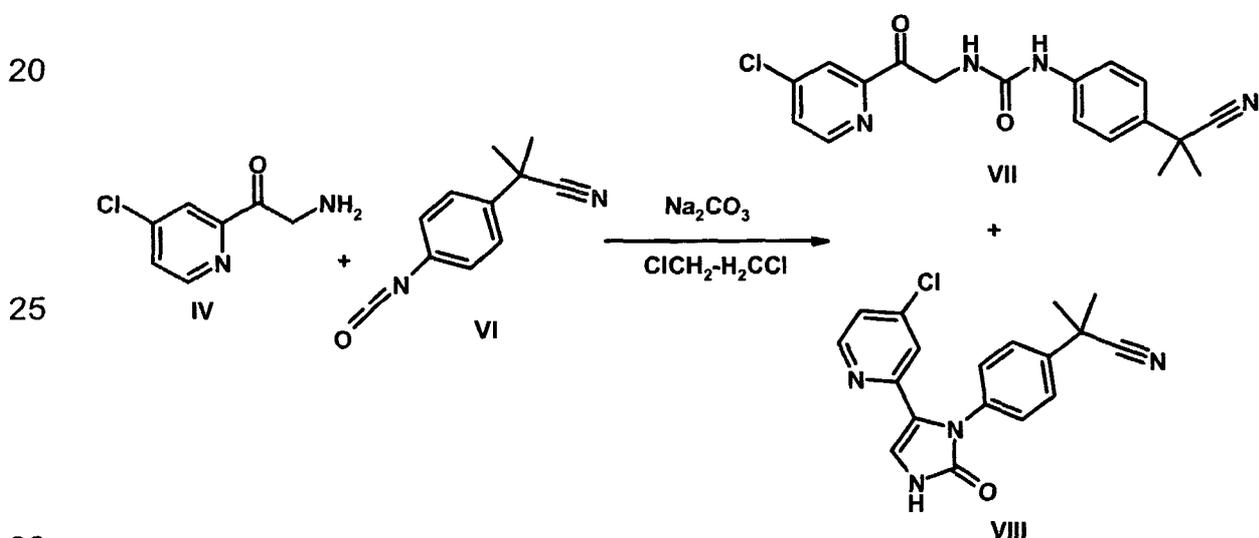
25 Analytische Daten Amin **IV** (Rohprodukt): Smp.: 184°C (direkt nach der Herstellung gemessen); RP-HPLC: t<sub>R</sub> = 0.67 min (UV = 220 nm) + kleinerer Peak von Verunreinigungen; LC-MS: breiter Peak - t<sub>R</sub> = 0.514 min (220 nm), t<sub>R</sub> = 0.591 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 171).

30

Stufe C (Beispiel 2)

Das Ketobromid **III** (600 mg, ~75% RP-HPLC Reinheit, 1.92 mmol) wird in THF (5 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wird in eisgekühltes THF (8 mL) gegeben. Eine frische Methylamin Lösung (1.0 mL einer kommerziell erhältlichen 40% Methylamin Lösung in MeOH, 9.8 mmol) wird schnell  
5 zugetropft. Die orange-gelbe Reaktionsmischung wird für 40 min. gerührt. Während dieser Zeit lässt man die Temperatur der Reaktionslösung auf Raumtemperatur ansteigen. Diethylether (4 mL) wird zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und an der Luft  
10 getrocknet. Man erhält Amin **V** (340 mg) als Rohprodukt. Amin **V** zersetzt sich schnell unter üblichen Lagerbedingungen (Luft, Raumtemperatur) und wird deshalb möglichst schnell weiter umgesetzt. Analytische Daten Amin **V** (Rohprodukt): LC-MS: t<sub>R</sub> = 0.646 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 0.647 min. (TIC, mit  
15 [MH]<sup>+</sup> = 185).

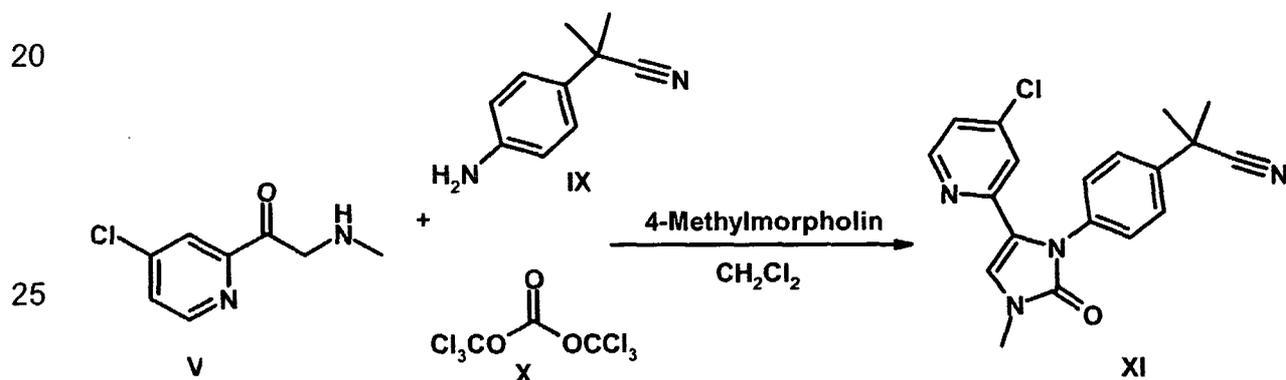
#### Stufe D (Syntheseroute A)



Natriumcarbonat (5.09 g, 106 mmol), Amin **IV** (Rohprodukt; 3.03 g, ~90% RP-HPLC Reinheit, ~16.0 mmol), und Isocyanat **VI** (2.40 g, 12.9 mmol) werden in 1,2-Dichloroethan (20 mL) suspendiert. Die orange Suspension wird bei 70°C für 1 h gerührt. Per RP-HPLC Analytik wirdt eine ~20:80 Ratio der  
35 Reaktionsmischung der neuformierten Produkte Harnstoff **VII** und Imidazolone

**VIII** ermittelt. Die Reaktionsmischung wird mit einer CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1:1) Lösung verdünnt und filtriert um überschüssiges Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zu entfernen. Das Filtrat wird gesammelt. Der Feststoff wird mit zusätzlichen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1:1) nachgewaschen und die Filtrate vereinigt. Unter reduziertem Druck werden am Rotationsverdampfer die Lösungsmittel entfernt. Man erhält als Rohprodukt eine Mischung aus Harnstoff **VII** und Imidazol **VIII** (6.62 g, als eine ~20:80 Rohmischung **VII/VIII** – RP-HPLC Analytik) als gelbes zähes Öl (siehe Stufe E für die weitere Verarbeitung der Rohmischung). Analytische Daten  
Rohmischung Harnstoff **VII** und Imidazol **VIII**: RP-HPLC: a) Harnstoff **VII** - t<sub>R</sub> = 2.61 min (UV = 220 nm) und b) Imidazol **VIII** - t<sub>R</sub> = 2.37 min (UV = 220 nm); LC-MS: a) Harnstoff **VII** - t<sub>R</sub> = 2.149 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 2.141 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 357) und b) Imidazol **VIII** - t<sub>R</sub> = 1.878 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 1.870 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 340).

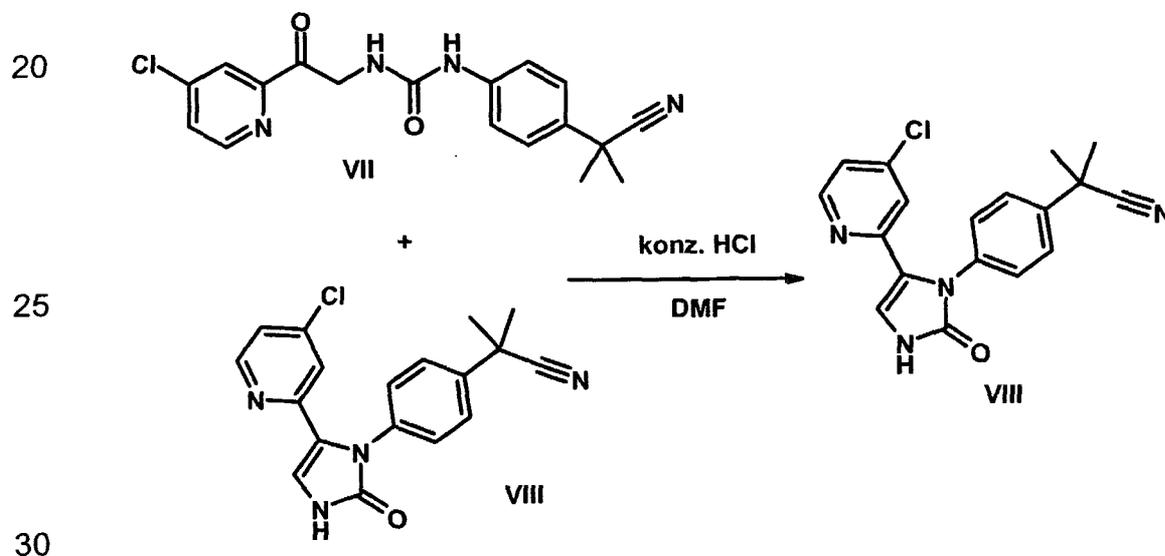
#### Stufe D (Syntheseroute B)



30 Unter einer N<sub>2</sub>-Schutzgasatmosphäre wird Amin **V** (Rohprodukt; 695 mg, 3.76 mmol) und Nitril **IX** (414 mg, 2.58 mmol) in Dichlormethan (16 mL) suspendiert. 4-Methylmorpholin (0.6 mL, 5.46 mmol) wird zugegeben. Bei Raumtemperatur wird in Dichlormethan (3 mL) gelöstes Bis(trichlormethyl)-carbonat **X** (460 mg, 1.55 mmol) über ca. 15 min. zugetropft. Die  
 35 Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur weitere 1.5 h gerührt. Die

Reaktionsmischung wird mit Wasser (30 mL) versetzt und für 10 min. kräftig gerührt. Die organische Phase wird separiert, zweimal mit Wasser gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Unter reduziertem Druck werden am Rotationsverdampfer die Lösungsmittel entfernt. 730 mg Rohprodukt werden erhalten. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (80 g Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/5% MeOH) und die geeigneten Fraktionen vereinigt. Nach Entfernen der Lösungsmittel erhält man Imidazolon **XI** (279 mg, 0.79 mmol, 51% Ausbeute) als gelben Feststoff (siehe Stufe E für die weitere Verarbeitung der Rohmischung). Analytische Daten Imidazolon **XI**: DC: R<sub>f</sub> = 0.31 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/4% MeOH/1% NH<sub>3</sub>); Smp.: 167°C; LC-MS: t<sub>R</sub> = 2.056 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 2.063 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 353); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (d, J = 5.3, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 3H), 7.15 (d, J = 1.8, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.74 (s, 6H).

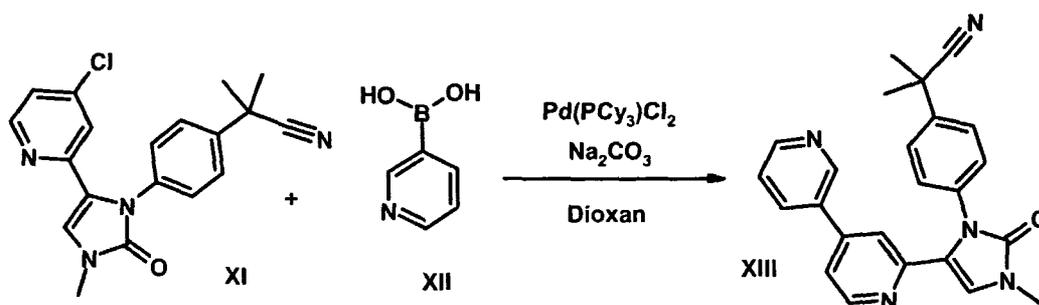
#### Stufe E



Eine Rohmischung aus Harnstoff **VII** und Imidazolon **VIII** (4.60 g, als eine ~20:80 Rohmischung **VII/VIII** – RP-HPLC Analytik) wird in wenig CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Konz. HCl (2.15 mL einer 37% Salzsäure, 25.8 mmol) und DMF (15 mL) werden zugegeben. Sofort wird eine klare, rauchende Lösung erhalten.

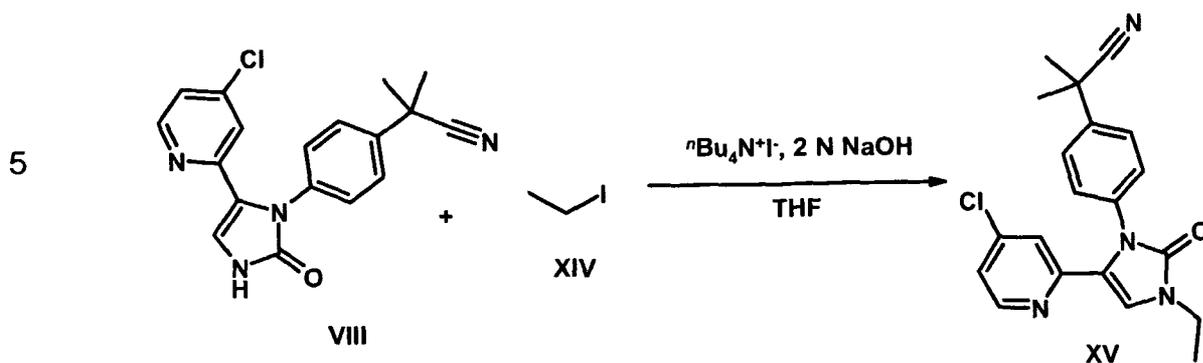
Die Reaktionsmischung wird auf 90°C erhitzt. Die Farbe der Reaktionsmischung ändert sich in Rot. Die rote Lösung wird für ca. 30 min. bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung in eine 1:1 Mischung aus gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub> Lösung (50 mL) und Wasser (50 mL) gegeben. Die Mischung wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 80 mL) extrahiert, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend die Lösungsmittel unter reduzierten Druck am Rotationsverdampfer entfernt. 5.6 g eines rotangen, öligen Rückstands werden als Rohprodukt erhalten. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (110 g Si60, Gradient CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/3% MeOH/1% NH<sub>3</sub> zu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/7% MeOH/1%NH<sub>3</sub>) und die geeigneten Fraktionen (charakterisiert durch DC-Analytik) gesammelt. Nach Entfernen der Lösungsmittel wird 2-Propanol zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an der Luft getrocknet. Imidazolon **VIII** (782 mg, 2.31 mmol, 18% Ausbeute über drei Stufen) als beigen Feststoff. Analytische Daten Imidazolon **VIII**: DC: R<sub>f</sub> = 0.25 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/5% MeOH/1% NH<sub>3</sub>); Smp.: 251°C; LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.878 min (220 nm), t<sub>R</sub> = 1.870 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 340); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.4, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.50 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (d, J = 1.6, 1H), 7.26 (dd, J = 5.3, 2.0, 1H), 7.24 – 7.22 (m, 1H), 7.21 – 7.19 (m, 1H), 1.70 (s, 6H).

#### Stufe F (Variante A)



In einem Mikrowellensynthesegefäß wird Imidazolon **XI** (141.1 mg, 0.40 mmol), Boronsäure **XII** (90.2 mg, 0.44 mmol) und Dichlorobis(tricyclohexylphosphin)palladium (II) (23.6 mg, 0.03 mmol) gegeben. Wässriges

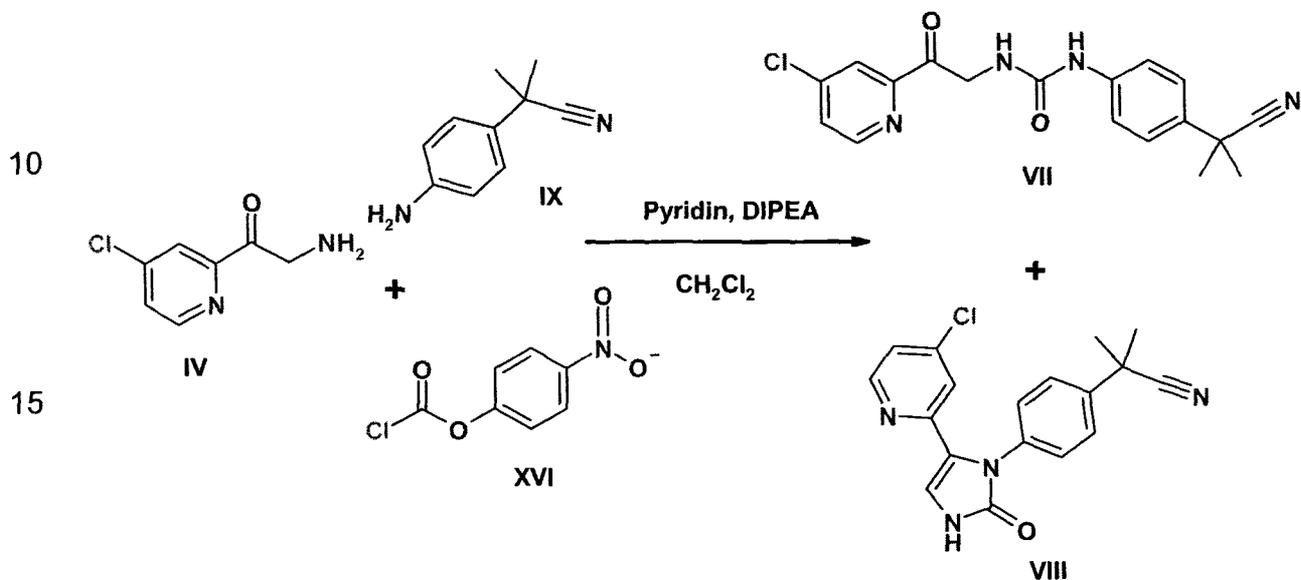
Natriumcarbonat (0.6 mL einer 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> Lösung, entgast, dann unter N<sub>2</sub>, 1.2 mmol) und Dioxan (3 mL, entgast, dann unter N<sub>2</sub>) werden zugegeben. Die Mischung wird in einem Synthesemikrowellenofen (Personal Chemistry 300W, 140°C, 45 min.) erhitzt. Die Reaktionsmischung wird in eine Wasser/Dichlormethan Mischung (20 mL/20 mL) gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Anschließend werden unter reduzierten Druck am Rotationsverdampfer die Lösungsmittel entfernt und 200 mg Rohprodukt erhalten. Das Rohprodukt wird mittels präparativer LC-MS (Säule: Chromolith prep RP-18e, 100-25; Injektionsvolumen: 1300µL; mobile Phase A: Wasser + 0,1% Ameisensäure, mobile Phase B: Acetonitril + 0,1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 20%B [Fluss 0.0 min bis 1.0 min.: 25ml/min], 1,0 min 20% B [Fluss ab 1.0 min.: 50ml/min], 2.2 min 20%B, 7.5 min 40%B, 7.6 min 100%B, 9.0 min 100%B) aufgereinigt. Die geeigneten Fraktionen (detektiert mittels analytischer LC-MS) werden vereinigt und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat Lösung (60 mL) gewaschen. Die wässrige Lösung wird dreimal mit Dichlormethan (je 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger Kochsalzlösung (20 mL) gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel unter reduzierten Druck wird Imidazon **XIII** (119 mg, 0.30 mmol, 75% Ausbeute) in Form farbloser Kristalle erhalten. Analytische Daten Imidazon **XIII** ("A10"): DC: R<sub>f</sub> = 0.17 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/3% MeOH/1% NH<sub>3</sub>); Smp.: 180°C; LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.693 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 1.716 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 396); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (dd, J = 4.8, 1.5, 1H), 8.62 – 8.61 (m, 1H), 8.47 (dd, J = 5.2, 0.6, 1H), 7.89 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.7, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 5.2, 1.7, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.18 (d, J = 0.9, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.74 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 152.27, 149.70, 149.49, 146.95, 143.78, 139.87, 135.32, 133.54, 132.09, 127.31, 125.19, 123.97, 123.42, 121.07, 118.38, 116.94, 115.46, 36.01, 29.78, 27.78.

Stufe G (Beispiel 1)

Imidazolon **VIII** (780 mg, 2.3 mmol) wird in THF (8 mL) suspendiert. Tetra-n-butylammoniumiodid (85.9 mg, 0.23 mmol) und NaOH (4.65 mL einer 2 M NaOH Lösung, 0.009 mol) werden zugegeben. Die Suspension wird zur Lösung. Ethyliodid **XIV** (558  $\mu$ L, 6.91 mmol) wird zugetropft, der Reaktionskolben wird verschlossen und die innere Kolbentemperatur auf 45°C erhöht. Nach 3 h Rühren zeigt ein analytisches LC-MS als Reaktionskontrolle einen guten Reaktionsumsatz. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird in eine Wasser/Dichlormethan Mischung (30 mL/50 mL) gegeben. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan (je 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösungsmittel bei reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 1.33 g orange farbiges Öl als Rohprodukt erhalten. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (60 g Si60, Gradient CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2% MeOH/1% NH<sub>3</sub> zu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/3% MeOH/1% NH<sub>3</sub>) und die geeigneten Fraktionen (charakterisiert mittels DC-Analytik) gesammelt. Nach Entfernen der Lösungsmittel wird Imidazolon **XV** (838 mg, 2.28 mmol, 99% Ausbeute) als gelbes Öl erhalten. Analytische Daten Imidazolon **XV**: DC: R<sub>f</sub> = 0.35 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/4% MeOH/1% NH<sub>3</sub>); LC-MS: t<sub>R</sub> = 2.125 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 2.132 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 367); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.27 (d, J = 5.4, 1H), 7.54 (d, J = 2.4, 2H), 7.53 – 7.51 (m, 1H), 7.27 (d, J = 2.0, 1H), 7.25 (t, J = 2.1,

1H), 7.23 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 7.22 (d,  $J = 1.5$ , 1H), 3.70 (q,  $J = 7.2$ , 2H), 1.70 (s, 6H), 1.29 (dd,  $J = 8.3$ , 6.2, 3H).

5 Stufe D (Syntheseroute C – Beispiel 1)



20 Anillin **IX** (8.42 g, 49.4 mmol), und Formiat **XVI** (9.95 g, 49.4 mmol) werden in trockenen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) suspendiert. In die dicke, nicht rührbare Suspension wird unter Eisbadkühlung (exotherme Reaktion!) Pyridin (6.43 mL, 79.7 mmol) langsam zugegeben. Die klare orange Reaktionslösung wird für 1h bei Raumtemperatur gerührt. Mittels LC-MS Analytik wird überprüft, ob das Reaktionsprodukt entstanden ist. Amin **IV** (8.47 g, ~95% RP-HPLC Reinheit, 50.2 mmol) wird zugegeben. Danach wird DIPEA (13.3 mL, 129 mmol) langsam (über ~10 min.) zugegeben. Beim Eintropfen ist eine Gelbfärbung zu beobachten (Bildung von Nitrophenol). Die orange-braune Lösung mit Bodensatz wird für 15 min. bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf gesättigte wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (200 mL) gegeben und für 20 min. gerührt. Die organische Phase wird separiert und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Unter reduzierten Druck werden am

25

30

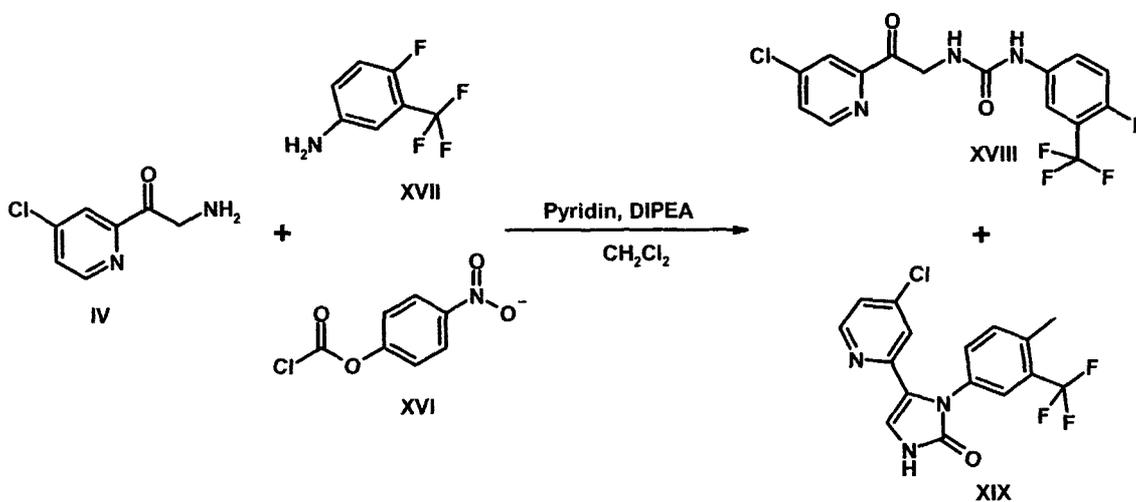
35

Rotationsverdampfer die Lösungsmittel entfernt. Man erhält als feuchtes Rohprodukt eine Mischung aus Harnstoff **VII** und Imidazolon **VIII** (27.7 g), das direkt weiter umgesetzt wird. Analytische Daten Rohmischung Harnstoff **VII** und Imidazolon **VIII**: siehe Stufe D (Syntheseroute A).

5

Stufe D (Syntheseroute C – Beispiel 2)

10



15

20

Anillin **XVII** (4.78 g, 26.7 mmol), und Formiat **XVI** (5.40 g, 26.7 mmol) werden in trockenen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 mL) suspendiert. In die helle Suspension wird unter Eisbadkühlung Pyridin (2.37 mL, 29.4 mmol) zugetropft. Die klare, gelb-beige Reaktionslösung wird für 2h bei Raumtemperatur gerührt. Mittels LC-MS Analytik wird überprüft, ob das Reaktionsprodukt entstanden ist. Amin **IV** (4.67

25

g, 27.4 mmol) und DIPEA (4.99 mL, 29.4 mmol) werden zugegeben. Man erhält eine orange Suspension, die sich innerhalb einer 1h Rühren hell beige färbt. Über Nacht wird weiter bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktions-

30

suspension wird auf eine Mischung aus Wasser (120 mL)/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) gegeben. Die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Unter reduzierten Druck werden am Rotationsverdampfer die Lösungsmittel entfernt. Man erhält als Rohprodukt eine Mischung aus Harnstoff **XVIII** und Imidazolon **XIX** (15.9 g), das direkt weiter umgesetzt wird. Analytische Daten

35

Rohmischung Harnstoff **XVIII** und Imidazolon **XIX**: LC-MS: a) Harnstoff **XVII** -  $t_R = 2.299$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.292$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 376$ ) und b)

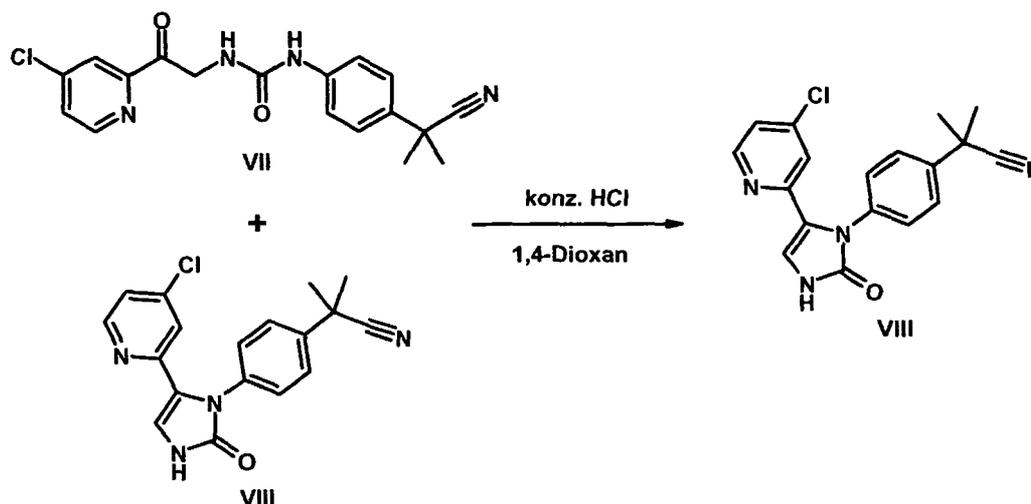
Imidazolon **XIX** -  $t_R = 2.027$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.020$  min. (TIC, mit  $[MH]^+$  = 358).

Stufe E (Variante B – Beispiel 1)

5

10

15



20

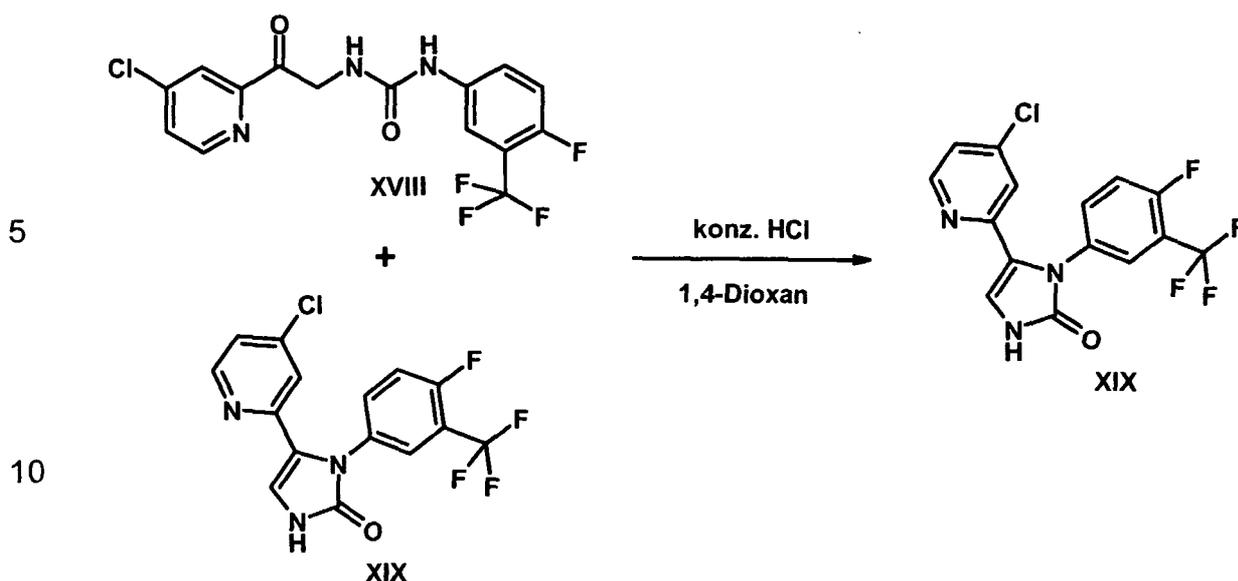
25

30

Eine Rohmischung aus Harnstoff **VII** und Imidazolon **VIII** (27.4 g; siehe auch Stufe D - Syntheseroute C Beispiel 1) wird in 1,4-Dioxan (100 mL) gelöst und auf 80°C erhitzt. Zu der orangefarbenen Lösung wird konz. HCl (5 mL einer 37% Salzsäure, 60.4 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 100°C für 1h gerührt. Danach wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird auf gesättigte wässrige NaHCO<sub>3</sub> Lösung (150 mL) gegeben. Die wässrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Anschließend werden die Lösungsmittel unter reduzierten Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird in EtOAc (150 mL) kurz ausgekocht, eingekühlt und abfiltriert. Der erhaltene Niederschlag wird mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und an der Luft getrocknet. Imidazolon **VIII** (3.5 g, 10.3 mmol, 21% Ausbeute über zwei Stufen) wird als beiger Feststoff erhalten. Analytische Daten  
Imidazolon VIII: siehe Stufe D (Syntheseroute A).

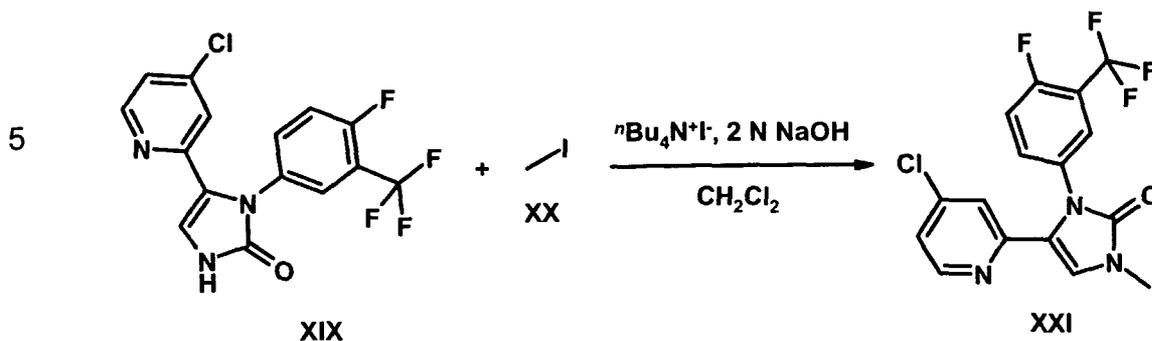
35

Stufe E (Variante B – Beispiel 2)



Eine Rohmischung aus Harnstoff **XVIII** und Imidazolon **XIX** (15.9 g; siehe auch Stufe D - Syntheseroute C Beispiel 2) wird in 1,4-Dioxan (200 mL) gelöst und auf 100°C erhitzt. Zur Lösung wird konz. HCl (4.42 mL einer 37% Salzsäure, 53.4 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung trübt sich ein; wird nach 5 min. Rühren wieder klar. Die Reaktionslösung wird weitere 15 min. bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird am Rotationsverdampfer ein Teil des 1,4-Dioxans entfernt. Die Reaktionslösung wird auf gesättigte wässrige NaHCO<sub>3</sub> Lösung (200 mL) gegeben. Die wässrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 120 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Anschließend werden die Lösungsmittel unter reduzierten Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene orange Rohprodukt (13.3 g) wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (150 g Si60, Gradient CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2% MeOH/1% NH<sub>3</sub> zu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/10%MeOH/1%NH<sub>3</sub>) und die geeigneten Fraktionen (charakterisiert mittels DC-Analytik) gesammelt. Nach entfernen der Lösungsmittel und trocknen im Vakuum wird Imidazolon **XIX** (2.06 g, 5.76 mmol, 21% Ausbeute über zwei Stufen) als beiger Feststoff erhalten.

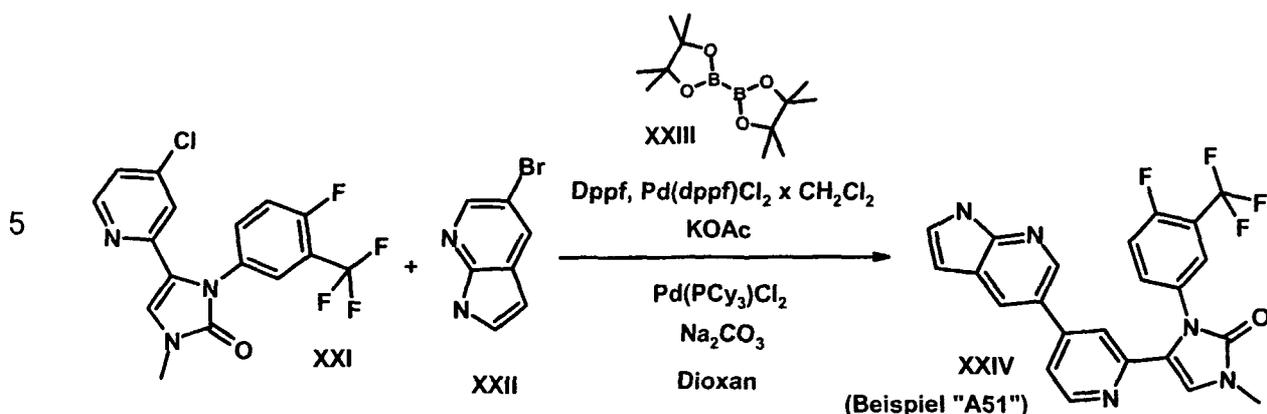
Analytische Daten Imidazolon **XIX**: DC: R<sub>f</sub> = 0.20 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/5% MeOH/1% NH<sub>3</sub>); LC-MS: t<sub>R</sub> = 2.107 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 2.102 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 358); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.65 – 7.45 (m, 5H), 7.25 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H).

Stufe G (Beispiel 2)

10 Imidazolon **XIX** (2.06 g, 5.76 mmol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) suspendiert. Tetra-n-butylammoniumiodid (214.9 mg, 0.576 mmol) und Methyljodid **XX** (466 µL, 7.49 mmol) werden zugegeben. Anschließend wird NaOH (8.64 mL einer 2 M NaOH Lösung, 0.017 mol) zugefügt, der Reaktionskolben wird verschlossen und die innere Kolbentemperatur auf ca. 50°C erhöht. Nach 2 h Rühren zeigt ein analytisches LC-MS als Reaktionskontrolle einen vollständigen Reaktionsumsatz. Die Reaktionsmischung wird in eine Wasser/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Mischung (90 mL/80 mL) gegeben. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, versetzt mit 4% MeOH (4 x 40 mL), extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösungsmittel bei reduzierten Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Als Rohprodukt werden 2.5 g oranges Öl erhalten. Das Rohprodukt wird mittels Chromatographie auf einer Flashchromatographieanlage (CombiFlash R<sub>f</sub>, Teledyne Isco) aufgereinigt (80 g Si60, Eluent A: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Eluent B: EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1, Gradient: Eluent B von 0→10% über 20 min.) und die geeigneten Fraktionen gesammelt. Nach Entfernen der Lösungsmittel wird Methylimidazolon **XXI** (1.88 g, 5.09 mmol, 88% Ausbeute) als beige-gelber Feststoff erhalten. Analytische Daten Methylimidazolon **XXI**: DC: R<sub>f</sub> = 0.34 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/6% MeOH/1% NH<sub>3</sub>); LC-MS: t<sub>R</sub> = 2.200 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 2.199 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 372); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.20 (dd, J = 5.4, 0.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 5H), 7.26 (dd, J = 5.4, 2.0 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H).

35

Stufe F (Variante B)



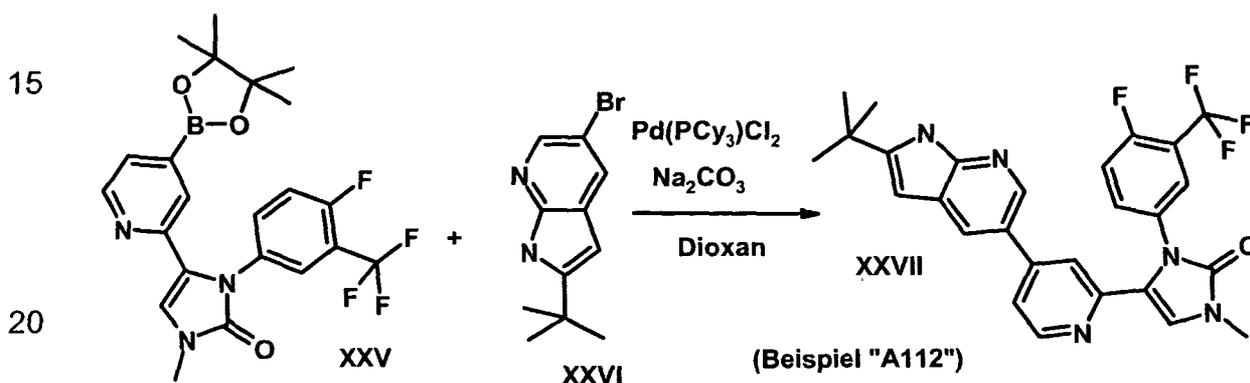
In einem 100 mL Kolben werden Azaindol **XXII** (1.01 g, 5.14 mmol), Diboronsäureester **XXIII** (1.31 g, 5.14 mol), Kaliumacetat (1.553 g, 15.82 mmol), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen (65.77 mg, 0.119 mmol, abgekürzte Bezeichnung: Dppf) und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)dichlorid Dichloromethan Komplex (96.84 mg, 0.119 mmol, abgekürzte Bezeichnung: Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) in 1,4-Dioxan (20 mL, entgast) vorgelegt. Die braune Suspension wird bei 130°C Ölbadtemperatur refluxiert. Nach 3 h Rühren zeigt ein analytisches LC-MS als Reaktionskontrolle einen vollständigen Reaktionsumsatz an. Imidazolone **XXI** (1.47 g, 3.96 mmol), Dichlorobis(tricyclohexylphosphin)palladium (II) (87.58 mg, 0.119 mmol, abgekürzte Bezeichnung: Pd(Cy<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>) und wässriges Natriumcarbonat (5.93 mL einer 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> Lösung, entgast, dann unter N<sub>2</sub>, 11.86 mmol) werden zu der Suspension gegeben. Die Reaktionslösung wird bei 125°C Ölbadtemperatur über Nacht refluxiert. Ein analytisches LC-MS als Reaktionskontrolle zeigt vollständigen Reaktionsumsatz an. Die Reaktionsmischung wird in eine Wasser/Dichlormethan Mischung (80 mL/90 mL) gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase viermal mit Dichlormethan, versetzt mit 10% MeOH (je 60 mL), extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Anschließend werden unter reduzierten Druck am Rotationsverdampfer die Lösungsmittel entfernt und 6 g rotbraunes Rohprodukt erhalten. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (120 g Si60, Gradient CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/6% MeOH/1% NH<sub>3</sub> zu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/7%MeOH/1%NH<sub>3</sub>) und die geeigneten Fraktionen

(charakterisiert mittels DC-Analytik) gesammelt. Nach entfernen der Lösungsmittel wird das erhaltene Produkt in 2-Propanol (ca. 100 mL) ausgekocht, abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhält

5 Pyridinimidazol **XXIV** (1.24 g, 2.74 mmol, 69% Ausbeute) als beigefarbenen Feststoff. Analytische Daten Pyridinimidazol **XXIV** ("A51"): DC:  $R_f = 0.24$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/3\% \text{ MeOH}/1\% \text{ NH}_3$ ); Smp.:  $229^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.948 \text{ min}$  (UV =  $220 \text{ nm}$ ),  $t_R = 1.936 \text{ min}$ . (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 454$ );  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11.86 (s, 1H), 8.58 (d,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 1H), 8.30 (dd,  $J = 9.3, 3.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.72 (dd,  $J = 17.9, 3.8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.62 – 7.52 (m, 5H), 6.54 – 6.47 (m, 1H), 3.32 (s, 3H).

10

Stufe F (Variante C)



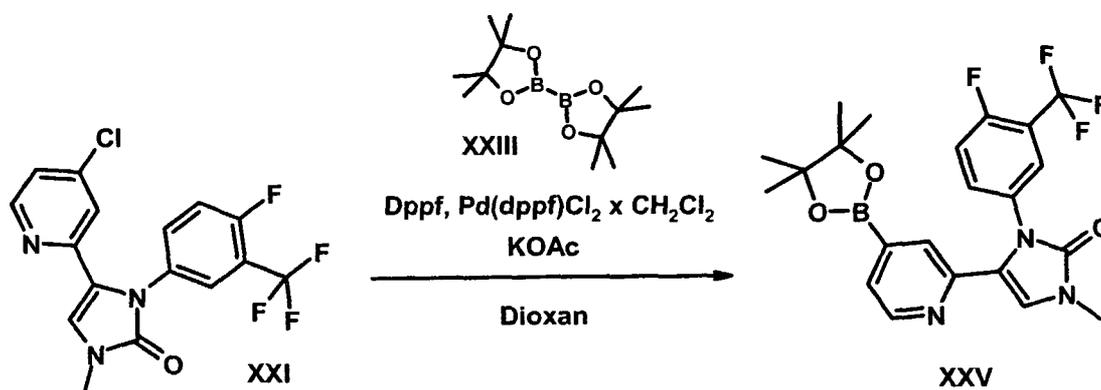
25 In einem Mikrowellensynthesegefäß werden Boronsäureester **XXV** (694.9 mg, 1.50 mmol), Azaindolbromid **XXVI** (379.7 mg, 1.50 mol),  $\text{Pd}(\text{Cy}_3)\text{Cl}_2$  (33.2 mg, 0.045 mmol) und wässriges Natriumcarbonat (2.25 mL einer 2 N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  Lösung, entgast, dann unter  $\text{N}_2$ , 4.50 mmol) in 1,4-Dioxan (12 mL, entgast) suspendiert. Die braune Suspension wird in einem Synthesemikrowellenofen

30 (Personal Chemistry 300W,  $140^\circ\text{C}$ , 36 min.) erhitzt. Ein analytisches LC-MS als Reaktionskontrolle zeigt einen vollständigen Reaktionsumsatz an. Die Reaktionsmischung wird in eine Wasser/Dichlormethan Mischung (50 mL/70 mL) gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit

35 Dichlormethan (3 x 40 mL), extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, unter reduzierten Druck am Rotations-

verdampfer die Lösungsmittel entfernt und 1.5 g rotbraunes Rohprodukt erhalten. Das Rohprodukt wird mittels Chromatographie auf einer Flashchromatographieanlage (CombiFlash R<sub>f</sub>, Teledyne Isco) aufgereinigt (40 g Si60, Eluent A: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Eluent B: EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1, Gradient: Eluent B von 0→18.5% über 20 min.) und die geeigneten Fraktionen gesammelt. Nach Entfernen der Lösungsmittel wird Pyridinimidazolon **XXVII** (573 mg, 1.13 mmol, 75% Ausbeute) als beigefarbener Feststoff erhalten. Analytische Daten Pyridinimidazolon **XXVII** ("A112"): DC: R<sub>f</sub> = 0.35 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/5% EtO); LC-MS: t<sub>R</sub> = 2.378 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 2.363 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 510); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.54 (ddd, J = 7.0, 5.9, 1.5 Hz, 4H), 6.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

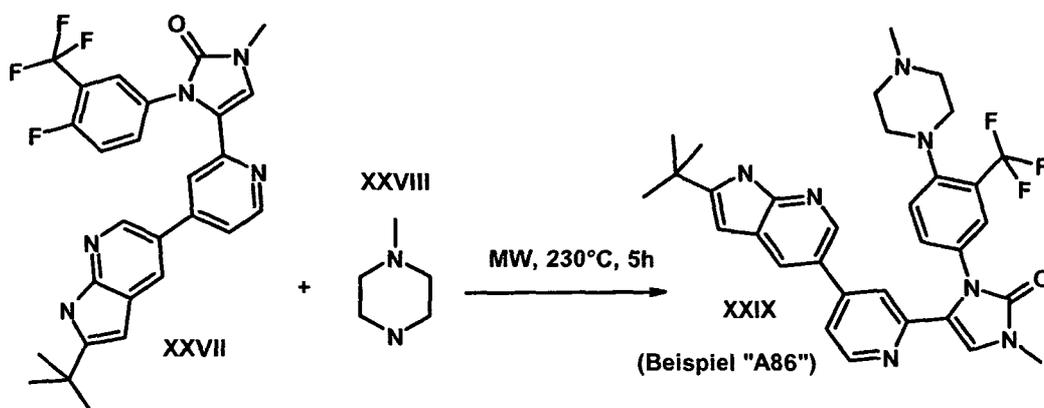
#### Stufe H



In einem Mikrowellensynthesegefäß werden Imidazolone **XXI** (1.835 g, 4.937 mmol), Diboronsäureester **XXIII** (1.25 g, 4.937 mol), Kaliumacetat (1.454 g, 14.81 mmol), Dppf (82.4 mg, 0.148 mmol) und Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Komplex (120.9 mg, 0.148 mmol) in 1,4-Dioxan (40 mL, entgast) vorgelegt. Die braune Suspension wird in einem Synthesemikrowellenofen (Personal Chemistry 300W, 140°C, 36 min.) erhitzt. Ein analytisches LC-MS als Reaktionskontrolle zeigt einen vollständigen Reaktionsumsatz an. Die Reaktionsmischung wird in eine Wasser/Dichlormethan Mischung (60 mL/40 mL) gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan, versetzt

mit 10% MeOH (je 30 mL), extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Anschließend werden unter reduzierten Druck am Rotationsverdampfer die Lösungsmittel entfernt und Boronsäureester **XXV** (3.25g) als rotbraunes Rohprodukt erhalten. Das Rohprodukt wird ohne  
 5 weitere Aufreinigung umgesetzt (siehe Stufe F, Variante C). Analytische Daten Boronsäureester **XXV**: LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.615 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 1.613 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 382, Boronsäurepeak [MH]<sup>+</sup>).

### Stufe I



In einem Mikrowellensynthesegefäß werden Pyridinimidazolon **XXVII** (150 mg, 0.294 mmol) mit N-Methylpiperazin **XXVIII** (0.688 mL, 6.183 mol) vermischt. Die Reaktionslösung wird in einem Synthesemikrowellenofen (Personal Chemistry 300W, 230°C, 5h) erhitzt. Ein analytisches LC-MS als Reaktionskontrolle zeigt einen vollständigen Reaktionsumsatz an. Überschüssiges N-Methylpiperazin wird unter reduzierten Druck am Rotationsverdampfer die Lösungsmittel entfernt und ein braunes Öl (450 mg) erhalten. Das Rohprodukt  
 25 wird mittels präparativer LC-MS (Säule: Chromolith prep RP-18e, 100-25; Injektionsvolumen: 1300µL; mobile Phase A: Wasser + 0,1% Ameisensäure, mobile Phase B: Acetonitril + 0,1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 20%B [Fluss 0.0 min bis 1.0 min.: 25ml/min], 1,0 min 20% B [Fluss ab 1.0 min.: 50ml/min], 2.2 min 20%B, 7.5 min 40%B, 7.6 min 100%B, 9.0 min 100%B) aufgereinigt. Die geeigneten Fraktionen (detektiert mittels analytischer LC-MS)  
 30  
 35

werden vereinigt und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat Lösung (60 mL) gewaschen. Die wässrige Lösung wird mit Dichlormethan (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger Kochsalzlösung (20 mL) gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet.

5

Nach Entfernen der Lösungsmittel unter reduzierten Druck wird

Pyridinimidazol **XXIX** (21 mg, 0.036 mmol, 12% Ausbeute) als hellgelber Feststoff erhalten. Analytische Daten Pyridinimidazol **XXIX** ("A86"): DC: R<sub>f</sub> =

10

0.34 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/10% MeOH/1% NH<sub>3</sub>); LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.762 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 1.755 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 590); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 3H), 7.19 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.90 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

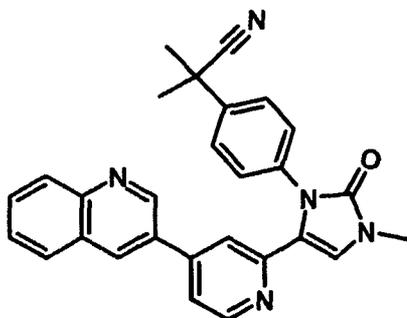
15

Analog werden die nachstehenden Verbindungen hergestellt:

20

2-Methyl-2-{4-[3-methyl-2-oxo-5-(4-chinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-2,3-dihydroimidazol-1-yl]-phenyl}-propionitril ("A1")

25



30

Analytische Daten "A1": DC: R<sub>f</sub> = 0.22 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2% MeOH/10% NH<sub>3</sub>); Smp.: 228°C; LC-MS: t<sub>R</sub> = 2.059 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 2.056 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 446); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] 8.78 (d, J = 2.3, 1H), 8.61 (dd, J = 5.1, 0.7, 1H), 8.11 (d, J = 8.4, 1H), 8.01 (d, J = 2.1, 1H), 7.84 (d, J = 8.1, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 3H), 7.44 – 7.38 (m,

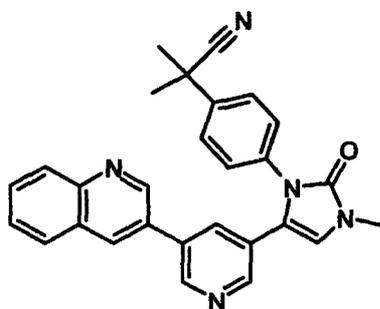
35

3H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (dd,  $J = 1.6, 0.7, 1\text{H}$ ), 3.44 (s, 3H), 1.75 (s, 6H);  
 $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] 153.56, 150.54, 149.06, 148.47, 148.24,  
 145.44, 140.88, 135.72, 133.67, 130.47, 129.43, 128.20, 127.79, 127.57,  
 126.06, 124.24, 122.82, 119.56, 118.67, 115.04, 37.14, 30.83, 29.27.

5

2-Methyl-2-{4-[3-methyl-2-oxo-5-(5-chinolin-3-yl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-  
 imidazol-1-yl]-phenyl}-propionitril ("A2")

10



15

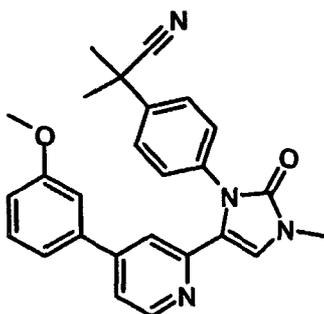
Analytische Daten "A2": LC-MS:  $t_R = 1.950$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.952$   
 min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 446$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] 8.84 (d,  $J =$   
 2.3, 1H), 8.80 (d,  $J = 2.1, 1\text{H}$ ), 8.47 (d,  $J = 2.0, 1\text{H}$ ), 8.15 – 8.12 (m, 1H), 8.09  
 (d,  $J = 2.1, 1\text{H}$ ), 7.86 (d,  $J = 7.9, 1\text{H}$ ), 7.76 (ddd,  $J = 8.4, 6.9, 1.3, 1\text{H}$ ), 7.61  
 (dd,  $J = 11.5, 4.4, 2\text{H}$ ), 7.53 (ddd,  $J = 14.2, 5.5, 2.0, 3\text{H}$ ), 7.34 – 7.28 (m, 2H),  
 3.44 (s, 3H), 1.73 (s, 6H).

20

25

2-(4-{5-[4-(3-Methoxy-phenyl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-  
 imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitril ("A3")

30



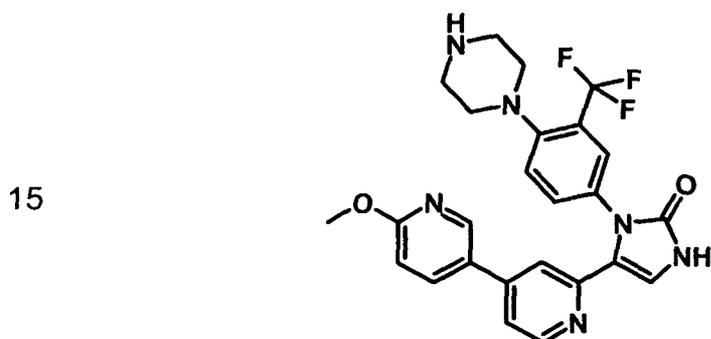
35

Analytische Daten "A3": DC:  $R_f = 0.29$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/4\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  
 $t_R = 2.140$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.164$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 425$ );  $^1\text{H}$  NMR

(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.51 – 8.47 (m, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 5.2, 1.7, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 1.0, 1H), 7.10 – 6.99 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.78 (s, 6H);

5 <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ [ppm] 159.75, 152.81, 149.85, 148.59, 146.94, 140.36, 138.40, 135.85, 130.15, 127.78, 125.69, 124.44, 121.72, 118.91, 118.60, 117.42, 115.72, 114.46, 112.40, 66.31, 55.19, 36.47, 30.25, 28.21.

10 5-(6-Methoxy-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-1-(4-piperazin-1-yl-3-trifluormethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A4")



20 Analytische Daten "A4": DC: *R<sub>f</sub>* = 0.25 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/10% MeOH/1% NH<sub>3</sub>); LC-MS: *t<sub>R</sub>* = 1.495 min (UV = 220 nm), *t<sub>R</sub>* = 1.490 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 497); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.40 (d, *J* = 2.4, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.3, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.7, 2.6, 1H), 7.55 – 7.39 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.6, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.82 (d, *J* = 4.2, 8H).

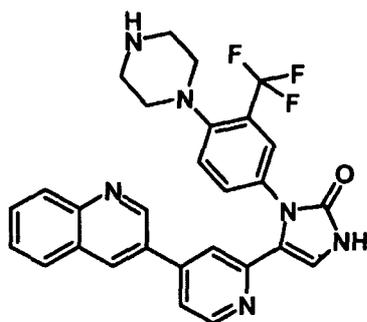
25

30 1-(4-Piperazin-1-yl-3-trifluormethyl-phenyl)-5-(4-chinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A5")

35

35

5



10

Analytische Daten "A5": DC:  $R_f = 0.23$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); Smp.:  $155^\circ\text{C}$  (schäumt); LC-MS:  $t_R = 1.449$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.503$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 517$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 9.23 (d,  $J = 2.3$ , 1H), 8.75 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 8.49 (dd,  $J = 5.2$ , 0.5, 1H), 8.16 – 8.07 (m, 3H), 7.89 (ddd,  $J = 8.4$ , 6.9, 1.4, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.58 (dd,  $J = 9.8$ , 5.5, 2H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 2.86 (d,  $J = 5.8$ , 8H);

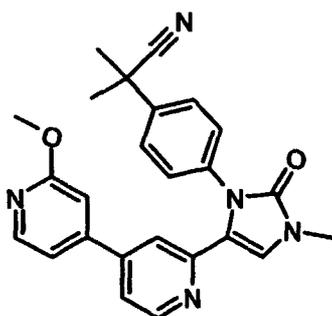
15

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  [ppm] 154.04, 151.46, 150.10, 149.71, 149.19, 148.04, 144.99, 134.31, 133.37, 132.45, 130.94, 130.26, 129.23, 129.00, 127.84, 127.72, 126.11, 125.52, 124.93, 123.38, 119.51, 118.52, 112.91, 54.82, 46.31.

20

2-{4-[5-(2'-Methoxy-[4,4']bipyridinyl-2-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-2-methyl-propionitril ("A6")

25



30

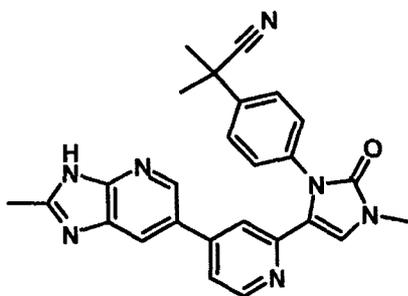
Analytische Daten "A6": DC:  $R_f = 0.38$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); Smp.:  $138^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 2.029$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.035$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 426$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.48 (d,  $J = 5.3$ , 1H), 8.22 (d,  $J = 5.4$ , 1H), 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.52 (dd,  $J = 5.2$ , 1.7, 1H), 7.33-7.28 (m,

35

2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.16 (d,  $J = 0.8$ , 1H), 7.06 (dd,  $J = 5.4$ , 1.5, 1H), 6.82 (d,  $J = 0.8$ , 1H), 3.88 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.73 (s, 6H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  [ppm] 164.36, 152.79, 150.12, 148.89, 147.79, 144.30, 140.40, 135.80, 127.80, 125.69, 125.45, 124.43, 121.46, 119.72, 118.75, 116.92, 114.43, 107.66, 53.27, 36.47, 30.27, 28.18.

2-Methyl-2-(4-{3-methyl-5-[4-(2-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-pyridin-2-yl]-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A7")



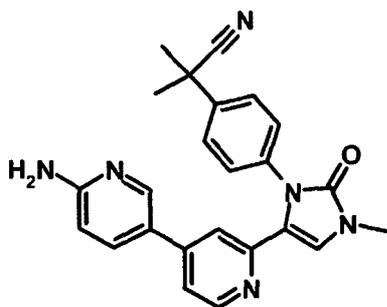
Analytische Daten "A7": DC:  $R_f = 0.41$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );

Smp.: 288°C; LC-MS:  $t_R = 1.502$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.496$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 450$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.42 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 1.7$ , 1H), 7.61 (d,  $J = 8.6$ , 2H), 7.55 (dd,  $J = 5.2$ , 1.7, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.6$ , 2H), 7.26 (s, breit, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.75 (s, 6H);

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.29, 149.29, 148.15, 145.18, 141.37, 140.73, 139.79, 135.39, 127.23, 125.12, 123.96, 121.25, 118.55, 117.13, 115.26, 112.94, 36.08, 29.77, 27.86, 14.64.

2-{4-[5-(6-Amino-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-2-methyl-propionitril ("A8")

5



10

Analytische Daten "A8": DC:  $R_f = 0.21$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );

Smp.:  $252^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.306$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.325$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 411$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.33 (dd,  $J = 5.3, 0.6$ , 1H), 8.07 – 8.05 (m, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.35 (dd,  $J = 5.3, 1.8$ , 1H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 6.99 (d,  $J = 1.0$ , 1H), 6.48 – 6.44 (m, 1H),

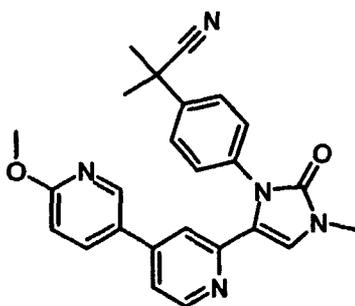
15

6.35 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.74 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 159.88, 152.27, 149.18, 147.94, 145.89, 144.58, 139.82, 135.39, 134.23, 127.30, 125.15, 123.96, 121.38, 119.60, 116.58, 115.10, 114.93, 107.30, 36.04, 29.74, 27.83.

20

2-{4-[5-(6-Methoxy-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-2-methyl-propionitril ("A9")

25



30

Analytische Daten "A9": DC:  $R_f = 0.27$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );

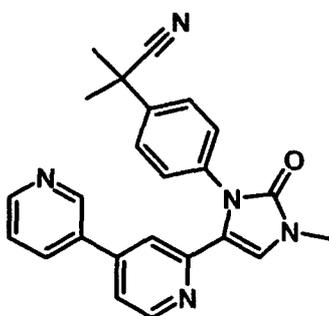
35

Smp.:  $187^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 2.071$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.083$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 426$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.42 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 8.22 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.7, 2.6$ , 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.48 –

7.43 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.10 (d,  $J = 0.9$ , 1H), 6.89 (d,  $J = 8.9$ , 1H),  
3.88 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.74 (s, 6H);

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 163.61, 152.27, 149.38, 148.13,  
144.62, 143.55, 139.91, 136.61, 135.38, 127.37, 125.59, 125.22, 123.98,  
121.16, 117.68, 116.22, 115.23, 110.28, 52.89, 36.01, 29.77, 27.75.

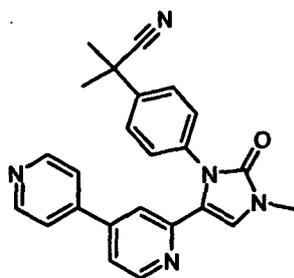
2-[4-(5-[3,4']Bipyridinyl-2'-yl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-phenyl]-  
2-methyl-propionitril ("A10")



Analytische Daten ("A10"): DC:  $R_f = 0.17$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/3\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
Smp.: 180°C; LC-MS:  $t_R = 1.693$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.716$  min. (TIC, mit  
[MH] $^+ = 396$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.64 (dd,  $J = 4.8$ , 1.5,  
1H), 8.62 – 8.61 (m, 1H), 8.47 (dd,  $J = 5.2$ , 0.6, 1H), 7.89 (ddd,  $J = 8.0$ , 2.3,  
1.7, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.52 (dd,  $J = 5.2$ , 1.7, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 2H),  
7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.18 (d,  $J = 0.9$ , 1H), 3.32 (s, 3H), 1.74 (s, 6H);  
 $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.27, 149.70, 149.49, 146.95,  
143.78, 139.87, 135.32, 133.54, 132.09, 127.31, 125.19, 123.97, 123.42,  
121.07, 118.38, 116.94, 115.46, 36.01, 29.78, 27.78.

2-[4-(5-[4,4']Bipyridinyl-2-yl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-phenyl]-  
2-methyl-propionitril ("A11")

5



10

Analytische Daten "A11": DC:  $R_f = 0.16$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/3\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
 Smp.:  $226^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.576$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.578$  min. (TIC, mit  
 $[\text{MH}]^+ = 396$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.66 (dd,  $J = 4.5, 1.6$ ,  
 2H), 8.52 – 8.48 (m, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.56 (dd,  $J = 5.2, 1.7$ , 1H), 7.50  
 – 7.47 (m, 3H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.26 (d,  $J = 0.8$ , 1H), 3.32 (s, 3H), 1.72 (s,

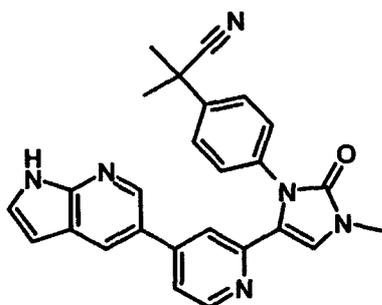
15

6H);  
 $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.29, 149.92, 149.66, 148.51,  
 144.00, 143.68, 139.78, 135.33, 127.26, 125.22, 124.05, 120.98, 120.42,  
 118.27, 116.88, 115.63, 35.90, 29.79, 27.68.

20

2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-  
 2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A12")

25



30

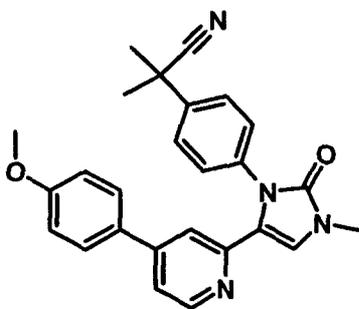
35

Analytische Daten "A12": DC:  $R_f = 0.13$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/3\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
 Smp.:  $248^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.799$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.805$  min. (TIC, mit  
 $[\text{MH}]^+ = 435$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 11.87 (s, 1H), 8.43 (d,  $J$   
 $= 5.2$ , 1H), 8.24 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.04 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 7.66 – 7.61 (m, 2H),

7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.16 (d,  $J = 0.9$ , 1H),  
6.49 (d,  $J = 2.5$ , 1H), 3.32 (s, 3H), 1.75 (s, 6H);

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.30, 149.31, 148.26, 148.05,  
145.71, 140.60, 139.88, 135.38, 127.34, 127.09, 125.55, 125.19, 124.29,  
123.98, 121.32, 119.04, 118.34, 116.88, 115.17, 99.83, 36.09, 29.77, 27.86.

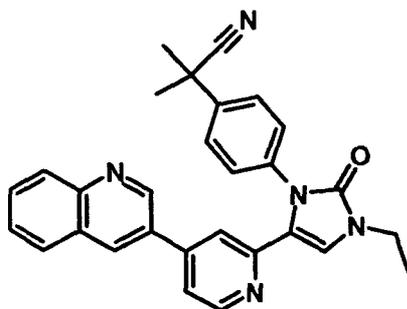
2-(4-{5-[4-(4-Methoxy-phenyl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-  
imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitril ("A13")



Analytische Daten "A13": DC:  $R_f = 0.18$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/3\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
Smp.: 219°C; LC-MS:  $t_R = 2.118$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.150$  min. (TIC, mit  
[MH] $^+$  = 425);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.39 (dd,  $J = 5.2, 0.5$ ,  
1H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 4H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.04 (d,  $J$   
= 1.0, 1H), 7.00 – 6.96 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.73 (s, 6H);  
 $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 159.74, 152.29, 149.30, 148.02,  
146.10, 139.85, 135.41, 128.52, 127.33, 127.22, 125.27, 124.07, 121.33,  
117.70, 116.25, 115.04, 113.97, 54.74, 35.90, 29.75, 27.70.

2-(4-{5-[5-(4-Methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-  
imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitril ("A14")

5



10

Analytische Daten "A14": DC:  $R_f = 0.36$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/4\%$  MeOH/ $1\%$   $\text{NH}_3$ );  
 Smp.:  $200^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 2.160$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.159$  min. (TIC, mit  
 $[\text{MH}]^+ = 460$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 9.01 (d,  $J = 2.3$ , 1H),  
 8.65 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.49 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 8.09 – 8.03 (m, 2H), 7.84 (ddd,  $J =$   
 8.4, 6.9, 1.4, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 4H), 7.35 – 7.31 (m,  
 15 2H), 3.74 (q,  $J = 7.2$ , 2H), 1.72 (s, 6H), 1.33 (t,  $J = 7.2$ , 3H);

15

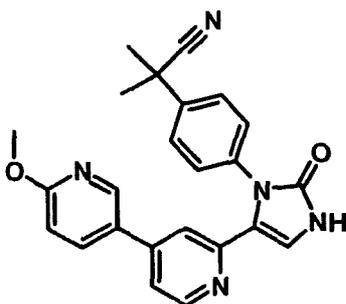
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 151.81, 149.38, 148.56, 148.07,  
 147.03, 143.92, 139.55, 135.39, 133.31, 129.98, 129.26, 128.23, 128.06,  
 127.10, 126.87, 126.70, 125.01, 124.00, 121.33, 118.58, 117.40, 114.04,  
 20 37.59, 36.00, 27.79, 13.94.

20

25

2-{4-[5-(6-Methoxy-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-  
 phenyl}-2-methyl-propionitril ("A15")

30



35

Analytische Daten "A15": DC:  $R_f = 0.18$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/ $1\%$   $\text{NH}_3$ );  
 Smp.:  $277^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.968$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.963$  min. (TIC, mit

[MH]<sup>+</sup> = 412); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.80 (s, breit, 1H), 8.39 (d, J = 5.2, 1H), 8.28 (d, J = 2.6, 1H), 7.88 (dd, J = 8.7, 2.6, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 5.2, 1.7, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 3H), 7.22 (d, J = 0.8, 1H), 6.90 (d, J = 8.7, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.73 (s, 6H);

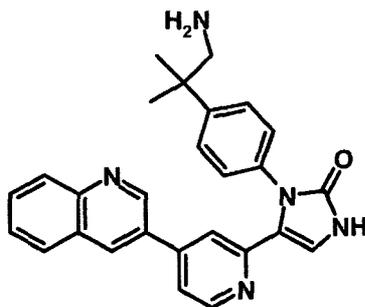
5

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 163.61, 153.07, 149.24, 148.50, 144.69, 143.59, 139.50, 136.70, 135.40, 127.24, 125.65, 125.03, 124.03, 122.69, 117.64, 116.36, 111.41, 110.28, 52.89, 35.97, 27.76.

10

1-[4-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-5-(4-chinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A16")

15



20

Analytische Daten "A16": DC: R<sub>f</sub> = 0.11 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/8% MeOH/1% NH<sub>3</sub>); Smp.: 244-247°C; LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.494 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 1.489 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 436); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.91 (d, J = 2.3, 1H), 8.60 (d, J = 2.1, 1H), 8.50 (dd, J = 5.2, 0.6, 1H), 8.07 – 8.01 (m, 2H), 7.82 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.5, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.21 – 7.18 (m, 2H), 3.34 (s, breit, 3H), 2.68 (s, 2H), 1.25 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 153.23, 149.42, 148.84, 148.02, 147.00, 146.52, 143.73, 133.32, 133.23, 129.93, 129.30, 128.23, 128.05, 126.84, 126.68, 126.47, 125.88, 122.90, 118.47, 117.22, 111.26, 53.40, 25.58.

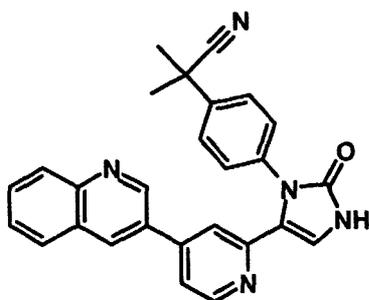
25

30

35

2-Methyl-2-{4-[2-oxo-5-(4-chinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-propionitril ("A17")

5



10

Analytische Daten "A17": DC:  $R_f = 0.26$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/7\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
 Smp.: 271°C; LC-MS:  $t_R = 1.949$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.952$  min. (TIC, mit  
 $[\text{MH}]^+ = 432$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 10.85 (s, 1H), 9.06 (d,  $J$   
 $= 2.3$ , 1H), 8.69 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.47 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 8.07 (t,  $J = 9.2$ , 2H),  
 7.84 (ddd,  $J = 8.4$ , 6.9, 1.5, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.59 – 7.56  
 15 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 1.72 (s, 6H);

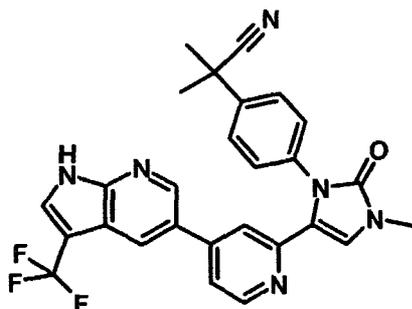
15

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 153.12, 149.30, 148.87, 148.16,  
 147.03, 143.92, 139.26, 135.43, 133.36, 129.97, 129.31, 128.24, 128.08,  
 127.03, 126.87, 126.73, 124.90, 124.05, 122.64, 118.53, 117.49, 111.75,  
 20 35.96, 27.80.

20

2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(3-trifluormethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-  
 25 yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A18")

25



30

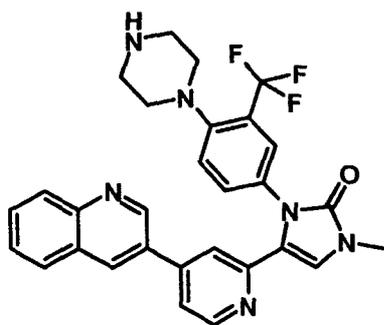
35

Analytische Daten "A18": DC:  $R_f = 0.26$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
 Smp.: 159°C; LC-MS:  $t_R = 2.048$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.047$  min. (TIC, mit  
 $[\text{MH}]^+ = 503$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 12.74 (s, 1H), 8.43 (d,  $J$

= 5.2, 1H), 8.40 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 8.25 (s, 2H), 7.59 (dd,  $J = 5.1, 3.5$ , 3H), 7.48 (s, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.72 (s, 6H);

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.33, 149.30, 148.29, 147.85, 144.91, 142.66, 139.63, 135.42, 128.24, 127.09, 126.26, 125.01, 124.78, 124.39, 123.91, 122.14, 121.24, 118.76, 117.42, 115.37, 114.83, 103.19, 102.83, 36.01, 29.75, 27.80.

1-Methyl-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluormethyl-phenyl)-4-(4-chinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A19")

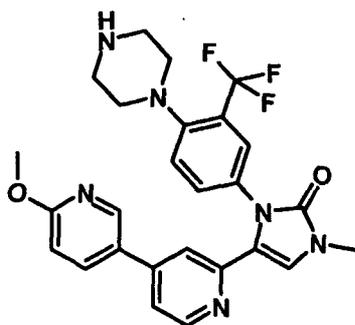


Analytische Daten "A19": DC:  $R_f = 0.12$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/6\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.526$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.534$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 531$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 9.12 (d,  $J = 2.3$ , 1H), 8.64 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 8.46 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 8.08 (d,  $J = 8.4$ , 1H), 8.02 (d,  $J = 7.6$ , 1H), 7.84 (ddd,  $J = 8.4, 7.0, 1.4$ , 1H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 4H), 3.33 (s, breit, 4H + Wasser), 2.80 (d,  $J = 3.7$ , 8H);

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.28, 150.82, 149.26, 148.37, 148.10, 147.06, 143.98, 133.26, 132.31, 131.62, 129.97, 129.22, 128.25, 127.98, 126.86, 126.71, 125.28, 124.07, 120.93, 118.60, 117.41, 115.64, 53.89, 45.34, 29.82.

4-(6-Methoxy-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluormethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A20")

5



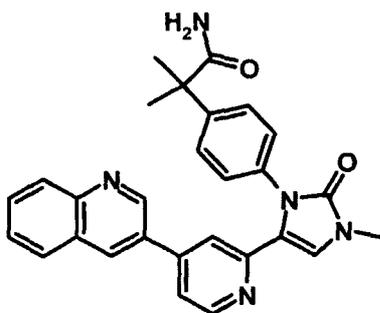
10

Analytische Daten "A20": DC:  $R_f = 0.12$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/6\%$  MeOH/ $1\%$   $\text{NH}_3$ );  
 LC-MS:  $t_R = 1.512$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.569$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 511$ );  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.42 (dd,  $J = 5.2, 0.5$ , 1H), 8.38 – 8.36  
 (m, 1H), 8.00 (dd,  $J = 8.7, 2.6$ , 1H), 7.59 (dd,  $J = 9.6, 5.5$ , 2H), 7.54 (s, 1H),  
 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.36 (d,  $J = 0.9$ , 1H), 6.95 (dd,  $J = 8.7, 0.4$ , 1H), 3.94 (s,  
 15 3H), 3.36 (s, 3H), 3.32 (s, breit, 1H + Wasser), 2.88 (s, 8H);  
 $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 163.65, 152.25, 150.87, 149.17,  
 148.10, 144.65, 143.73, 136.72, 132.38, 131.72, 125.57, 125.36, 124.25,  
 120.98, 117.76, 116.39, 115.40, 110.26, 53.79, 52.86, 45.33, 29.79.

20

2-{4-[3-Methyl-2-oxo-5-(4-chinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-  
 phenyl}-isobutyramid ("A21")

25



30

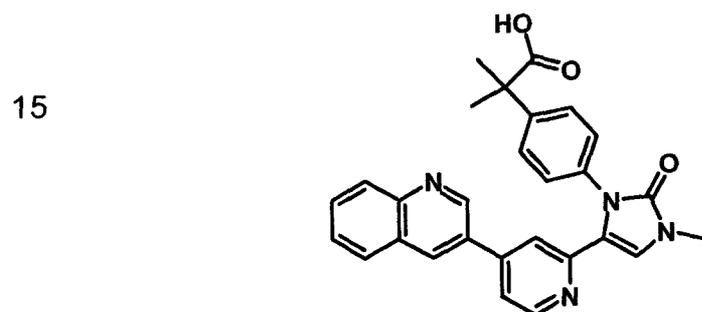
35

Analytische Daten "A21": DC:  $R_f = 0.25$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2\%$  [MeOH +  $10\%$   
 $\text{NH}_3$ ]); Smp.:  $259^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.729$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.724$  min.  
 (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 464$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.89 (d,  $J = 2.3$ ,  
 1H), 8.60 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 8.51 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 8.06 (d,  $J = 8.5$ , 2H), 7.83

(ddd,  $J = 8.3, 6.9, 1.4, 1\text{H}$ ), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 3H), 7.38 (d,  $J = 0.9, 1\text{H}$ ), 7.24 – 7.20 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.47 (s, 6H);

5  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 177.05, 152.42, 149.51, 148.54, 148.00, 146.98, 144.84, 143.82, 133.93, 133.31, 129.98, 129.27, 128.18, 128.13, 126.87, 126.70, 126.53, 125.65, 121.32, 118.58, 117.25, 115.22, 54.36, 45.33, 29.77, 26.28.

10 2-Methyl-2-{4-[3-methyl-2-oxo-5-(4-chinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-propionsäure ("A22")



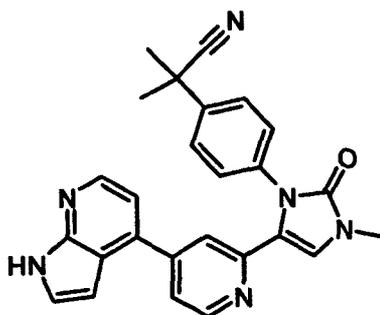
20

Analytische Daten "A22": DC:  $R_f = 0.31$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH); LC-MS:  $t_R = 1.889$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.889$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 465$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 12.42 (s, 1H), 8.99 (d,  $J = 2.3, 1\text{H}$ ), 8.60 (d,  $J = 2.1, 1\text{H}$ ), 8.50 (d,  $J = 5.1, 1\text{H}$ ), 8.05 (dd,  $J = 7.3, 5.3, 2\text{H}$ ), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.50 – 7.39 (m, 4H), 7.23 (d,  $J = 8.6, 2\text{H}$ ), 3.32 (s, 3H), 1.50 (s, 6H);

25  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 177.33, 152.92, 149.96, 149.08, 148.54, 147.52, 144.05, 134.64, 133.77, 130.44, 129.76, 128.70, 128.59, 127.32, 127.03, 126.02, 121.77, 119.09, 117.82, 115.83, 45.68, 30.26, 26.49.

35 2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A23")

5



10

Analytische Daten "A23": DC:  $R_f = 0.27$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
 LC-MS:  $t_R = 1.727$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.725$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 435$ );

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 11.91 (s, 1H), 8.56 (dd,  $J = 5.1, 0.6$ , 1H), 8.25 (d,  $J = 4.9$ , 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.19 (d,  $J = 0.7$ , 1H), 6.96 (d,  $J = 4.9$ , 1H), 6.18 (dd,  $J = 3.5, 1.8$ , 1H), 3.32 (s, 3H), 1.70 (s, 6H);

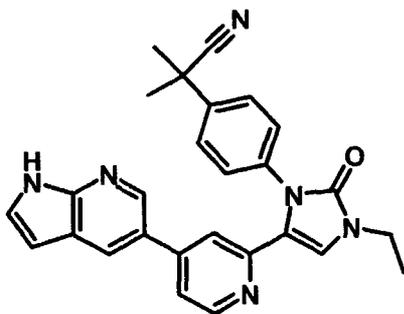
15

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.88, 150.10, 149.09, 148.72, 145.92, 142.71, 140.28, 136.82, 135.80, 127.62, 127.26, 125.87, 124.54, 121.66, 120.39, 118.93, 116.65, 116.05, 113.82, 98.37, 36.42, 30.26, 28.20.

20

2-(4-{3-Ethyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitril ("A24")

25



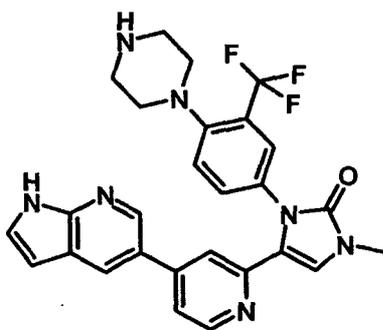
30

Analytische Daten "A24": DC:  $R_f = 0.26$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
 LC-MS:  $t_R = 1.843$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.840$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 449$ );  
 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  11.72 (s, 1H), 8.28 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 8.12 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 7.92 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.40 (dd,  $J = 6.5, 5.0$ , 3H),

35

7.23 – 7.17 (m, 2H), 7.07 (d,  $J = 0.9$ , 1H), 6.36 (dd,  $J = 3.4$ , 1.7, 1H), 3.59 (q,  $J = 7.2$ , 2H), 1.60 (s, 6H), 1.18 (t,  $J = 7.2$ , 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  152.29, 149.76, 148.75, 148.60, 146.23, 141.11, 140.29, 135.85, 127.79, 127.56, 126.07, 125.62, 124.79, 124.48, 122.02, 119.55, 118.83, 117.41, 114.17, 100.34, 38.05, 36.56, 28.34, 14.41.

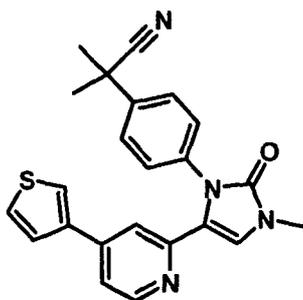
1-Methyl-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluormethyl-phenyl)-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A25")



Analytische Daten "A25": DC:  $R_f = 0.20$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); Smp.:  $163^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.443$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.432$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 520$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 11.86 (s, 1H), 8.41 – 8.36 (m, 2H), 8.07 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 7.55 (ddd,  $J = 5.8$ , 5.2, 2.1, 4H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 0.9$ , 1H), 6.46 (d,  $J = 3.4$ , 1H), 3.20 (s, breit, 1H + Wasser), 3.18 (s, 3H), 2.82 (s, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.78, 151.47, 149.63, 148.80, 148.47, 146.31, 141.15, 132.86, 132.25, 127.56, 126.00, 125.73, 125.35, 124.76, 121.80, 121.67, 119.54, 118.81, 117.48, 115.76, 100.21, 54.39, 45.86, 30.26.

2-Methyl-2-{4-[3-methyl-2-oxo-5-(4-thiophen-3-yl-pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-propionitril ("A26")

5



10

Analytische Daten "A26": DC:  $R_f = 0.24$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
 Smp.:  $209^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 2.018$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.0039$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 401$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.41 (dd,  $J = 5.2, 0.6$ , 1H), 7.91 (dd,  $J = 2.9, 1.3$ , 1H), 7.70 (dd,  $J = 5.0, 2.9$ , 1H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 3H), 7.21 (d,  $J = 0.9$ , 1H), 3.36 (s, 3H), 1.77 (s, 6H);

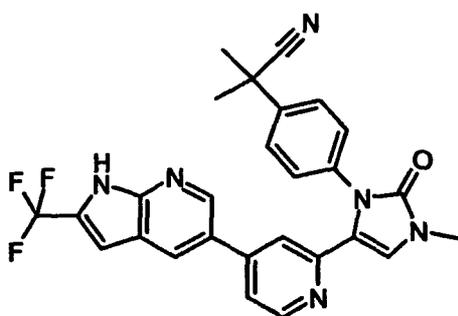
15

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.78, 149.84, 148.74, 141.82, 140.23, 138.54, 135.94, 127.86, 127.81, 127.37, 125.68, 125.37, 124.47, 124.05, 121.71, 118.12, 116.64, 115.53, 36.43, 30.24, 28.21.

20

2-Methyl-2-(4-(3-methyl-2-oxo-5-[4-(2-trifluoromethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-phenyl)-propionitril ("A27")

25



30

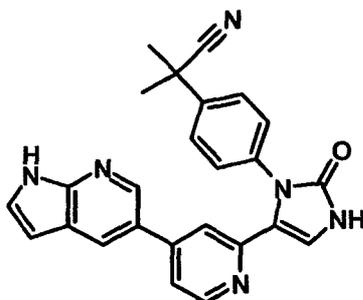
Analytische Daten "A27": DC:  $R_f = 0.23$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
 LC-MS:  $t_R = 2.090$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.087$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 503$ );  
 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 13.15 (s, 1H), 8.47 – 8.43 (m, 2H), 8.28 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.54 (dd,  $J = 5.2, 1.6$ , 1H), 7.46 (s,

35

1H), 7.33 (d,  $J = 8.5$ , 2H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (d,  $J = 1.0$ , 1H), 3.33 (s, 3H), 1.74 (s, 6H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] 152.80, 149.84, 148.90, 148.70, 145.40, 144.75, 140.30, 135.89, 128.59, 127.76, 126.86, 126.41, 125.61, 124.47, 122.73, 121.73, 119.18, 118.93, 117.99, 117.53, 115.79, 102.31, 36.53, 30.25, 28.30.

2-Methyl-2-(4-{2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A28")

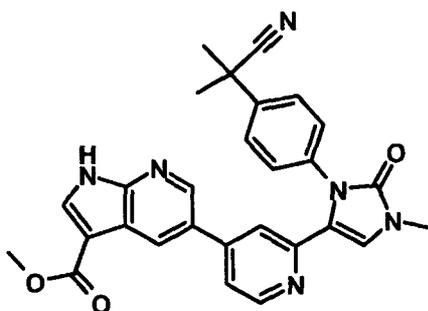


Analytische Daten "A28": DC:  $R_f = 0.23$  (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/8% MeOH/1% NH<sub>3</sub>); LC-MS:  $t_R = 1.604$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.599$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 421$ ); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] 11.85 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 8.29 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 8.07 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 7.61 (d,  $J = 8.6$ , 2H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.8$ , 3H), 7.26 (s, 1H), 6.50 (dd,  $J = 3.3$ , 1.5, 1H), 1.74 (s, 6H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] 153.60, 149.66, 148.89, 148.76, 146.22, 141.16, 140.01, 135.90, 127.73, 127.52, 126.08, 125.49, 124.84, 124.49, 123.37, 119.54, 118.76, 117.47, 111.77, 100.33, 36.53, 28.36.

5-(2-{3-[4-(Cyan-dimethyl-methyl)-phenyl]-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl}-pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonsäuremethylester ("A29")

5



10

Analytische Daten "A29": DC:  $R_f = 0.15$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
 LC-MS:  $t_R = 1.811$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.814$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 493$ );  
 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 12.71 (s, 1H), 8.48 – 8.43 (m, 2H),  
 8.30 (dd,  $J = 7.2, 2.6$ , 2H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.53 (dd,  $J = 5.2, 1.7$ , 1H),  
 7.47 (s, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.24 (d,  $J = 0.9$ , 1H), 3.87 (s, 3H), 3.32 (s,  
 15 3H), 1.71 (s, 6H);

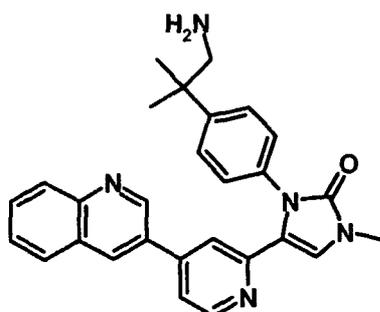
15

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 163.95, 152.82, 149.90, 148.91,  
 148.73, 145.70, 142.56, 140.28, 135.88, 134.12, 127.71, 127.08, 126.61,  
 125.61, 124.40, 121.74, 119.08, 117.94, 117.62, 115.81, 105.70, 50.99,  
 20 36.53, 30.25, 28.27.

20

3-[4-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-1-methyl-4-(4-chinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A30")

25



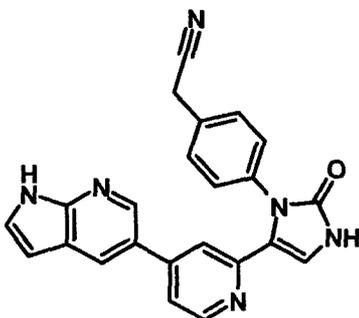
30

Analytische Daten "A30": DC:  $R_f = 0.21$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$  MeOH); Smp.:  
 132°C; LC-MS:  $t_R = 1.522$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.515$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 450$ );  
 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.84 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.62 (d,  $J =$   
 35 2.2 Hz, 1H), 8.52 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.10 – 7.99 (m, 2H), 7.86 –

7.78 (m, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 2H), 7.53 – 7.42 (m, 3H), 7.34 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 1.34 (s, 6H).

5 (4-{2-Oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-acetonitril ("A31")

10



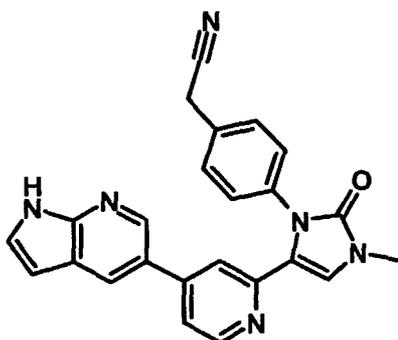
15

Analytische Daten "A31": DC:  $R_f = 0.31$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); Smp.:  $>410^\circ\text{C}$  (Zersetzung); LC-MS:  $t_R = 1.510$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.504$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 393$ );  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.83 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.39 – 8.33 (m, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.54 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H).

20

(4-{3-Methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-acetonitril ("A32")

25



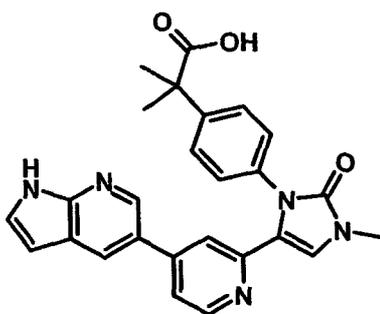
30

Analytische Daten "A32": DC:  $R_f = 0.18$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); Smp.:  $252^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.600$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.615$  min. (TIC, mit

35

[MH]<sup>+</sup> = 407); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.84 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.40 – 8.32 (m, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 7.0, 4.2, 1.8 Hz, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 4H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 6.54 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.32 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 152.85, 149.59, 148.83, 148.78, 146.40, 141.27, 136.00, 129.83, 128.35, 127.67, 127.49, 126.16, 124.80, 121.85, 119.61, 119.08, 118.81, 117.61, 115.66, 100.47, 30.24, 22.00.

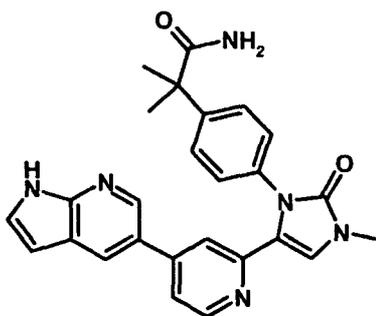
2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionsäure ("A33")



Analytische Daten "A33": LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.654 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 1.649 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 454); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.46 (s, 1H), 11.84 (bs, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).

2-(4-{3-Methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-isobutyramid ("A34")

5



10

Analytische Daten "A34": DC:  $R_f = 0.46$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$  MeOH); Smp.:

299°C; LC-MS:  $t_R = 1.549$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.544$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 453$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.84 (s, 1H), 8.44 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 7.07 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.50 (dd,  $J = 3.4, 1.8$  Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.51 (s, 6H);

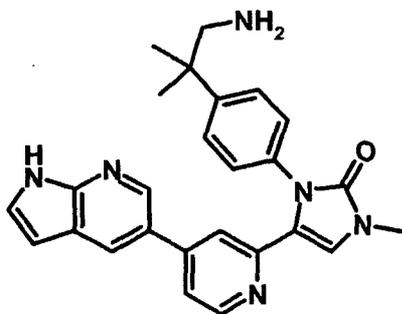
15

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  176.98, 152.39, 149.33, 148.23, 148.12, 145.67, 145.01, 140.58, 133.92, 126.98, 126.64, 125.74, 125.56, 124.32, 121.49, 119.08, 118.29, 116.76, 114.90, 99.92, 45.38, 29.74, 26.37.

20

3-[4-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A35")

25



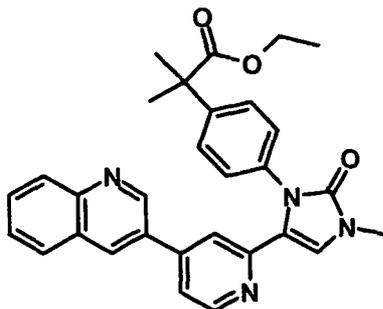
30

Analytische Daten "A35": DC:  $R_f = 0.10$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$  MeOH); Smp.:

91°C; LC-MS:  $t_R = 1.349$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.351$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 439$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.86 (s, 1H), 8.44 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 4H), 7.39 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.03 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.62 (bs, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 1.34 (s, 6H).

35

2-Methyl-2-{4-[3-methyl-2-oxo-5-(4-quinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-propionsäureethylester ("A36")



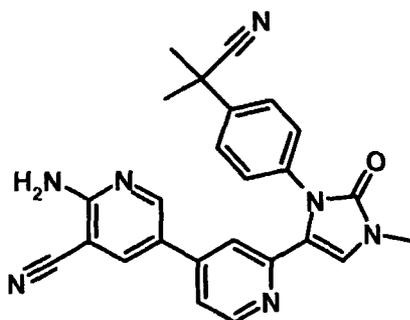
Analytische Daten "A36": DC:  $R_f = 0.15$  (Si60, EtOAc/7% MeOH); Smp.: 158°C; LC-MS:  $t_R = 2.235$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.285$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 493$ );  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.95 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.59 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.50 (dd,  $J = 5.2, 0.6$  Hz, 1H), 8.05 (t,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 3.98 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.00 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  175.05, 152.41, 149.48, 148.53, 148.00, 147.04, 143.86, 143.06, 134.30, 133.25, 129.96, 129.27, 128.22, 128.06, 126.84, 126.72, 125.48, 121.28, 118.62, 117.25, 115.34, 59.85, 45.42, 29.78, 25.84, 13.26.

15

20

6-Amino-2'-{3-[4-(cyano-dimethyl-methyl)-phenyl]-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-[3,4']bipyridinyl-5-carbonitril ("A37")

25

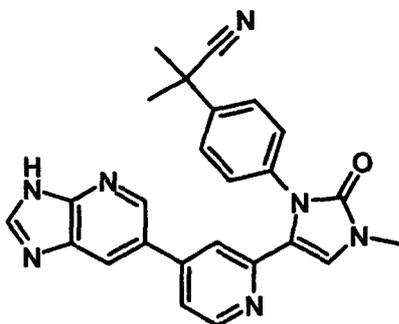


Analytische Daten "A37": DC:  $R_f = 0.10$  (Si60,  $CH_2Cl_2$ /5% MeOH/10%  $NH_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.627$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.625$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 436$ );

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 4H), 3.31 (s, 3H), 1.71 (s, 6H).

5 2-(4-{5-[4-(3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitril ("A38")

10



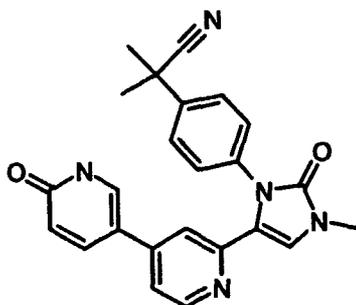
15

Analytische Daten "A38": DC: R<sub>f</sub> = 0.17 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/8% MeOH/1% NH<sub>3</sub>); LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.494 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 1.491 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 436); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.14 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.75 (s, 6H).

20

2-{4-[5-(6-Hydroxy-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-2-methyl-propionitril ("A39")

25



30

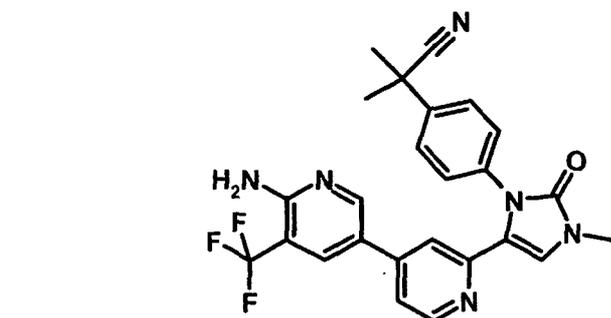
Analytische Daten "A39": LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.427 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 1.418 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 412); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.04 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.36

35

(dd,  $J = 5.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 7.19 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.71 (s, 6H).

2-{4-[5-(6-Amino-5-trifluoromethyl-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-

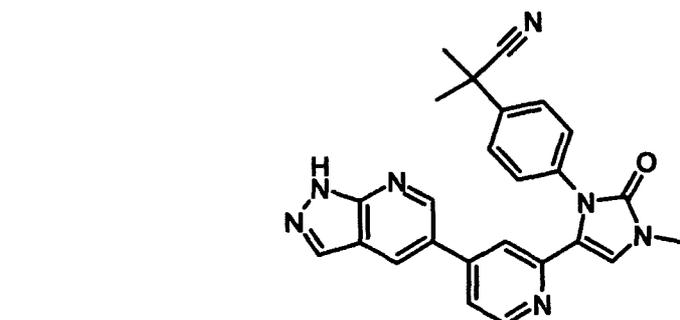
5



15 Analytische Daten "A40": DC:  $R_f = 0.33$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/6\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
Smp.: 195°C; LC-MS:  $t_R = 1.900$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.908$  min. (TIC, mit  
[ $\text{MH}$ ] $^+ = 479$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.39 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.34  
(dd,  $J = 5.3, 0.5$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.48  
20 (dd,  $J = 5.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (dd,  $J = 6.6, 2.0$  Hz, 3H), 6.82 (s,  
2H), 3.30 (s, 3H), 1.70 (s, 6H).

2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-

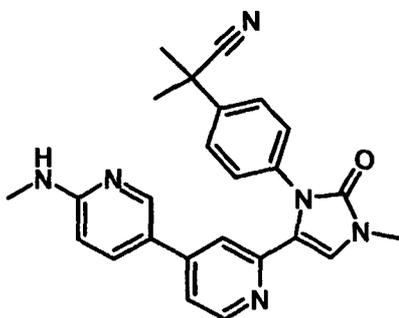
25



35 Analytische Daten "A41": DC:  $R_f = 0.23$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/6\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
Smp.: 294°C; LC-MS:  $t_R = 1.655$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.649$  min. (TIC, mit  
[ $\text{MH}$ ] $^+ = 436$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.84 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 8.55

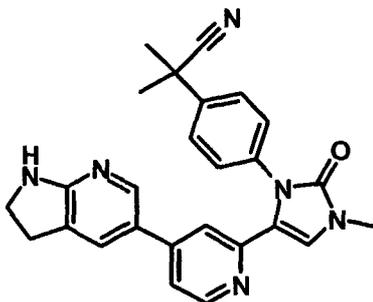
(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.59 (ddd, J = 6.9, 5.9, 1.8 Hz, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.74 (s, 6H).

5 2-Methyl-2-{4-[3-methyl-5-(6-methylamino-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-propionitril ("A42")



15 Analytische Daten "A42": DC: R<sub>f</sub> = 0.24 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/6% MeOH/1% NH<sub>3</sub>); Smp.: 191°C; LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.362 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 1.359 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 425); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.34 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.75 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 159.50, 152.79, 149.69, 148.29, 145.74, 144.97, 140.51, 135.84, 134.39, 127.91, 125.73, 124.46, 121.87, 119.65, 117.06, 115.55, 115.36, 107.94, 36.53, 30.23, 28.28, 27.75.

25 2-(4-{5-[4-(2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitril ("A43")



35

Analytische Daten "A43": DC:  $R_f = 0.12$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );

Smp.:  $247^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.388$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.386$  min. (TIC, mit

$[\text{MH}]^+ = 437$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J = 5.3$ , 1H), 7.77 (d,  $J$

= 2.2, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (ddd,  $J = 8.6$ , 5.9, 1.9, 4H),

6.98 (d,  $J = 1.0$ , 1H), 6.85 (s, 1H), 3.52 (t,  $J = 8.5$ , 2H), 3.30 (s, 3H), 2.99 (t,  $J =$

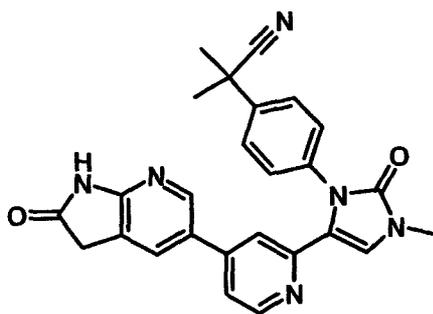
8.4, 2H), 1.74 (d,  $J = 6.5$ , 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  164.97, 152.28,

149.14, 147.92, 145.07, 144.28, 139.79, 135.39, 127.84, 127.25, 125.11,

123.95, 122.12, 121.40, 120.25, 116.77, 115.26, 114.95, 42.97, 36.04, 29.73,

27.85, 26.13.

2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A44")



Analytische Daten "A44": DC:  $R_f = 0.28$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/6\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );

Smp.:  $263^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.563$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.574$  min. (TIC, mit

$[\text{MH}]^+ = 451$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.24 (s, 1H), 8.44 (d,  $J = 5.2$ ,

1H), 8.17 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 7.74 (d,  $J = 1.8$ , 1H), 7.64 (d,  $J = 8.6$ , 2H), 7.48 (dd,

$J = 4.6$ , 2.0, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.6$ , 2H), 7.20 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.36 (s, 3H),

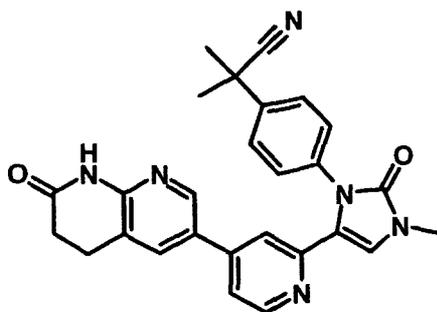
1.78 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  175.68, 159.16, 152.79, 149.81,

148.69, 144.79, 144.60, 140.23, 135.84, 129.64, 127.67, 126.58, 125.58,

124.47, 121.69, 120.95, 118.24, 116.78, 115.79, 36.49, 35.19, 30.25, 28.30.

2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-3-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A45")

5



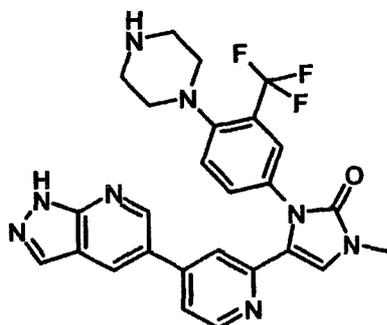
10

Analytische Daten "A45": DC:  $R_f = 0.21$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
 Smp.:  $284^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.630$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.620$  min. (TIC, mit  
 $[\text{MH}]^+ = 465$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.62 (s, 1H), 8.39 (d,  $J = 5.1$ ,  
 1H), 8.23 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$ , 2H), 7.47 (d,  $J = 5.1$ , 1H), 7.42  
 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 7.8$ , 3H), 3.31 (s, 3H), 2.93 (t,  $J = 7.4$ , 2H), 2.54 (t,  $J = 7.4$ ,  
 2H), 1.71 (s, 6H).

15

1-Methyl-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-4-[4-(1H-pyrazolo[3,4-  
 b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A46")

20



25

30

Analytische Daten "A46": DC:  $R_f = 0.10$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); LC-  
 MS:  $t_R = 1.370$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.387$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 521$ );  $^1\text{H}$   
 NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.70 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 8.46 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 8.41  
 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 8.20 (s, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 4H), 7.46 (dd,  $J = 8.3$ , 2.4, 2H),  
 3.33 (s, 3H), 2.81 (s, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  152.77, 151.81,  
 151.32, 149.64, 148.67, 147.55, 145.32, 133.68, 132.87, 132.15, 128.09,  
 126.04, 125.85, 125.41, 125.21, 124.65, 121.79, 121.53, 119.00, 117.80,  
 115.97, 114.35, 54.32, 45.82, 30.28.

35

1-Methyl-3-phenyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydroimidazol-2-on ("A47")

5



10

Analytische Daten "A47": DC:  $R_f = 0.38$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH); Smp.:

264°C; LC-MS:  $t_R = 1.632$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.610$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+$

15

= 368);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.84 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 5.2$ , 1H),

8.33 (d,  $J = 1.9$ , 1H), 8.06 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.51 (dd,  $J =$

5.2, 1.7, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 4H), 7.29 – 7.23 (m, 3H), 6.51 (dd,  $J = 3.4$ , 1.8,

1H), 3.32 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  152.38, 149.21, 148.23,

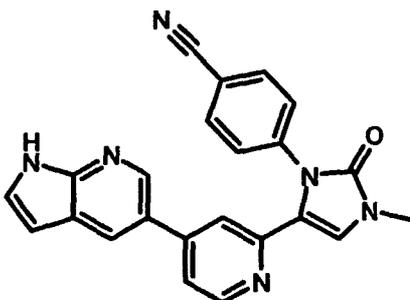
145.70, 140.61, 136.04, 128.29, 127.02, 126.97, 126.59, 125.67, 124.28,

20

121.45, 119.08, 118.21, 116.91, 114.97, 99.89, 29.74.

4-{3-Methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydroimidazol-1-yl}-benzonitril ("A48")

25



30

Analytische Daten "A48": DC:  $R_f = 0.20$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH); LC-MS:  $t_R =$

1.647 min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.644$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 393$ );  $^1\text{H NMR}$  (400

35

MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.88 (s, 1H), 8.58 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.34 – 8.31 (m, 1H),

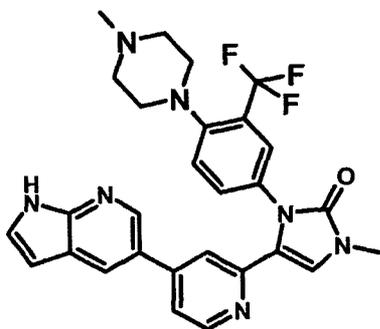
8.29 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 7.90 – 7.86 (m, 2H), 7.72 (d,  $J = 1.0$ , 1H), 7.60 – 7.55 (m,

3H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 6.54 (d,  $J = 3.4$ , 1H), 3.32 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  151.92, 148.87, 148.34, 148.15, 146.18, 140.87, 140.32, 132.00, 127.06, 126.95, 125.88, 124.24, 120.79, 119.13, 118.45, 118.08, 117.25, 116.31, 108.20, 99.92, 29.82.

5

1-Methyl-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A49")

10



15

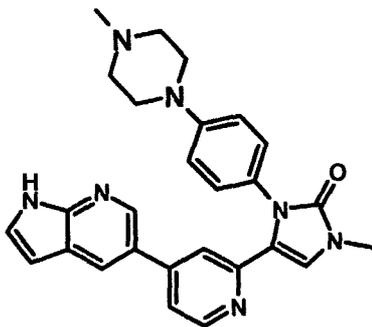
Analytische Daten "A49": DC:  $R_f = 0.19$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );

Smp.: 241°C; LC-MS:  $t_R = 1.425$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.425$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 534$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.84 (s, 1H), 8.42 – 8.37 (m, 2H), 8.08 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 7.63 – 7.52 (m, 4H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.46 (dd,  $J = 3.4, 1.8$ , 1H), 3.32 (s, 3H), 2.94 – 2.85 (m, 4H), 2.41 – 2.49 (m, 4H), 2.24 (s, 3H).

20

1-Methyl-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A50")

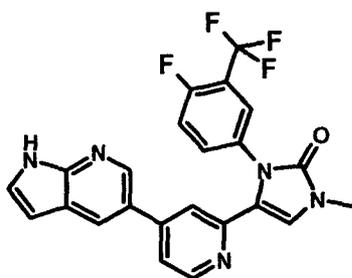
30



35

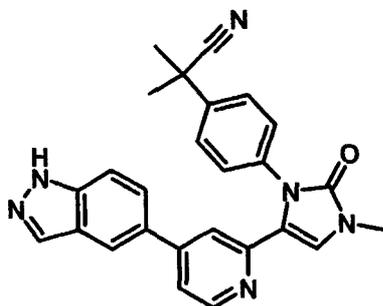
Analytische Daten "A50": DC:  $R_f = 0.15$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.316$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.303$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 466$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.82 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 8.29 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 7.88 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 7.56 – 7.53 (m, 1H), 7.50 (dd,  $J = 5.2$ , 1.7, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 7.03 (dd,  $J = 5.1$ , 4.0, 3H), 6.48 (dd,  $J = 3.4$ , 1.8, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.24 – 3.19 (m, 4H), 2.50 – 2.44 (m, 4H), 2.23 (s, 3H).

3-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A51")



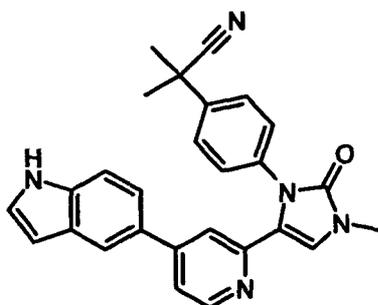
Analytische Daten "A51": DC:  $R_f = 0.55$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.982$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.981$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 454$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.88 (s, 1H), 8.59 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.30 (dd,  $J = 5.8$ , 3.7, 2H), 7.72 (dd,  $J = 14.2$ , 4.0, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 5H), 6.53 (dd,  $J = 3.4$ , 1.8, 1H), 3.33 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  162.57, 148.75, 140.82, 133.39, 133.30, 127.05, 125.82, 125.33, 118.34, 117.10, 116.92, 116.70, 115.55, 99.90, 29.80.

2-(4-{5-[4-(1H-Indazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitrile ("A52")



Analytische Daten "A52": DC:  $R_f = 0.26$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
Smp.:  $165^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.728$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.750$  min. (TIC, mit  
[MH]<sup>+</sup> = 435); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.26 (s, 1H), 8.48 – 8.43 (m,  
1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 0.8$ , 1H), 7.69 – 7.59 (m, 3H), 7.53 (dd,  $J = 5.2$ ,  
1.7, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 7.18 (d,  $J = 1.0$ , 1H), 3.36 (s, 3H),  
1.77 (s, 6H).

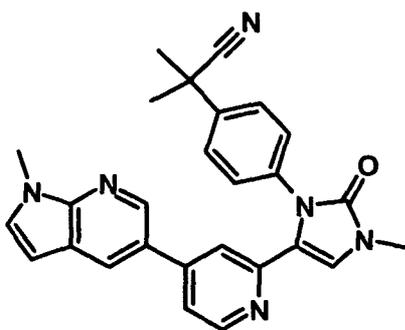
2-(4-{5-[4-(1H-Indol-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitrile ("A53")



Analytische Daten "A53": DC:  $R_f = 0.26$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
Smp.:  $238^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.871$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.898$  min. (TIC, mit  
[MH]<sup>+</sup> = 434); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.27 (s, 1H), 8.43 – 8.38 (m,  
1H), 7.68 – 7.62 (m, 3H), 7.47 – 7.33 (m, 6H), 7.08 (dd,  $J = 8.5, 1.7$ , 2H), 6.48  
(dd,  $J = 2.5, 1.6$ , 1H), 3.33 (d,  $J = 6.8$ , 3H), 1.75 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz,  
DMSO)  $\delta$  152.33, 149.21, 148.17, 147.83, 139.92, 135.88, 135.41, 127.57,  
127.38, 127.25, 126.17, 125.28, 124.04, 121.49, 119.03, 118.26, 117.85,  
116.79, 114.91, 111.45, 101.19, 36.02, 29.75, 27.79.

2-Methyl-2-(4-{3-methyl-5-[4-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitrile ("A54")

5



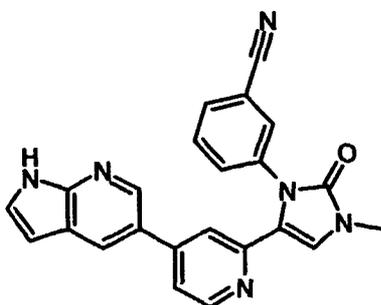
10

Analytische Daten "A54": DC:  $R_f = 0.21$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/4\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.942$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.945$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 449$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.48 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 8.37 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 8.10 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 7.70 – 7.64 (m, 3H), 7.59 (dd,  $J = 5.2$ , 1.7, 1H), 7.50 (d,  $J = 3.7$ , 1H), 7.39 (d,  $J = 8.5$ , 2H), 7.25 (d,  $J = 0.8$ , 1H), 6.57 (d,  $J = 3.4$ , 1H), 3.90 (d,  $J = 8.4$ , 3H), 3.38 (s, 3H), 1.81 (s, 6H).

15

3-{3-Methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydroimidazol-1-yl}-benzonitrile ("A55")

20



25

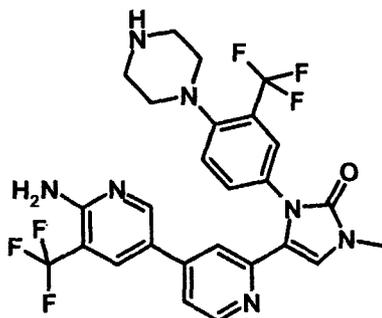
Analytische Daten "A55": DC:  $R_f = 0.47$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH); Smp.: 265°C; LC-MS:  $t_R = 1.672$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.683$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 393$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.89 (s, 1H), 8.61 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.35 (dd,  $J = 4.8$ , 1.1, 2H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.76 (d,  $J = 0.9$ , 1H), 7.68 – 7.52 (m, 5H), 6.59 (d,  $J = 3.4$ , 1H), 3.37 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  152.63, 149.27, 148.83, 148.63, 146.61, 141.33, 137.56, 132.02, 130.43, 130.32, 129.72, 127.51, 126.34, 124.73, 121.42, 119.63, 118.87, 118.20, 117.66, 116.25, 111.26, 100.44, 30.29.

35

4-(6-Amino-5-trifluoromethyl-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A56")

5

10



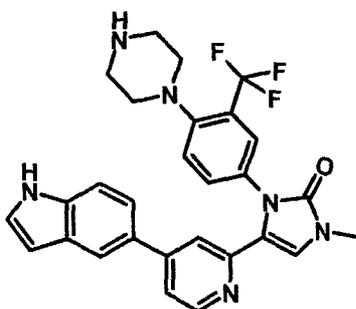
Analytische Daten "A56": DC:  $R_f = 0.17$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.519$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.515$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 564$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 8.31 (d,  $J = 5.3$ , 1H), 7.98 (d,  $J = 1.9$ , 1H), 7.53 – 7.46 (m, 4H), 7.41 (dd,  $J = 8.2, 2.5$ , 2H), 6.87 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.80 (d,  $J = 8.7$ , 8H).

15

20

4-[4-(1H-Indol-5-yl)-pyridin-2-yl]-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A57")

25



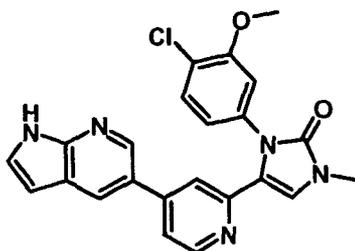
30

Analytische Daten "A57": DC:  $R_f = 0.20$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.474$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.510$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 519$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.26 (s, 1H), 8.37 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 7.67 – 7.54 (m, 3H), 7.51 – 7.38 (m, 5H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 6.46 – 6.41 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.25 (s, breit, 4H), 2.83 (s, breit, 4H).

35

3-(4-Chloro-3-methoxy-phenyl)-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A58")

5



10

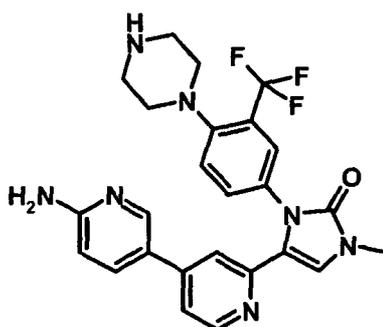
Analytische Daten "A58": DC:  $R_f = 0.18$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/ $1\%$   $\text{NH}_3$ ); Smp.:  $223^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.787$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.815$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 432$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.92 (s, 1H), 8.51 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.45 (d,  $J = 5.3$ , 1H), 8.15 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.52 (t,  $J = 4.2$ , 2H), 7.48 (d,  $J = 0.9$ , 1H), 7.15 (d,  $J = 2.3$ , 1H), 6.86 (dd,  $J = 8.4$ , 2.3, 1H), 6.55 (dd,  $J = 3.4$ , 1.8, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.36 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  153.92, 152.16, 149.12, 148.29, 148.18, 145.81, 140.70, 136.05, 128.99, 127.07, 125.70, 124.28, 121.37, 119.87, 119.12, 119.05, 118.27, 117.06, 115.07, 111.92, 99.89, 55.76, 29.75.

15

20

4-(6-Amino-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A59")

25



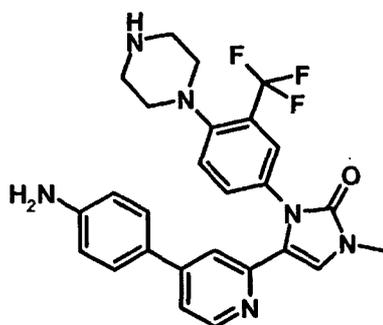
30

Analytische Daten "A59": DC:  $R_f = 0.10$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  MeOH/ $1\%$   $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.128$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.164$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 496$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.31 – 8.27 (m, 1H), 8.17 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 7.57 –

35

7.49 (m, 3H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.37 (dd,  $J = 5.3, 1.7, 1\text{H}$ ), 7.17 (d,  $J = 1.0, 1\text{H}$ ), 6.46 (d,  $J = 8.7, 1\text{H}$ ), 6.34 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.82 (d,  $J = 3.7, 8\text{H}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  160.42, 152.75, 151.39, 149.50, 148.39, 146.43, 145.21, 134.76, 132.88, 132.17, 125.78, 125.26, 124.71, 121.72, 120.06, 117.11, 115.71, 115.54, 107.75, 54.41, 45.88, 30.24.

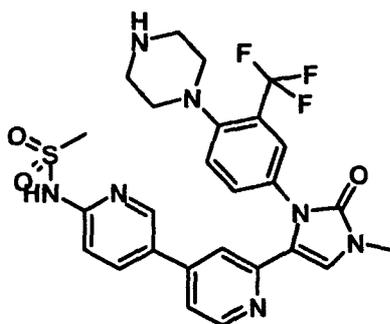
4-[4-(4-Amino-phenyl)-pyridin-2-yl]-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A60")



Analytische Daten "A60": DC:  $R_f = 0.12$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\% \text{ MeOH}/1\% \text{ NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.329$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.333$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 495$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.28 (d,  $J = 5.3, 1\text{H}$ ), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.45 (dd,  $J = 8.6, 2.4, 1\text{H}$ ), 7.39 (s, 1H), 7.31 (dd,  $J = 5.3, 1.7, 1\text{H}$ ), 7.17 (d,  $J = 8.6, 2\text{H}$ ), 7.01 (d,  $J = 1.0, 1\text{H}$ ), 6.56 (d,  $J = 8.6, 2\text{H}$ ), 5.52 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.84 (d,  $J = 4.6, 8\text{H}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  152.76, 151.47, 150.32, 149.50, 148.14, 147.33, 132.92, 132.35, 127.15, 125.95, 125.40, 124.88, 123.13, 121.89, 117.21, 115.75, 115.30, 113.80, 54.33, 45.82, 30.22.

N-{2'-[1-Methyl-2-oxo-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-[3,4']bipyridinyl-6-yl}-methanesulfonamide ("A61")

5



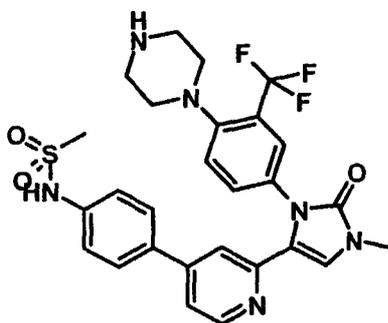
10

Analytische Daten "A61": DC:  $R_f = 0.08$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/15\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
 LC-MS:  $t_R = 1.358$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.387$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 574$ );  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.38 (d,  $J = 5.3$ , 1H), 8.31 (d,  $J = 2.3$ , 1H),  
 7.91 (dd,  $J = 8.7$ , 2.5, 1H), 7.58 (dd,  $J = 7.5$ , 5.6, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 3H),  
 7.26 (s, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.7$ , 1H), 3.31 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.98 (d,  $J = 5.3$ ,  
 4H), 2.91 (t,  $J = 8.3$ , 4H).

15

N-(4-{2-[1-Methyl-2-oxo-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-4-yl}-phenyl)-methanesulfonamide ("A62")

20



25

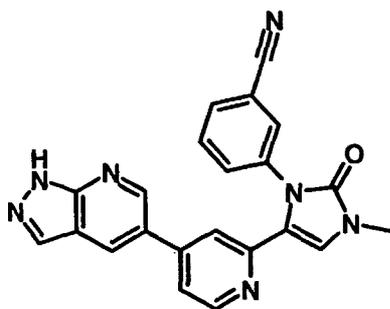
30

Analytische Daten "A62": DC:  $R_f = 0.20$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/12\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
 LC-MS:  $t_R = 1.433$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.499$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 573$ );  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.39 (dd,  $J = 5.2$ , 0.5, 1H), 7.60 – 7.54 (m,  
 2H), 7.50 – 7.41 (m, 5H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.15 (d,  $J = 0.8$ , 1H), 3.31 (s,  
 3H), 3.02 (s, 3H), 2.86 (s, breit, 4H), 2.84 (s, breit, 4H).

35

3-{3-Methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-benzonitrile ("A63")

5



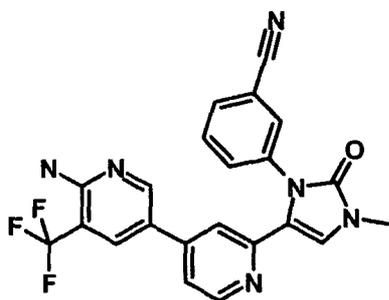
10

Analytische Daten "A63": DC:  $R_f = 0.13$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/10%  $\text{NH}_3$ );  
 LC-MS:  $t_R = 1.624$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.669$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 394$ );  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.86 (s, 1H), 8.90 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.63 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 8.34 – 8.31 (m, 1H), 8.26 (d,  $J = 1.2$ , 1H), 7.84 (d,  $J = 1.0$ , 1H),  
 7.81 – 7.78 (m, 1H), 7.76 (t,  $J = 1.6$ , 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 2H),  
 7.51 (ddd,  $J = 8.1, 2.1, 1.2$ , 1H), 3.33 (s, 3H).

15

3-[5-(6-Amino-5-trifluoromethyl-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-benzonitrile ("A64")

20



25

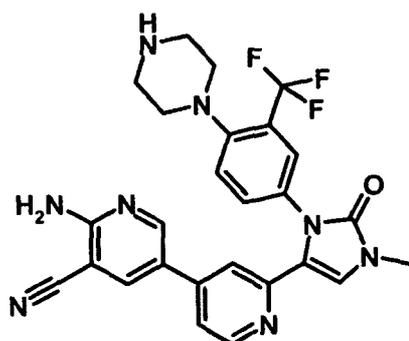
30

Analytische Daten "A64": DC:  $R_f = 0.22$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/10%  $\text{NH}_3$ );  
 LC-MS:  $t_R = 1.764$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.771$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 437$ );  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.61 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 8.26 (d,  $J = 5.3$ , 1H),  
 8.01 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 7.81 – 7.77 (m, 1H), 7.75 (t,  $J = 1.6$ , 1H), 7.60 (dd,  $J = 4.4, 3.4$ , 2H), 7.56 (d,  $J = 5.8$ , 1H), 7.49 (ddd,  $J = 4.8, 2.5, 1.1$ , 2H), 6.89 (s, 2H), 3.31 (d,  $J = 8.2$ , 3H).

35

6-Amino-2'-[1-methyl-2-oxo-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-[3,4']bipyridinyl-5-carbonitrile ("A65")

5



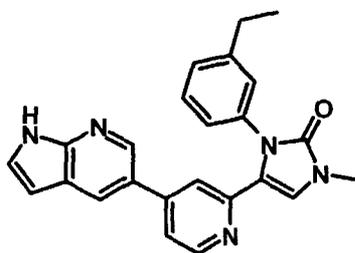
10

Analytische Daten "A65": DC:  $R_f = 0.12$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\% \text{ MeOH}/1\% \text{ NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.336$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.348$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 521$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.51 (d,  $J = 2.5$ , 1H), 8.29 (d,  $J = 5.7$ , 1H), 8.22 (d,  $J = 2.5$ , 1H), 7.45 (qt,  $J = 8.7, 4.4$ , 6H), 7.28 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.81 (s, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  159.97, 152.75, 151.45, 151.17, 149.44, 148.70, 143.34, 140.06, 132.83, 131.92, 125.55, 125.42, 124.45, 121.49, 120.52, 117.40, 116.49, 116.14, 115.91, 89.42, 54.37, 45.84, 30.26.

15

3-(3-Ethyl-phenyl)-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A66")

20



25

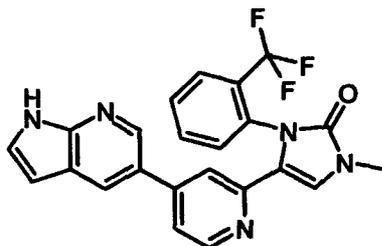
30

Analytische Daten "A66": LC-MS:  $t_R = 1.748$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.758$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 396$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.87 (s, 1H), 8.49 (dd,  $J = 5.2, 0.5$ , 1H), 8.32 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.01 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.34 (d,  $J = 7.8$ , 1H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 6.54 (d,  $J = 3.3$ , 1H), 3.37 (s, 3H), 2.67 (q,  $J = 7.5$ , 2H), 1.16 (t,  $J = 7.6$ , 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  149.79, 141.04, 128.82, 127.52, 127.06, 126.76, 126.02, 124.93, 118.56, 117.20, 115.26, 100.30, 30.21, 27.88, 15.55.

35

1-Methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A67")

5



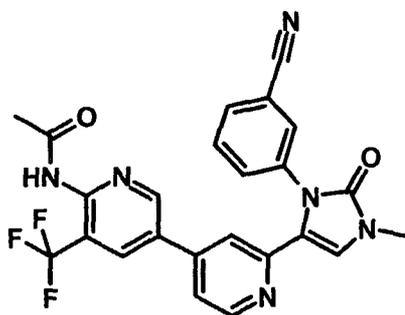
10

Analytische Daten "A67": LC-MS:  $t_R = 1.779$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.776$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 436$ );  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.90 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.26 – 8.21 (m, 2H), 7.94 (d,  $J = 7.8$ , 1H), 7.87 (t,  $J = 7.2$ , 1H), 7.82 – 7.72 (m, 2H), 7.61 (t,  $J = 6.2$ , 2H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (dd,  $J = 5.2$ , 1.6, 1H), 6.59 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 3.38 (s, 3H).

15

N-{2'-[3-(3-Cyano-phenyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-5-trifluoromethyl-[3,4']bipyridinyl-6-yl}-acetamide ("A68")

20



25

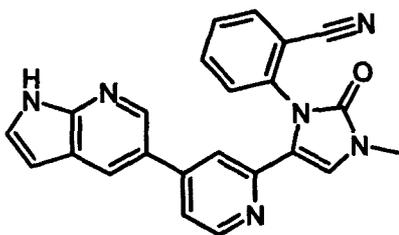
30

Analytische Daten "A68": DC:  $R_f = 0.29$  (Si60,  $CH_2Cl_2/10\%$  MeOH); LC-MS:  $t_R = 1.560$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.560$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 479$ );  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.36 (s, 1H), 9.11 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.48 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.37 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 7.86 (d,  $J = 0.8$ , 1H), 7.81 – 7.78 (m, 1H), 7.76 (t,  $J = 1.6$ , 1H), 7.67 (dd,  $J = 5.2$ , 1.7, 1H), 7.62 (d,  $J = 2.8$ , 1H), 7.59 (d,  $J = 8.0$ , 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

35

2-{3-Methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydroimidazol-1-yl}-benzonitrile ("A69")

5



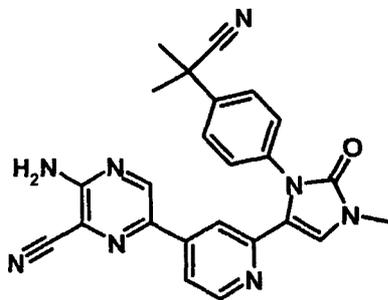
10

Analytische Daten "A69": LC-MS:  $t_R = 1.652$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.649$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 393$ );  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.84 (s, 1H), 8.58 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 8.31 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 8.18 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 7.95 (dd,  $J = 7.7$ , 1.2, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.58 (dt,  $J = 5.8$ , 5.3, 2H), 7.49 (dd,  $J = 5.2$ , 1.6, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.0$ , 1H), 6.54 (dd,  $J = 3.3$ , 1.7, 1H), 3.35 (s, 3H).

15

3-Amino-6-(2-{3-[4-(cyano-dimethyl-methyl)-phenyl]-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl}-pyridin-4-yl)-pyrazine-2-carbonitrile ("A70")

20



25

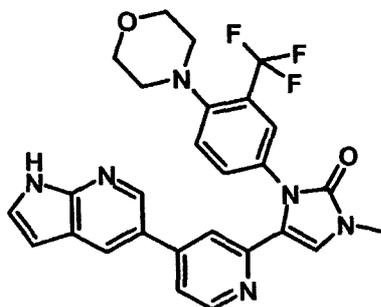
Analytische Daten "A70": DC:  $R_f = 0.24$  (Si60,  $CH_2Cl_2/5\%$  MeOH/10%  $NH_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.739$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.742$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 437$ );  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.75 (s, 1H), 8.42 – 8.36 (m, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.65 (dd,  $J = 5.2$ , 1.6, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.71 (s, 6H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  156.51, 152.83, 149.80, 148.94, 145.37, 142.46, 139.96, 137.48, 135.85, 127.46, 125.43, 124.45, 121.65, 116.73, 115.86, 115.54, 115.42, 110.70, 36.41, 30.24, 28.27.

35

1-Methyl-3-(4-morpholin-4-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A71")

5

10



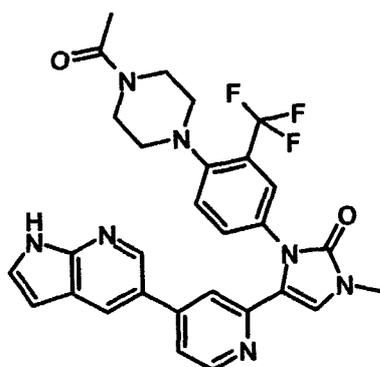
Analytische Daten "A71": DC:  $R_f = 0.29$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.891$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.886$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 521$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.83 (s, 1H), 8.39 – 8.37 (m, 2H), 8.12 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 7.63 (d,  $J = 8.6$ , 1H), 7.60 (d,  $J = 2.4$ , 1H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.35 (d,  $J = 0.8$ , 1H), 6.48 (dd,  $J = 3.4, 1.8$ , 1H), 3.76 – 3.68 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.91 – 2.85 (m, 4H).

20

3-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A72")

25

30

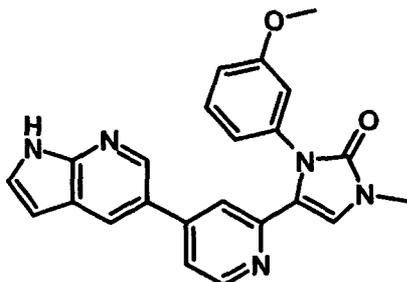


Analytische Daten "A72": DC:  $R_f = 0.19$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.772$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.766$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 562$ ).

35

3-(3-Methoxy-phenyl)-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A73")

5



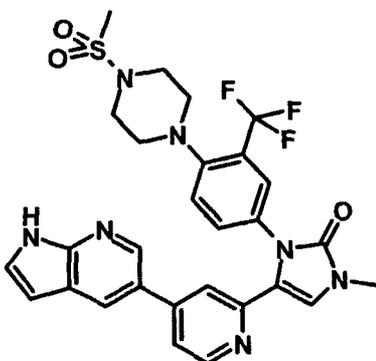
10

Analytische Daten "A73": DC:  $R_f = 0.16$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/ $10\%$   $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.609$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.607$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 398$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.82 (s, 1H), 8.42 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 8.33 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.05 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (t,  $J = 8.1$ , 1H), 7.25 (d,  $J = 1.0$ , 1H), 7.02 – 6.98 (m, 1H), 6.88 (t,  $J = 2.2$ , 1H), 6.82 – 6.77 (m, 1H), 6.50 (dd,  $J = 3.4$ , 1.8, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.31 (s, 3H).

15

3-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A74")

20



25

Analytische Daten "A74": DC:  $R_f = 0.17$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/ $1\%$   $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.886$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.884$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 598$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.85 (s, 1H), 8.39 – 8.36 (m, 2H), 8.15 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 7.69 (d,  $J = 8.6$ , 1H), 7.60 (d,  $J = 2.4$ , 1H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.48 (dd,  $J = 3.3$ , 1.6, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.27 – 3.24 (m, 4H), 3.02 – 2.98 (m, 4H), 2.96 (s, 3H).

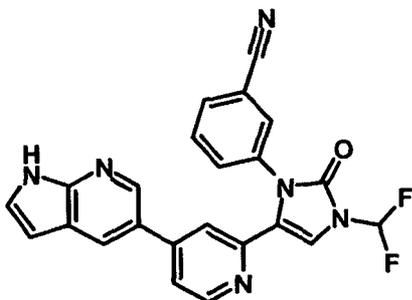
30

35

3-{3-Difluoromethyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-benzonitrile ("A75")

5

10

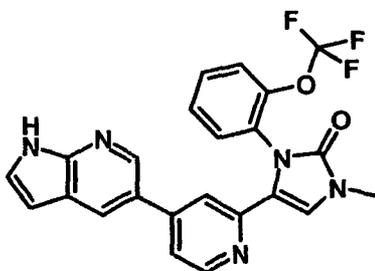


Analytische Daten "A75": DC:  $R_f = 0.32$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/10%  $\text{NH}_3$ );  
LC-MS:  $t_R = 1.971$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.967$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 429$ ).

15

1-Methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-(2-trifluoromethoxyphenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A76")

20



25

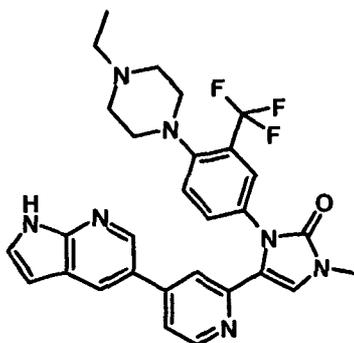
Analytische Daten "A76": LC-MS:  $t_R = 1.823$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.822$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 452$ );  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.82 (s, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 4H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.46 – 7.43 (m, 1H), 6.53 (dd,  $J = 3.4, 1.8$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H).

30

3-[4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A77")

35

5



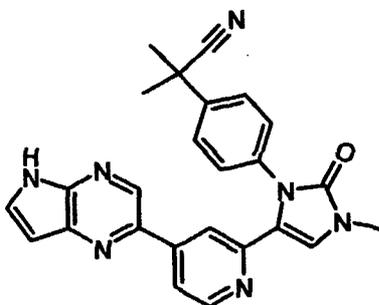
10

Analytische Daten "A77": DC:  $R_f = 0.33$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\% \text{ MeOH}/1\% \text{ NH}_3$ );  
 LC-MS:  $t_R = 1.505$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.499$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 548$ );  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.93 (s, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.43  
 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 5.5, 3.0$  Hz, 2H),  
 7.62 – 7.51 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 6.53 (dd,  $J = 3.4, 1.8$  Hz, 1H), 3.57 – 3.37  
 (m, breit, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.07 (s, breit, 4H), 2.81 (m, breit, 2H), 1.18 (t,  $J =$   
 7.0 Hz, 3H).

15

2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)-pyridin-2-yl]-  
 2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitrile ("A78")

20



25

30

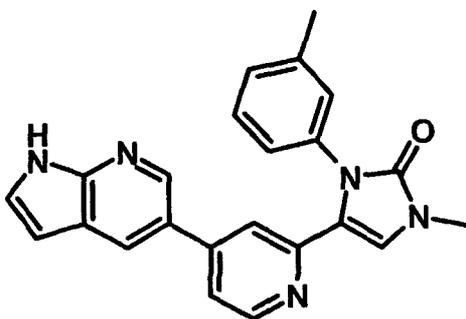
Analytische Daten "A78": LC-MS:  $t_R = 1.690$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.687$   
 min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 436$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.23 (s, 1H),  
 8.57 (s, 1H), 8.46 (dd,  $J = 5.2, 0.6$  Hz, 1H), 7.98 – 7.94 (m, 1H), 7.86 (dd,  $J =$   
 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.47 (s, 1H),  
 7.34 – 7.29 (m, 2H), 6.67 (dd,  $J = 3.6, 1.7$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.71 (s, 7H);  
 $^{13}\text{C NMR}$  (DEPT, 75 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  148.68, 133.60, 131.84, 126.56, 124.43,  
 117.03, 115.64, 114.62, 99.69, 29.15, 27.24.

35

1-Methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-m-tolyl-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A79")

5

10



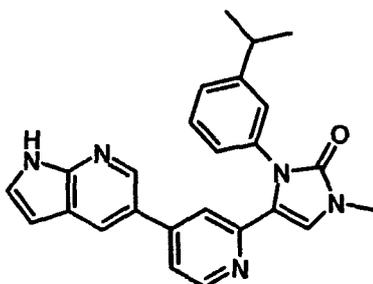
Analytische Daten "A79": LC-MS:  $t_R = 1.663$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.658$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 382$ );  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.84 (s, 1H), 8.42 (dd,  $J = 5.2, 0.6$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J = 3.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J = 5.2, 1.7$  Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 7.01 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

20

3-(3-Isopropyl-phenyl)-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A80")

25

30

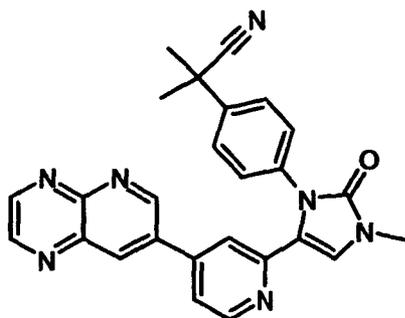


Analytische Daten "A80": LC-MS:  $t_R = 1.847$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.844$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 410$ );  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.85 (s, 1H), 8.45 (dd,  $J = 5.2, 0.6$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.43 – 7.29 (m, 3H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 7.02 (d,  $J =$

35

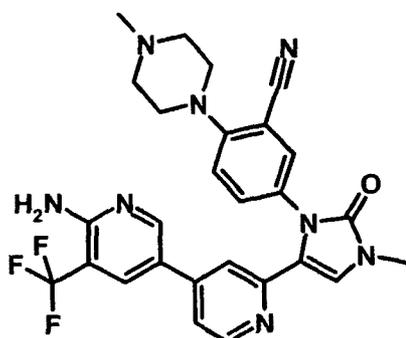
1.0 Hz, 1H), 6.48 (dd,  $J = 3.4, 1.2$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.88 (dq,  $J = 13.7, 6.9$  Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H).

2-Methyl-2-{4-[3-methyl-2-oxo-5-(4-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-yl-pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-propionitrile ("A81")



Analytische Daten "A81": LC-MS:  $t_R = 1.652$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.652$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 448$ );  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.32 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 9.17 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 9.13 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.71 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.55 – 8.48 (m, 1H), 7.79 (dd,  $J = 5.2, 1.7$  Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.57 – 7.54 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.74 (s, 6H).

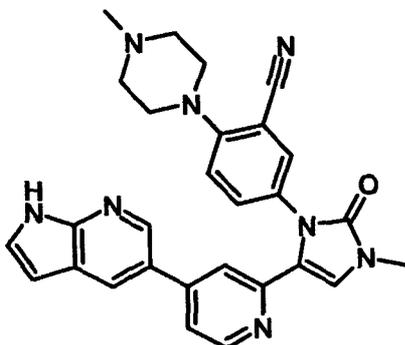
5-[5-(6-Amino-5-trifluoromethyl-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzonitrile ("A82")



Analytische Daten "A82": DC:  $R_f = 0.18$  (Si60,  $CH_2Cl_2/8\%$  MeOH/ $1\%$   $NH_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.400$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.388$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 535$ );  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.32 – 8.29 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m,

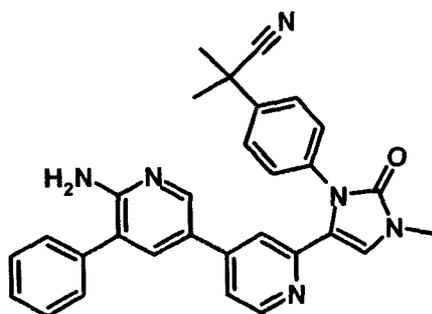
2H), 7.37 (dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.21 – 3.15 (m, 4H), 2.57 – 2.52 (m, 4H), 2.27 (s, 3H).

5 5-{3-Methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydroimidazol-1-yl}-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzonitrile ("A83")



15 Analytische Daten "A83": DC:  $R_f = 0.16$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.365$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.351$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 491$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.88 (s, 1H), 8.49 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 4H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.19 (dd,  $J = 11.0, 5.6$  Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J = 3.4, 1.8$  Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.21 (s, 4H), 2.59 (s, breit, 4H), 2.34 – 2.27 (s, 3H).

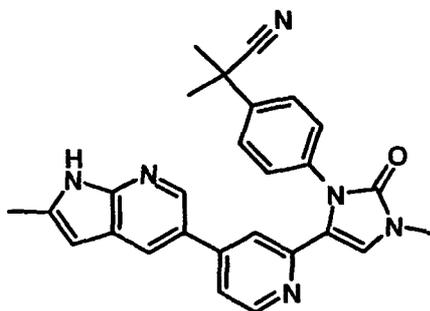
25 2-{4-[5-(6-Amino-5-phenyl-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydroimidazol-1-yl]-phenyl}-2-methyl-propionitrile ("A84")



35 Analytische Daten "A84": DC:  $R_f = 0.21$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$  EtOH); LC-MS:  $t_R = 1.611$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.606$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 487$ );  $^1\text{H}$  NMR (400

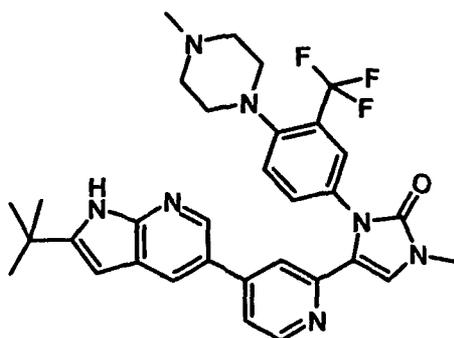
MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.39 (m, 11H), 7.32 – 7.24 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 1.63 (s, 6H).

2-Methyl-2-(4-{3-methyl-5-[4-(2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitrile ("A85")



Analytische Daten "A85": DC: R<sub>f</sub> = 0.35 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/10% EtOH); LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.795 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 1.791 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 449); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.67 (s, 1H), 8.42 – 8.38 (m, 1H), 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.15 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 1.9, 1.1 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.74 (s, 6H).

4-[4-(2-tert.-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1-methyl-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A86")



Analytische Daten "A86": DC: R<sub>f</sub> = 0.34 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/10% MeOH/1% NH<sub>3</sub>); LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.762 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 1.755 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 590);

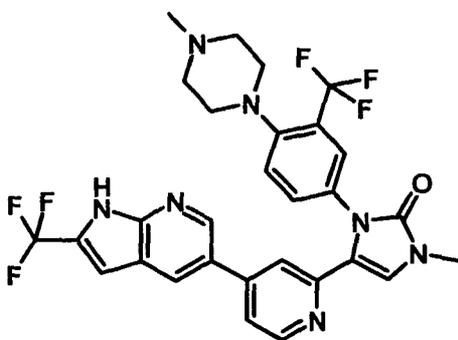
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.72 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.29 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 3H), 7.19 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 6.14 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.90 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 2.47 (s, breit, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

5

1-Methyl-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-[4-(2-trifluoromethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A87")

10

15



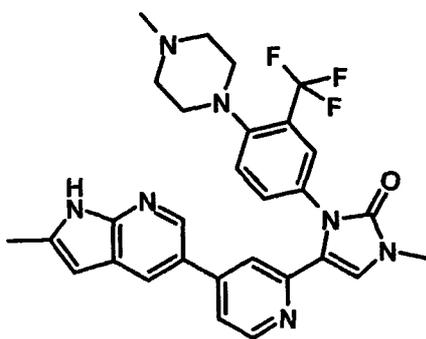
Analytische Daten "A87": DC:  $R_f = 0.27$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.673$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.668$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 602$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.42 (dd,  $J = 5.2, 0.5$  Hz, 1H), 8.35 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.89 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 2.48 (s, breit, 4H), 2.25 (s, 3H).

25

1-Methyl-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-[4-(2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A88")

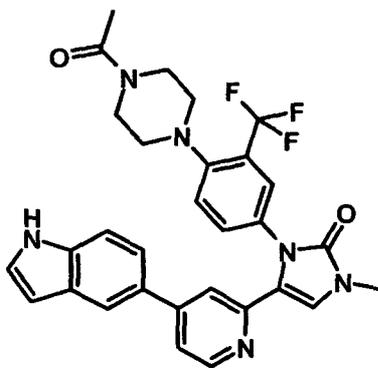
30

35



Analytische Daten "A88": DC:  $R_f = 0.10$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.509$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.503$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 548$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.70 (s, 1H), 8.39 – 8.30 (m, 1H), 8.28 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.46 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.17 (dd,  $J = 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.96 (s, breit, 4H), 2.67 (s, breit, 4H), 2.42 (s, 6H).

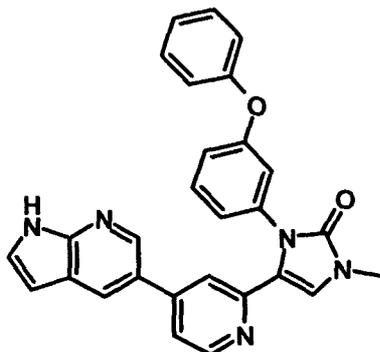
3-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-[4-(1H-indol-5-yl)-pyridin-2-yl]-1-methyl-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A89")



Analytische Daten "A89": DC:  $R_f = 0.38$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.873$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.889$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 541$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.25 (s, breit, 1H), 8.36 (d,  $J = 5.3$ , 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 2.1$ , 2H), 7.51 – 7.45 (m, 3H), 7.42 (s, 2H), 7.25 (d,  $J = 1.6$ , 2H), 6.47 – 6.42 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.95 – 2.79 (m, 4H), 2.04 (s, 3H).

1-Methyl-3-(3-phenoxy-phenyl)-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A90")

5



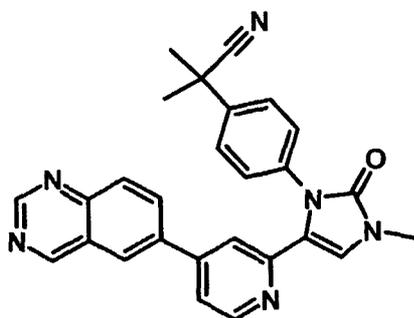
10

Analytische Daten "A90": DC:  $R_f = 0.35$  (Si60, EtOH/EtOAc 1:1); LC-MS:  $t_R = 1.955$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.955$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 460$ );  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.88 (s, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.8, 4.0, 2H$ ), 8.20 (d,  $J = 2.0, 1H$ ), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.47 (dd,  $J = 18.3, 10.2, 2H$ ), 7.38 (d,  $J = 0.9, 1H$ ), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.12 – 7.01 (m, 3H), 6.89 (dd,  $J = 8.6, 0.9, 2H$ ), 6.79 (t,  $J = 2.1, 1H$ ), 6.53 (dd,  $J = 3.4, 1.8, 1H$ ), 3.30 (s, 3H).

15

2-Methyl-2-{4-[3-methyl-2-oxo-5-(4-quinazolin-6-yl-pyridin-2-yl)-2,3-dihydroimidazol-1-yl]-phenyl}-propionitrile ("A91")

20



25

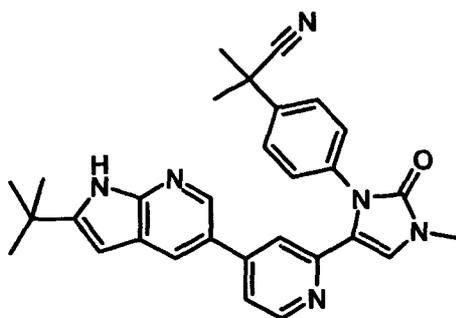
Analytische Daten "A91": DC:  $R_f = 0.60$  (Si60,  $CH_2Cl_2/15\% NH_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.763$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.749$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 447$ );  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.64 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.08 (s, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.6, 3H$ ), 7.49 (s, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.6, 2H$ ), 3.33 (s, 3H), 1.71 (s, 6H).

30

2-(4-{5-[4-(2-tert-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydroimidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitrile ("A92")

35

5



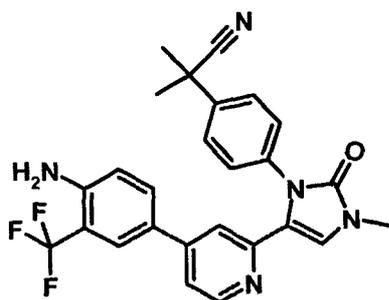
10

Analytische Daten "A92": LC-MS:  $t_R = 2.161$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.172$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 491$ );  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.71 (s, 1H), 8.43 (d,  $J = 5.7$ , 1H), 8.12 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 7.85 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.49 (dd,  $J = 5.2$ , 1.7, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.09 (d,  $J = 0.9$ , 1H), 6.18 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 3.32 (s, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.36 (s, 9H).

15

2-(4-{5-[4-(4-Amino-3-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitrile ("A93")

20



25

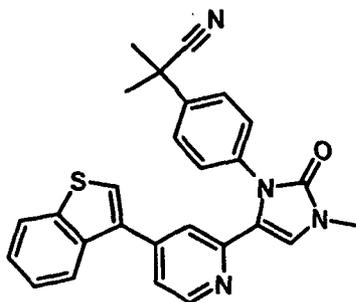
Analytische Daten "A93": DC:  $R_f = 0.24$  (Si60,  $CH_2Cl_2/5\%$  MeOH/10%  $NH_3$ ); LC-MS:  $t_R = 2.000$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.994$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 478$ );  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.35 (d,  $J = 5.3$ , 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.50 (d,  $J = 1.9$ , 1H), 7.39 (dd,  $J = 7.7$ , 6.0, 3H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.7$ , 1H), 5.99 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.72 (s, 6H).

30

2-(4-{5-[4-(4-Amino-3-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitrile ("A94")

35

5



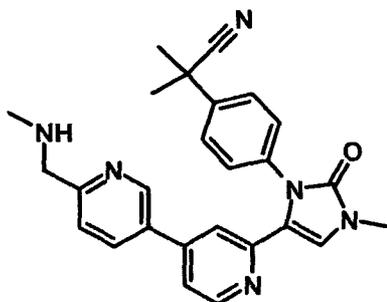
10

Analytische Daten "A94": DC:  $R_f = 0.58$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\% \text{ MeOH}/10\% \text{ NH}_3$ );  
 LC-MS:  $t_R = 2.338$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.362$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 451$ );  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.51 (dd,  $J = 5.1, 0.7$ , 1H), 8.12 – 8.05 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 3H), 7.49 – 7.39 (m, 4H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.15 (d,  $J = 0.7$ , 1H), 3.32 (s, 3H), 1.65 (s, 6H).

15

2-Methyl-2-{4-[3-methyl-5-(6-methylaminomethyl-[3,4']bipyridin-2'-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-propionitrile ("A95")

20



25

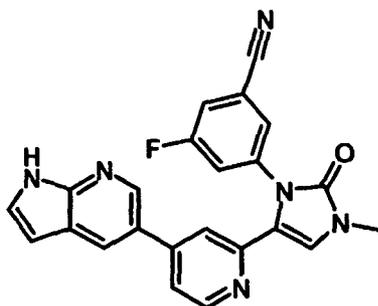
Analytische Daten "A95": LC-MS:  $t_R = 1.284$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.285$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 439$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J = 1.9$ , 1H), 8.45 (d,  $J = 5.3$ , 1H), 7.85 (dd,  $J = 8.1, 2.4$ , 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 3H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.19 - 7.23 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.73 (s, 6H).

30

3-Fluoro-5-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-benzonitrile ("A96")

35

5



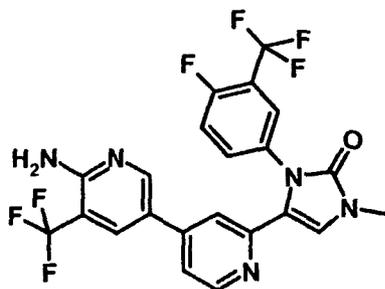
10

Analytische Daten "A96": DC:  $R_f = 0.15$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.710$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.765$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 411$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.84 (s, 1H), 8.64 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.38 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 8.31 (d,  $J = 5.3$ , 1H), 7.88 – 7.80 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.57 (dd,  $J = 5.3$ , 1.8, 2H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 6.57 (dd,  $J = 3.4$ , 1.8, 1H), 3.35 – 3.28 (m, 3H).

15

4-(6-Amino-5-trifluoromethyl-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-1-methyl-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A97")

20



25

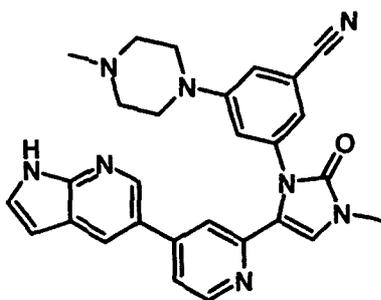
30

Analytische Daten "A97": DC:  $R_f = 0.37$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 2.075$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.072$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 498$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 8.30 – 8.27 (m, 1H), 7.98 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 7.66 (d,  $J = 7.2$ , 1H), 7.61 – 7.48 (m, 5H), 6.86 (s, 2H), 3.29 (s, 3H).

35

3-{3-Methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydroimidazol-1-yl}-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzotrile ("A98")

5



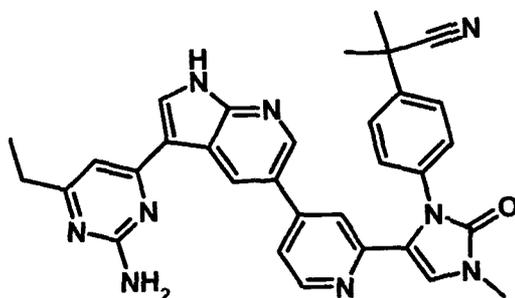
10

Analytische Daten "A98": DC:  $R_f = 0.36$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.382$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.376$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 491$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.86 (s, 1H), 8.49 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.40 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.50 (d,  $J = 1.7$ , 2H), 7.37 (dd,  $J = 2.3$ , 1.3, 1H), 7.09 (dt,  $J = 2.9$ , 1.7, 2H), 6.54 (dd,  $J = 3.4$ , 1.8, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20 – 3.13 (m, 4H), 2.38 – 2.31 (m, 4H), 2.16 (s, 3H).

15

2-[4-(5-{4-[3-(2-Amino-6-ethyl-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-pyridin-2-yl}-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-phenyl]-2-methylpropionitrile ("A99")

20



25

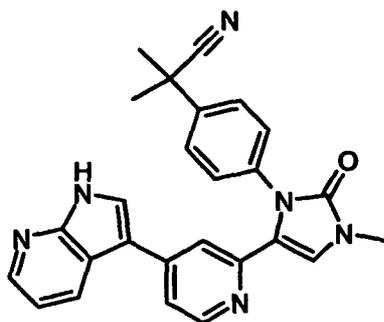
30

Analytische Daten "A99": LC-MS:  $t_R = 1.413$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.418$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 556$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.35 (s, 1H), 9.13 (d,  $J = 2.3$ , 1H), 8.44 (d,  $J = 5.1$ , 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 7.62 (dd,  $J = 5.2$ , 1.7, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.56 – 2.51 (q,  $J = 7.6$ , 2H), 1.66 (s, 6H), 1.23 (t,  $J = 7.6$ , 3H).

35

2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitrile ("A100")

5



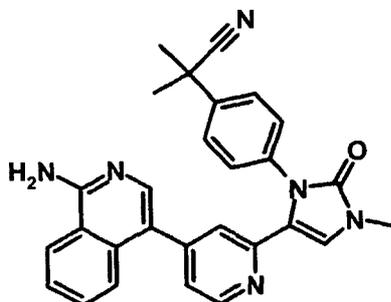
10

Analytische Daten "A100": LC-MS:  $t_R = 1.475$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.469$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 435$ );  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.38 – 8.34 (m, 1H), 8.27 (dd,  $J = 4.6, 1.5, 1H$ ), 7.96 (s, 1H), 7.68 (dd,  $J = 8.0, 1.5, 1H$ ), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.51 (dd,  $J = 5.3, 1.7, 1H$ ), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 7.21 (d,  $J = 0.9, 1H$ ), 7.10 (dd,  $J = 8.0, 4.7, 1H$ ), 3.31 (s, 3H), 1.64 (s, 6H).

15

2-(4-{5-[4-(1-Amino-isoquinolin-4-yl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitrile ("A101")

20



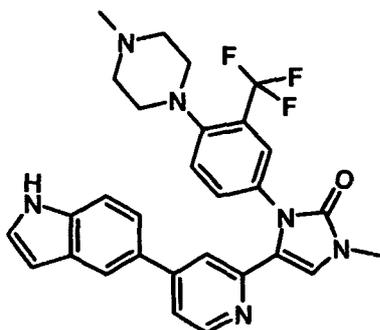
25

Analytische Daten "A101": LC-MS:  $t_R = 1.431$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.428$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 461$ );  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.46 (d,  $J = 5.0, 1H$ ), 8.26 (d,  $J = 8.3, 1H$ ), 7.65 – 7.51 (m, 6H), 7.40 (s, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.24 (dd,  $J = 5.0, 1.6, 1H$ ), 7.08 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.30 (s, 4H), 1.65 (s, 6H).

30

35

4-[4-(1H-Indol-5-yl)-pyridin-2-yl]-1-methyl-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A102")

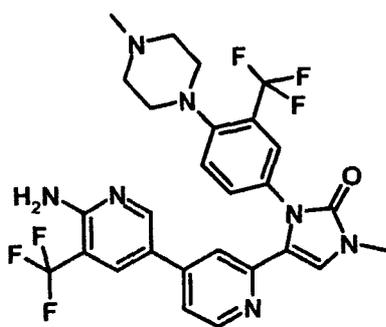


Analytische Daten "A102": DC:  $R_f = 0.42$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
 LC-MS:  $t_R = 1.472$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.467$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 533$ );  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.29 (s, 1H), 8.37 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 7.67 (d,  $J = 1.1$ , 1H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 3H), 7.43 (dd,  $J = 5.4$ , 2.7, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.46 – 6.42 (m, 1H), 3.32 (s, 4H), 2.94 (t,  $J = 4.6$ , 4H), 2.65 – 2.54 (m, 3H), 2.32 (s, 4H), 2.28 – 2.25 (m, 1H), 2.21 (d,  $J = 1.8$ , 2H).

15

20

4-(6-Amino-5-trifluoromethyl-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-1-methyl-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A103")

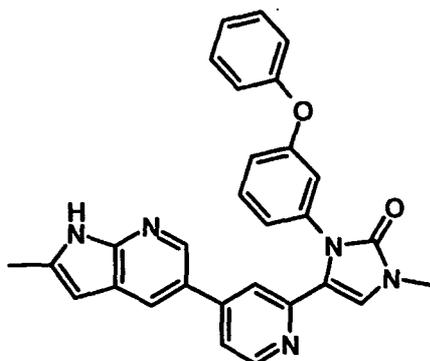


Analytische Daten "A103": DC:  $R_f = 0.21$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  MeOH/1%  $\text{NH}_3$ );  
 LC-MS:  $t_R = 1.494$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.492$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 578$ ).

35

1-Methyl-4-[4-(2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-(3-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A104")

5



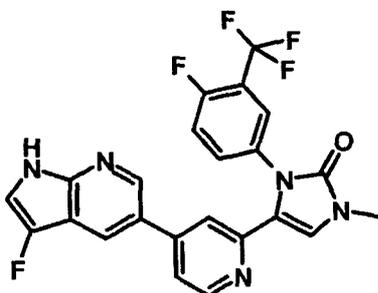
10

Analytische Daten "A104": LC-MS:  $t_R = 1.956$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.956$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 474$ );  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.69 (s, 1H), 8.43 (d,  $J = 5.1$ , 1H), 8.30 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.01 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 7.57 (dd,  $J = 5.2$ , 1.7, 1H), 7.48 (t,  $J = 8.1$ , 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d,  $J = 1.0$ , 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.06 (dddd,  $J = 15.5$ , 8.3, 2.1, 0.8, 3H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 6.76 (t,  $J = 2.2$ , 1H), 6.25 – 6.20 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

15

4-[4-(3-Fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A105")

20



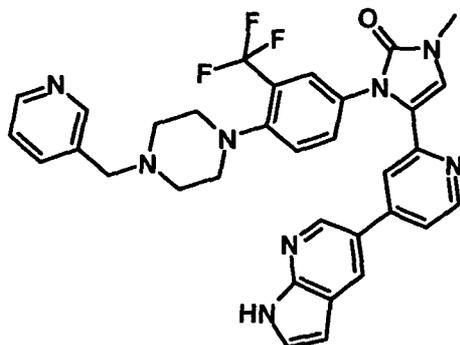
25

Analytische Daten "A105": DC:  $R_f = 0.15$  (Si60,  $CH_2Cl_2/8\%$  MeOH/ $1\%$   $NH_3$ ); Smp.: 268 °C; LC-MS:  $t_R = 2.051$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.074$  min. (TIC, mit  $[MH]^+ = 472$ );  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.71 (s, 1H), 8.66 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.36 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 8.32 (d,  $J = 5.3$ , 1H), 7.79 (d,  $J = 0.9$ , 1H), 7.69 (d,  $J = 6.9$ , 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (dd,  $J = 5.2$ , 1.7, 1H), 7.57 – 7.54 (m, 3H), 3.34 (s, 3H).

35

1-Methyl-3-[4-(4-pyridin-3-ylmethyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one  
("A106")

5



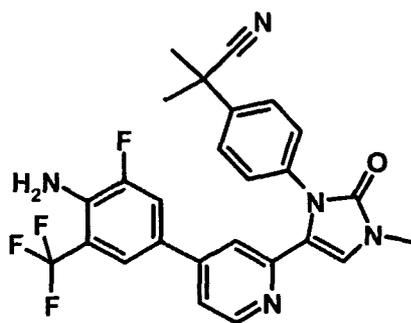
10

Analytische Daten "A106": DC:  $R_f = 0.28$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\% \text{ MeOH}/1\% \text{ NH}_3$ );  
LC-MS:  $t_R = 1.477$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.473$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 611$ );  
 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.83 (s, 1H), 8.54 (t,  $J = 3.1$ , 1H), 8.49 (dd,  $J = 4.8, 1.6$ , 1H), 8.39 (t,  $J = 4.1$ , 2H), 8.10 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 7.76 (dt,  $J = 7.8, 1.8$ , 1H), 7.62 (d,  $J = 8.6$ , 1H), 7.58 (d,  $J = 2.5$ , 1H), 7.55 (dd,  $J = 5.5, 2.4$ , 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.39 (dd,  $J = 7.7, 4.8$ , 1H), 7.34 (d,  $J = 0.9$ , 1H), 6.47 (d,  $J = 3.4$ , 1H), 3.59 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.93 – 2.90 (m, 4H), 2.54 (s, breit, 4H).

20

2-(4-{5-[4-(4-Amino-3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitrile ("A107")

25



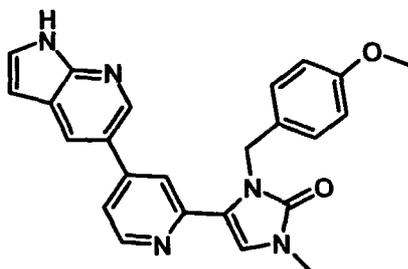
30

Analytische Daten "A107": LC-MS:  $t_R = 2.117$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.117$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 496$ );  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.34 (d,  $J = 5.2$ ,

35

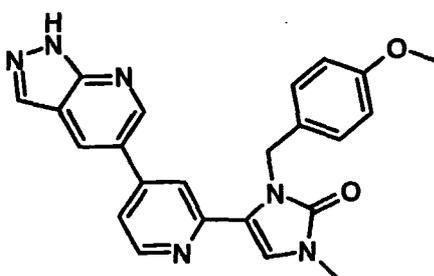
1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.51 – 7.40 (m, 5H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.20 (d,  $J = 1.0$ , 1H), 6.06 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.70 (s, 6H).

3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-  
5 1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A108")



Analytische Daten "A108": DC:  $R_f = 0.33$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\% \text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.933$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.978$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 412$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.86 (s, 1H), 8.68 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.56 (d,  $J = 5.3$ , 1H), 8.40 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 7.92 (d,  $J = 0.9$ , 1H), 7.60 (dd,  $J = 5.3, 1.7$ , 1H), 7.57 – 7.55 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.7$ , 2H), 6.82 – 6.75 (m, 2H), 6.54 (dd,  $J = 3.4, 1.8$ , 1H), 5.42 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.28 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  157.62, 153.14, 149.54, 148.66, 148.32, 146.20, 140.98, 130.46, 127.92, 126.96, 125.97, 124.22, 120.55, 119.13, 118.19, 116.30, 114.11, 113.09, 99.96, 54.42, 43.87, 29.63.

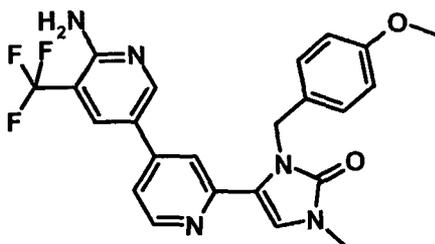
3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-4-[4-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-  
25 1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A109")



Analytische Daten "A109": DC:  $R_f = 0.15$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\% \text{MeOH}/10\% \text{NH}_3$ );  
35 LC-MS:  $t_R = 1.682$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.704$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 413$ );

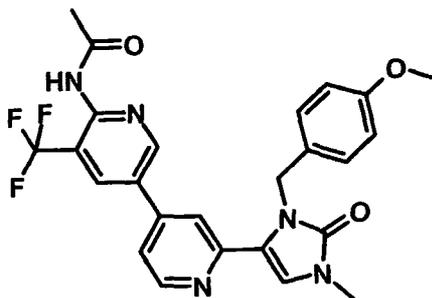
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.84 (s, 1H), 8.99 (d, *J* = 2.2, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.0, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.3, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.2, 1H), 7.97 (d, *J* = 0.9, 1H), 7.62 (dd, *J* = 5.3, 1.7, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.7, 2H), 6.84 – 6.73 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.29 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 158.12, 153.64, 151.80, 150.14, 149.24, 147.88, 145.63, 133.94, 130.95, 128.43, 126.04, 120.94, 118.80, 117.06, 114.78, 114.45, 113.58, 54.91, 44.40, 30.13.

4-(6-Amino-5-trifluoromethyl-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-3-(4-methoxy-benzyl)-1-methyl-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A110")



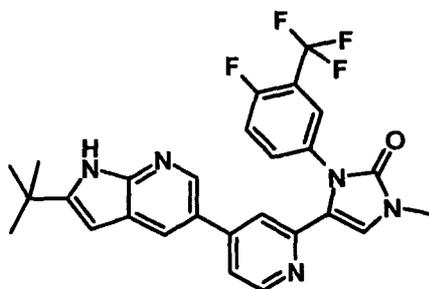
Analytische Daten "A110": LC-MS: *t<sub>R</sub>* = 1.973 min (UV = 220 nm), *t<sub>R</sub>* = 2.027 min. (TIC, mit [MH]<sup>+</sup> = 456); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.71 (d, *J* = 2.0, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.4, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.0, 1H), 7.83 (d, *J* = 0.9, 1H), 7.53 (dd, *J* = 5.3, 1.7, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.7, 2H), 6.84 (s, 2H), 6.78 (d, *J* = 2.1, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.0, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.27 (s, 3H).

N-{2'-[3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-5-trifluoromethyl-[3,4']bipyridinyl-6-yl}-acetamide ("A111")



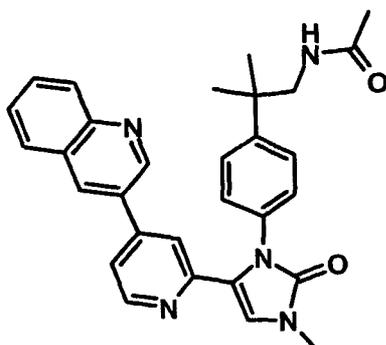
Analytische Daten "A111": DC:  $R_f = 0.26$  (Si60, EtOAc/10% MeOH/5%  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.795$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.799$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 498$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.35 (s, 1H), 9.18 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 8.63 (d,  $J = 5.3$ , 1H), 8.60 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.03 (d,  $J = 0.8$ , 1H), 7.69 (dd,  $J = 5.3, 1.7$ , 1H), 7.56 (s, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.7$ , 2H), 6.80 – 6.75 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

4-[4-(2-tert-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-[3-(1,1-difluoroethyl)-4-fluoro-phenyl]-1-methyl-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A112")



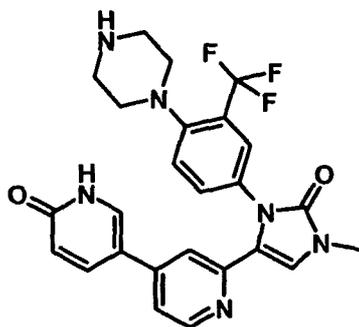
Analytische Daten "A112": DC:  $R_f = 0.35$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /5% EtO); LC-MS:  $t_R = 2.378$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.363$  min. (TIC, mit  $[\text{MH}]^+ = 510$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.75 (s, 1H), 8.48 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.54 (ddd,  $J = 7.0, 5.9, 1.5$  Hz, 4H), 6.20 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

N-(2-Methyl-2-{4-[3-methyl-2-oxo-5-(4-quinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-2,3-dihydroimidazol-1-yl]-phenyl}-propyl)-acetamid ("A113")



2'-[1-Methyl-2-oxo-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-1H-[3,4']bipyridinyl-6-on ("A114")

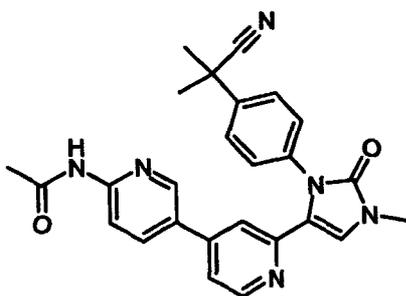
5



10

N-(2'-{3-[4-(Cyano-dimethyl-methyl)-phenyl]-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl}-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-acetamid ("A115")

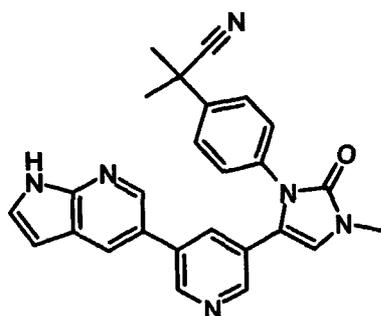
15



20

2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A116")

25

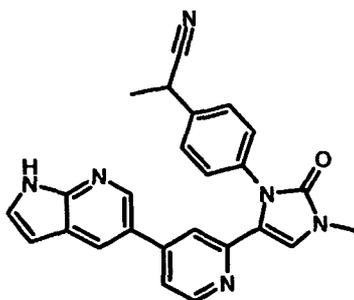


30

2-(4-{3-Methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A117")

35

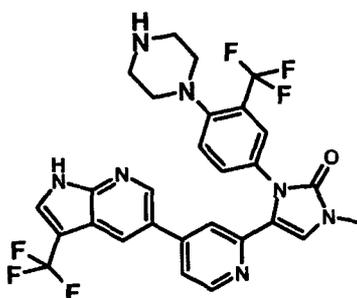
5



10

1-Methyl-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-4-[4-(3-trifluoromethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A118")

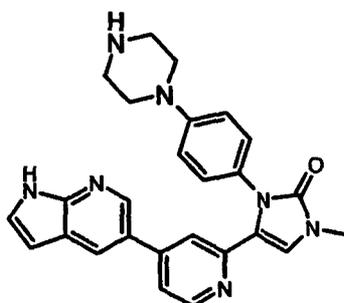
15



20

1-Methyl-3-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A119")

25

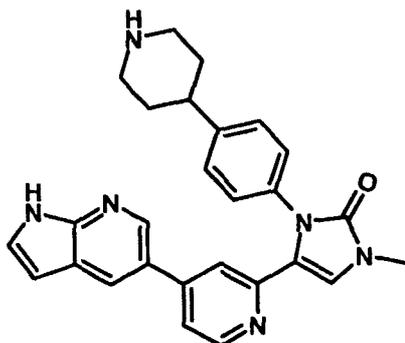


30

1-Methyl-3-(4-piperidin-4-yl-phenyl)-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A120")

35

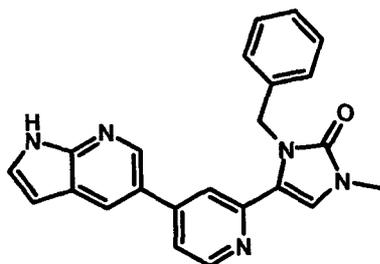
5



10

3-Benzyl-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A121")

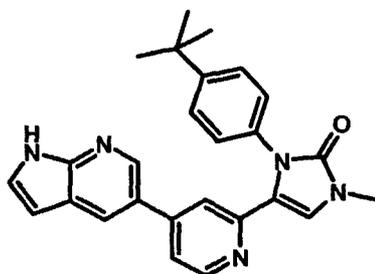
15



20

3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A122")

25

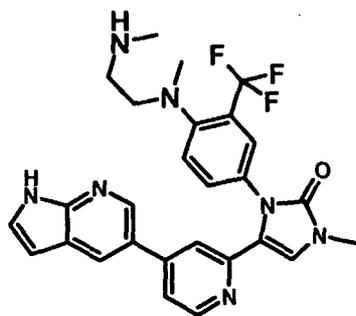


30

1-Methyl-3-{4-[methyl-(2-methylamino-ethyl)-amino]-3-trifluoromethyl-phenyl}-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A123")

35

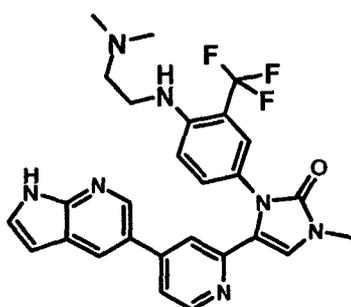
5



10

3-[4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-3-trifluoromethyl-phenyl]-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A124")

15



20

3-[4-(4-Amino-piperidin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A125")

25

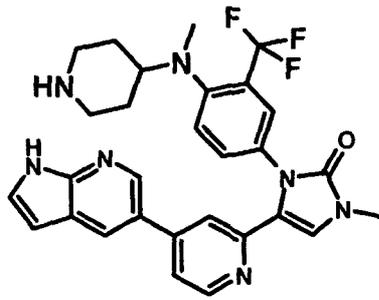


30

1-Methyl-3-[4-(methyl-piperidin-4-yl-amino)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A126")

35

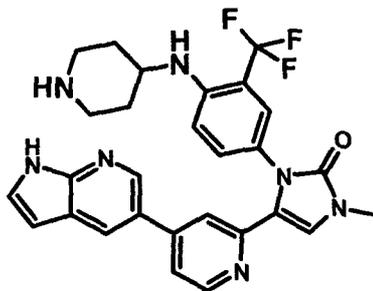
5



10

1-Methyl-3-[4-(piperidin-4-ylamino)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A127")

15



20

Zum Nachweis der PI3K Inhibitoraktivität der Pyridinylimidazolone Strukturklasse kann ein biochemischer PI3K Assay, ein BIACORE PI3K Bindungsassay und ein zellulärer PI3K Assay verwendet werden.

### PI3K Assay

25

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Inhibierung der PI3K-induzierten Lipidphosphorylierung kann im folgenden Bindungsassay untersucht werden. Der Assay kombiniert die Szintillationsproximitätsassay (SPA)-Technologie (Amersham) mit der Fähigkeit von Neomycin (einem polykationischen Antibiotikum), Phospholipide mit hoher Affinität und Spezifität zu binden. Der Szintillationsproximitätsassay basiert auf den Eigenschaften von schwach emittierenden Isotopen (wie z. B.  $^3\text{H}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{33}\text{P}$ ). Das Beschichten von SPA-Kugeln mit Neomycin erlaubt den Nachweis von phosphorylierten Lipidsubstraten nach Inkubation mit rekombinantem PI3K und radioaktivem ATP im gleichen Well durch Einfang der radioaktiven

35

Phospholipide durch die SPA-Kugel aufgrund ihrer spezifischen Bindung an Neomycin. Zu einer 96-Well-MTP, die 10 µl der Testverbindung der Formel (I) enthält (gelöst in 10 % DMSO, um eine Konzentration von 100, 25, 5,0, 1,25, 0,312, 0,078, 0,0195, 0,00488, 0,00122 bzw. 0,0003 µM der Testverbindung zu ergeben) wurden die folgenden Assay-Bestandteile gegeben: 1) 10 µL Lipidmizellen 2) 20 mL Kinasepuffer ( $[^{33}\text{P}]\gamma\text{ATP}$  162 µM/300 nCi,  $\text{MgCl}_2$  2,5 mM, DTT 2,5 mM,  $\text{Na}_3\text{VO}_4$  25 µM in HEPES 40 mM, pH 7,4) und 3) 10 µL (100 ng) humanes, rekombinantes GST-PI3K (in HEPES 40 mM, pH 7,4, Ethylenglykol 4 %). Nach 120minütiger Inkubation bei Raumtemperatur unter leichtem Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von 200 µL einer Lösung gestoppt, die 250 µg mit Neomycin beschichteter PVT-SPA-Kugeln, ATP 60 mM und EDTA 6,2 mM in PBS enthielt. Der Assay wird weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur unter leichtem Rühren inkubiert, um eine Bindung der Phospholipide an die Neomycin-SPA-Kugeln zu ermöglichen. Nach dem Ausfällen der mit Neomycin beschichteten PVT-SPA-Kugeln über 5 Minuten bei 1500 x g wird radioaktives  $\text{PtdIns}(3)\text{P}$  durch Szintillationszählung in einem Wallac MicroBeta™ Plattenzähler quantifiziert.

#### Ergebnisse biochemischer PI3Kalpha und PI3Kbeta Assay

Beispiel	IC50 PI3Kalpha [µM]	IC50 PI3Kbeta [µM]
A1	B	B
A3	B	C
A4	B	B
A5	B	B
A6	B	B
A7	A	B
A8	A	B
A9	B	B
A10	B	B
A11	B	C
A12	A	B
A13	C	C

	A14		B	B
	A15		B	B
	A16		B	B
	A17		B	B
	A18		B	B
5	A19		B	B
	A20		B	B
	A21		B	B
	A22		B	C
	A23		B	C
	A24		B	B
	A25		B	A
10	A26		B	C
	A27		B	C
	A28		A	B
	A29		A	B
	A30		B	C
	A31		B	B
	A32		A	B
15	A33		B	B
	A34		A	B
	A35		B	B
	A36		B	C
	A37		B	B
	A38		A	B
	A40		A	A
20	A41		A	B
	A42		B	B
	A43		A	B
	A44		B	B
	A45		A	B
	A46		A	B
	A47		B	B
25	A48		B	B
	A49		B	B
	A50		B	B
	A51		B	C
	A52		B	B
	A53		B	C
30	A54		B	B
	A55		B	B
	A56		B	B
	A57		B	B
	A58		B	B
	A59		B	B
	A60		B	C
35	A61		B	C
	A62		C	C
	A63		A	B

	A64		B	B
	A65		B	B
	A66		C	C
	A67		B	B
	A68		B	C
5	A69		C	C
	A70		B	B
	A71		B	B
	A72		B	B
	A73		B	B
	A74		B	B
	A75		B	C
10	A76		C	C
	A77		B	B
	A78		B	B
	A79		B	B
	A80		B	B
	A81		B	B
	A82		B	B
15	A83		B	B
	A84		A	B
	A85		B	B
	A86		B	B
	A87		B	B
	A88		B	B
	A89		B	C
20	A90		B	B
	A91		B	C
	A92		B	B
	A93		B	B
	A94		C	C
	A95		C	C
25	A96		B	B
	A97		B	B
	A98		B	B
	A99		B	B
	A100		B	B
	A101		B	B
30	A102		B	
	A103		B	B
	A104		B	
	A108		C	C
	A109		B	B
	A110		B	B
35	A111		C	C

IC<sub>50</sub>: 0,1 nM – 0,1 µM = A

0,1 µM – 10 µM = B

> 10 µM = C

5

#### BIACORE PI3K Bindungsassay

10

SPR Messungen der Bindungsaffinitäten und Bindungskinetiken auf PI3Kalpha Oberflächen mit Hilfe von Biacore Systemen. Die Experimente werden auf einen Biacore S51 "Compound Characterization" oder einen Biacore T100 Gerät durchgeführt unter Nutzung der Default Application "Kinetics/Affinity"

15

Versuchsbedingungen: Recombinantes PI3Kalpha (verkürzte Form der katalytischen Unterheit, fehlender N-Terminus von ca. 100 bis 150 aa, M<sub>w</sub> ca. 110 kDa, hergestellt von Proteros Biostructures GmbH) wird auf Biacore CM5

20

Chips immobilisiert (25°C, Flussrate: 10 µL/min, unter Benutzung von Aminkupplung bei pH 7.40 – Biacore Standard Protokoll). PI3Kalpha wird in Konzentrationen zwischen 10 und 25 µg/mL eingesetzt. Abhängig von der Dauer der Injektionszeit werden Immobilizationsspiegel von 1700 bis 11000 RU erreicht. Die zu vermessenden Substanzen werden in Form einer Titrationserie zugeführt. Die Substanzkonzentration wird bei jeder nachfolgenden Injektion verdoppelt. Üblicherweise werden 10 unterschiedliche Substanzkonzentrationen injiziert, die einen 500-fachen Verdünnungsbereich

25

umfassen. Vor und nach jeder Titrationserie wird die Bindungsfähigkeit der Oberfläche kontrolliert durch Injektion einer Positivkontrolle (Substanz MSC2036175A), bei einer fixierten Konzentration von 125 nM. Kinetische Titrationsexperimente werden bei 25°C mit einer Flussrate von 30 µL/min durchgeführt, die Probenkontaktzeit beträgt 180 s und die Dissoziationszeit 240 s in einem laufenden Puffer (20 mM HEPES pH7.40, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 0.1 mM EDTA, 0.05% Tween 20), der 2% DMSO enthält. Pufferinjektionen (als doppelte Referenzen) identisch zu den Probeninjektionen werden jeweils am Beginn einer fortlaufenden Serie durchgeführt.

35

Lösungsmittelkorrektionszyklen (acht Korrekturpunkte, 1.4% - 2.8% DMSO) werden in gleichen abständen durchgeführt. Um die Oberfläche zu

konditionieren werden mindestens fünf Start-up Zyklen (Pufferinjektionen)  
 durchgeführt. Datapunkte werden mit einer Samplerate von 10 Hz gesammelt.  
 Eine Oberflächenregenerierung wird nach jedem Messzyklus durchgeführt,  
 ausser nach den Lösungsmittelkorrekturläufen. Zu diesem Zweck werden  
 5 zweimal 100 mM NaHCO<sub>3</sub> pH 8.60 für 30 sec injiziert. Datensets werden mit  
 der Software Biacore S51 Evaluation, Version 1.2.1 oder Biacore T100  
 Evaluation, Version 2.0 prozessiert und analysiert. Lösungsmittelkorrigierte  
 und doppelt-referenzierte Assoziations- und Dissoziationsphasendaten werden  
 10 zu einem einfachen 1:1 Interaktion Modell mit Massentransportlimitationen  
 angepasst.

Ergebnisse PI3Kalpha Biacore-Bindungsassay:

Beispiel	KD (Bindung)
A1	B
A2	
A3	B
A4	B
A5	B
A6	B
A7	A
A8	A
A9	B
A10	B
A11	
A12	A
A13	B
A14	B
A15	B
A16	B
A17	B
A18	A
A19	B
A20	B
A21	A
A22	B
A23	B
A24	A
A25	A
A26	B
A27	B
A28	A
A29	A

	A30	
	A31	A
	A32	A
	A33	A
	A36	B
5	A37	A
	A38	A
	A40	A
	A41	A
	A42	A
	A43	A
	A44	A
10	A46	A
	A48	B
	A49	A
	A50	A
	A52	A
	A53	B
	A55	B
15	A56	A
	A57	B
	A58	B
	A59	A
	A60	B
	A62	C
	A63	A
20	A64	A
	A65	A
	A66	C
	A67	B
	A69	B
	A70	
	A71	A
25	A72	A
	A73	A
	A83	A
	A84	A
	A85	A
	A86	B
	A87	B
30	A88	B
	A89	B
	A90	A
	A91	B
	A92	B
	A93	A
	A94	B
35	A95	
	A96	B

A97	B
A98	B
A99	B
A108	B
A109	B
A110	B

5

KD: 0,1 nM – 0,1  $\mu$ M = A

0,1  $\mu$ M – 10  $\mu$ M = B      > 10  $\mu$ M = C

10

### Zellulärer PI3K Assay

**Versuchsbedingungen:** Als Maß für die zelluläre PI3K Aktivität wird die PI3K-abhängige Phosphorylierung von PKB an Serin 473 verwendet. Der zelluläre Assay zur Bestimmung der P-S473-PKB Level wird als Luminex-Assay im 96-well Format in PC3 Zellen durchgeführt. PC3 Zellen weisen aufgrund einer PTEN Mutation eine konstitutive Phosphorylierung von PKB auf.

15

PC3 Zellen werden mit 20.000 Zellen pro well in 100  $\mu$ l Medium (45% RPMI1460 / 45% Ham's F12 / 10% FCS) ausgesät und am folgenden Tag für 30 min mit einer seriellen Verdünnung der Prüfsubstanz (7 Konzentrationen) unter serumfreien Bedingungen inkubiert. Im Anschluss werden die Zellen mit 90  $\mu$ l Lysepuffer (20mM Tris/HCl pH 8,0, 150mM NaCl, 1% NP40, 10% Glycerol, 1% Phosphatase-Inhibitor I, 1% Phosphatase-Inhibitor II, 0,1% Protease-Inhibitor Cocktail III, 0,01 % Benzonase) pro well lysiert, und die

20

25

Lysate werden mittels Zentrifugation durch eine 96-well Filterplatte (0,65  $\mu$ m) von unlöslichen Zellbestandteilen abgetrennt. Die Lysate werden  $\mu$ N bei 4°C mit Luminex-Beads, an die ein anti-total PKB Antikörper gekoppelt ist, unter Schütteln inkubiert. Am folgenden Tag erfolgt die Detektion durch Zugabe eines P-S473-PKB Antikörpers sowie eines speziesspezifischen PE-markierten Sekundärantikörpers. Der Nachweis von P-S473-PKB erfolgt durch Messung im Luminex100 Gerät durch Bestimmung von 100 Ereignissen pro Kavität in 60 sec Messzeit. Als pharmakologischer Blank werden die erhaltenen Signale von Zellen, die mit 3  $\mu$ M Wortmannin behandelt wurden,

30

35

von allen anderen Ansätzen abgezogen. Als Kontrollwert der maximalen Phosphorylierung von PKB an S473 werden die Signale von Zellen, die nur mit dem Lösungsmittel (0,3% DMSO) behandelt wurden, verwendet. Die Werte der mit Prüfsubstanz behandelten Ansätze werden hiervon als Prozent von Kontrolle berechnet und IC50 Werte werden mittels RS1 ermittelt.

### Ergebnisse PI3K-Zell Inhibierung

Beispiel	IC50 (Zelle)
A1	B
A2	
A3	C
A4	B
A5	B
A6	C
A7	B
A8	B
A9	B
A10	C
A11	C
A12	A
A13	C
A14	B
A15	B
A16	C
A17	B
A18	A
A19	B
A20	B
A21	C
A22	C
A23	B
A24	B
A25	B
A26	C
A27	B
A28	B
A29	B
A30	C
A31	B
A32	B
A33	C
A34	B
A35	B

	A36	C
	A37	B
	A38	B
	A39	C
	A40	A
5	A41	B
	A42	B
	A43	B
	A44	B
	A45	B
	A46	B
	A47	B
10	A48	B
	A49	B
	A50	B
	A51	B
	A52	B
	A53	B
	A54	B
15	A55	B
	A56	B
	A57	B
	A58	B
	A59	B
	A60	B
	A61	C
20	A62	C
	A63	B
	A64	B
	A65	B
	A66	C
	A67	B
	A68	B
25	A69	C
	A70	B
	A71	A
	A72	A
	A73	B
	A74	A
30	A75	B
	A76	C
	A77	A
	A78	B
	A79	B
	A80	B
	A81	C
35	A82	B
	A83	B
	A84	B

	A85	B
	A86	B
	A87	B
	A88	B
	A89	B
5	A90	A
	A91	C
	A92	C
	A93	B
	A94	B
	A95	C
	A96	B
10	A97	B
	A98	C
	A99	B
	A100	B
	A101	B
	A102	B
	A103	B
15	A104	B
	A105	B
	A106	A
	A107	B
	A108	B
	A109	B
	A110	B
20	A111	C

IC<sub>50</sub>: 0,1 nM – 0,1 µM = A

0,1 µM – 10 µM = B

25 > 10 µM = C

### DNA-PK-inhibitorische Aktivität

#### 30 DNA-PK Assay:

Der Kinaseassay wird in 384-Well Mikrotiter FlashPlates®, beschichtet mit Streptavidin, durchgeführt. In einem Well, das 500 ng DNA aus Kalbsthymus, 0.1 µCi 33P-ATP und 1.8 % DMSO enthält, werden 1,5 µg des DNA-PK Proteinkomplexes und 100 mg biotinyliertes Substrat, z.B. PESQEAFLWKK

35

Biotin-NH<sub>2</sub> ("biotin-DNA-PK-peptide") in einem Gesamtvolumen von 36,5 µL  
 (34.25 mM HEPES/KOH, 7.85 mM Tris-HCl, 68.5 mM KCl, 5 µM ATP, 6.85 mM  
 MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mM EDTA, 0.14 mM EGTA, 0.69 mM DTT, pH 7.4) mit oder ohne  
 5 Testsubstanz für 90 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die Reaktion wird  
 durch Zugabe von 50 µL/Well 200 mM EDTA gestoppt. Nach 30 Minuten  
 Inkubation werden die Flüssigkeiten bei Raumtemperatur entfernt. Jedes Well  
 wird dreimal mit 100 µL 0.9 % NaCl-Lösung gewaschen. Nicht-spezifische  
 Reaktion (Blank) wird mit einem proprietären Kinaseinhibitor (10 µM)  
 10 bestimmt. Die Radioaktivität wird mittels einem Topcount gemessen. IC<sub>50</sub>-  
 Werte in RS1 kalkuliert. Literatur: Molecular Cancer Therapeutics 2003, 1257-  
 1264; DNA-dependent protein kinase inhibitors as drug candidates for the  
 treatment of cancer; A. Kashishian, H. Douangpanya, D. Clark, S. T.  
 15 Schlachter, C. Todd Eary, J. G. Schiro, H. Huang, L. E. Burgess, E. A. Kesicki,  
 and J. Halbrook.

Ergebnisse biochemischer DNA-PK Assay

20

Beispiel	IC <sub>50</sub> DNA-PK
A1	A
A2	B
A3	A
A4	B
A5	B
A6	B
A7	B
A8	B
A9	A
A10	A
A11	A
A12	A
A13	A
A14	B
A15	B
A16	B
A17	B
A18	B
A19	B

35

	A20	A
	A21	A
	A22	B
	A23	A
	A24	A
5	A25	B
	A26	A
	A27	A
	A28	A
	A29	A
	A30	B
	A31	A
10	A32	A
	A33	A
	A34	A
	A35	A
	A36	A
	A37	A
	A38	B
15	A39	A
	A40	A
	A41	A
	A42	A
	A43	A
	A44	A
	A45	A
20	A46	A
	A47	A
	A48	A
	A49	A
	A50	A
	A51	A
	A52	A
25	A53	A
	A54	A
	A55	A
	A56	B
	A57	B
	A58	B
	A59	A
30	A60	A
	A61	A
	A62	A
	A63	A
	A64	A
	A65	A
	A66	C
35	A67	A
	A68	B

	A69	C
	A70	B
	A71	A
	A72	A
	A73	A
5	A74	A
	A75	A
	A76	A
	A77	A
	A78	B
	A79	A
	A80	A
10	A81	A
	A82	A
	A83	B
	A84	A
	A85	A
	A86	A
	A87	A
15	A88	B
	A89	B
	A90	A
	A91	A
	A92	A
	A93	A
	A94	B
20	A95	B
	A96	A
	A97	B
	A98	B
	A99	A
	A100	B
	A101	B
25	A102	B
	A103	B
	A104	A
	A105	B
	A106	B
	A107	A
30	A108	A
	A109	A
	A110	B
	A111	C

IC<sub>50</sub>: 0,1 nM – 0,1 μM = A

35

0,1 μM – 10 μM = B

> 10 μM = C

**mTOR inhibitorische Aktivität**

Der biochemische mTOR Assay wurde nach dem im Millipore mTOR Assay Kit (Katalognummer 14-770) beschriebenen Verfahren durchgeführt.

5

10

15

20

25

30

35

Beispiel	IC50 mTOR
A1	A
A3	C
A9	B
A12	B
A13	B
A20	B
A21	B
A22	B
A23	B
A24	A
A26	B
A27	A
A31	B
A32	A
A34	B
A35	B
A36	B
A39	B
A41	B
A43	B
A44	B
A46	B
A47	B
A49	B
A50	B
A51	B
A52	B
A55	B
A60	C
A61	B
A63	A
A72	B
A73	A
A74	A
A75	B
A76	A
A77	C
A79	B
A80	C
A85	B
A86	B

A87	B
A91	B
A92	B
A93	B
A96	B

5

$IC_{50}$ : 0,1 nM – 0,1  $\mu$ M = A      0,1  $\mu$ M – 10  $\mu$ M = B      > 10  $\mu$ M = C

10

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

### **Beispiel A: Injektionsgläser**

15

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 N Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

20

### **Beispiel B: Suppositorien**

25

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

### **Beispiel C: Lösung**

30

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $NaH_2PO_4 \cdot 2 H_2O$ , 28,48 g  $Na_2HPO_4 \cdot 12 H_2O$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

35

**Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

5

**Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

10

**Beispiel F: Dragees**

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

15

20

**Beispiel G: Kapseln**

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

25

**Beispiel H: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

30

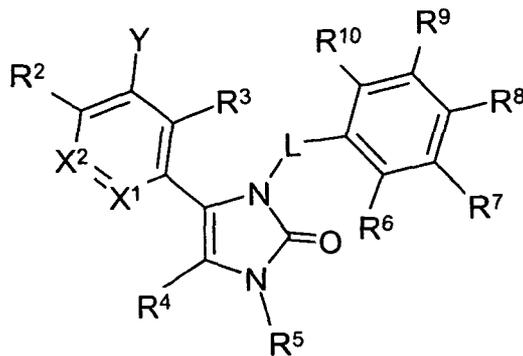
35

## Patentansprüche

### 1. Verbindungen der Formel I

5

10



I

worin

- $X^1$  CR<sup>1</sup> oder N,  
 $X^2$  CR<sup>1</sup> oder N,  
 wobei  $X^1$  oder  $X^2$  N  
 und das jeweils andere CR<sup>1</sup> bedeutet,  
 $Y$  Het oder Ar,  
 $L$  [C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>,  
 $R^1$  H, A, Hal, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub>,  
 $R^2$  H, A, Hal, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub>,  
 $R^3$  H, A, Hal, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub>,  
 $R^4$  H, A', OH oder OA',  
 $R^5$  H oder A',  
 $R^6$  H, A'', CN, Hal, Het, Het<sup>1</sup> oder Ar,  
 $R^7$  H, A'', CN, Hal, Het, Het<sup>1</sup> oder Ar,  
 $R^8$  H, A'', Het<sup>1</sup>, CN, Hal, NHHet<sup>1</sup>, NA'Het<sup>1</sup>, Ar oder Het,  
 $R^9$  H, A'', CN, Hal, Het, Het<sup>1</sup> oder Ar,  
 $R^{10}$  H, A'', CN, Hal, Het, Het<sup>1</sup> oder Ar,  
 $A$  unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  
 worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,  
 oder  
 cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

35

	A'	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
5	A''	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OH, CN, NH <sub>2</sub> , CONH <sub>2</sub> , COOH, COOA, NHCOA, -C≡H, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können, und/oder worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH- und/oder CH <sub>2</sub> -Gruppen durch O, NH, NA', S, SO, SO <sub>2</sub> und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,
10	A'''	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, und/oder worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH- und/oder CH <sub>2</sub> -Gruppen durch O, NH und/oder NA' ersetzt sein können,
15	R <sup>a</sup>	H oder A',
	Het	einen ein- oder zweikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NHA, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NA <sub>2</sub> , NHCOA, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CONH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CONHA, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CONA <sub>2</sub> , CN, =O, Hal, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OA, COOH, COOA, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OA, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH <sub>2</sub> , NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> A und/oder SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> substituiert sein kann,
20		
25	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch CN, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CONH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CONHA, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CONA <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OA, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NHA, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NA <sub>2</sub> , NHCOOA, NHCOA, Hal, COOH, COOA, A, NHSO <sub>2</sub> A, SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHA, SO <sub>2</sub> NA <sub>2</sub> und/oder SO <sub>2</sub> A substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
30		
	Het <sup>1</sup>	einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zweifach durch A, NH <sub>2</sub> , Pyridylmethyl und/oder =O substituiert sein kann,
35		
	Hal	F, Cl, Br oder I,

m 0 oder 1,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

5

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

$R^1, R^2, R^3, R^4$  H bedeuten,

10

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

$R^6, R^9, R^{10}$  H bedeuten,

15

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin

$R^7$  H oder A''' bedeutet,

20

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin

$R^8$  H, A'', Het<sup>1</sup>, CN, Hal, NHHet<sup>1</sup> oder NA'Het<sup>1</sup>,

25

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin

Het einen ein- oder zweikernigen ungesättigten oder aromatischen

Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der

35

unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A,  $(CH_2)_nNH_2$ ,  $(CH_2)_nNHA$ ,  $(CH_2)_nNA_2$ ,  $NHCOA$ ,  $(CH_2)_nCONH_2$ ,  $(CH_2)_nCONHA$ ,

$(\text{CH}_2)_n\text{CONA}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $=\text{O}$ ,  $\text{Hal}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$ ,  $\text{COOH}$   
und/oder  $\text{COOA}$  substituiert sein kann,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin  
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$   
und/oder  $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$  substituiertes Phenyl,

10

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin  
Het Pyridinyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl,  
Imidazolyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl, Benzodioxolyl,

20

Dihydrobenzofuranyl, Dihydrobenzodioxinyl, Benzofuranyl,  
Benzodioxanyl, Indolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl,

Benzimidazolyl, Benzothiadiazolyl, Indazolyl,

Dihydrobenzimidazolyl, Dihydroindolyl, Imidazo-pyridinyl,

Pyrolo-pyridinyl, Pyrazolo-pyridinyl, 2,3-Dihydro-pyrolo-

25

pyridinyl oder Tetrahydro-naphthyridinyl,

wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch A,

$(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NHA}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NA}_2$ ,  $\text{NHCOA}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}_2$ ,

$(\text{CH}_2)_n\text{CONHA}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CONA}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $=\text{O}$ ,  $\text{Hal}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,

30

$(\text{CH}_2)_n\text{OA}$ ,  $\text{COOH}$  und/oder  $\text{COOA}$  substituiert sein können,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin

- Het<sup>1</sup> Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl, Tetrahydrothienyl, Tetrahydropyranyl oder Thiomorpholinyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch =O, NH<sub>2</sub>, Pyridylmethyl und/oder A substituiert sein können,
- 5 bedeutet,
- sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 10 10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin
- X<sup>1</sup> CR<sup>1</sup> oder N,
- X<sup>2</sup> CR<sup>1</sup> oder N,
- wobei X<sup>1</sup> oder X<sup>2</sup> N
- 15 und das jeweils andere CR<sup>1</sup> bedeutet,
- Y Het oder Ar,
- L [C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>,
- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>,
- R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> H,
- 20 R<sup>5</sup> H oder A',
- R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>,
- R<sup>10</sup> H,
- R<sup>7</sup> H oder A''',
- 25 R<sup>8</sup> H, A'', Het<sup>1</sup>, CN, Hal, NHHet<sup>1</sup> oder NA'Het<sup>1</sup>,
- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder
- 30 cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,
- A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
- A'' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OH, CN, NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, COOH,
- 35 COOA, NHCOA, -C≡H, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können,

- und/oder worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH- und/oder CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, NH, NA', S, SO, SO<sub>2</sub> und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,
- 5 A''' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, und/oder worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH- und/oder CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, NH und/oder NA' ersetzt sein können,
- 10 R<sup>a</sup> H oder A',
- Het Pyridinyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl, Benzodioxolyl, Dihydrobenzofuranyl, Dihydrobenzodioxinyl, Benzofuranyl, Benzodioxanyl, Indolyl, Chinolinyll, Isochinolinyll, Benzimidazolyl, Benzothiadiazolyl, Indazolyl, 15 Dihydrobenzimidazolyl, Dihydroindolyl, Imidazo-pyridinyl, Pyrrolo-pyridinyl, Pyrazolo-pyridinyl, 2,3-Dihydro-pyrrolo-pyridinyl oder Tetrahydro-naphthyridinyl, wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch A, 20 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, NHCOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, CN, =O, Hal, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, COOH und/oder COOA substituiert sein können,
- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH und/oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA substituiertes Phenyl, 25
- Het<sup>1</sup> Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl, Tetrahydrothienyl, Tetrahydropyranyl oder Thiomorpholinyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch =O, NH<sub>2</sub>, 30 Pyridylmethyl und/oder A substituiert sein können,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- m 0 oder 1,
- n 0, 1, 2, 3 oder 4,
- bedeuten, 35
- sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

## 11. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe

- 5 2-Methyl-2-{4-[3-methyl-2-oxo-5-(4-chinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-  
imidazol-1-yl]-phenyl}-propionitril ("A1")
- 2-Methyl-2-{4-[3-methyl-2-oxo-5-(5-chinolin-3-yl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-  
imidazol-1-yl]-phenyl}-propionitril ("A2")
- 10 2-(4-{5-[4-(3-Methoxy-phenyl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-  
imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitril ("A3")
- 5-(6-Methoxy-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-1-(4-piperazin-1-yl-3-trifluormethyl-  
phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A4")
- 15 1-(4-Piperazin-1-yl-3-trifluormethyl-phenyl)-5-(4-chinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-1,3-  
dihydro-imidazol-2-on ("A5")
- 20 2-{4-[5-(2'-Methoxy-[4,4']bipyridinyl-2-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-  
imidazol-1-yl]-phenyl}-2-methyl-propionitril ("A6")
- 2-Methyl-2-(4-{3-methyl-5-[4-(2-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-  
pyridin-2-yl]-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A7")
- 25 2-{4-[5-(6-Amino-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-  
imidazol-1-yl]-phenyl}-2-methyl-propionitril ("A8")
- 2-{4-[5-(6-Methoxy-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-  
imidazol-1-yl]-phenyl}-2-methyl-propionitril ("A9")
- 30 2-[4-(5-[3,4']Bipyridinyl-2'-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-  
phenyl]-2-methyl-propionitril ("A10")
- 35 2-[4-(5-[4,4']Bipyridinyl-2-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-  
phenyl]-2-methyl-propionitril ("A11")

2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A12")

5

2-(4-{5-[4-(4-Methoxy-phenyl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitril ("A13")

2-(4-{5-[5-(4-Methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitril ("A14")

10

2-{4-[5-(6-Methoxy-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-2-methyl-propionitril ("A15")

1-[4-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-5-(4-chinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A16")

15

2-Methyl-2-{4-[2-oxo-5-(4-chinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-propionitril ("A17")

20

2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(3-trifluormethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A18")

1-Methyl-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluormethyl-phenyl)-4-(4-chinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A19")

25

4-(6-Methoxy-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluormethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A20")

30

2-{4-[3-Methyl-2-oxo-5-(4-chinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-isobutyramid ("A21")

2-Methyl-2-{4-[3-methyl-2-oxo-5-(4-chinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-propionsäure ("A22")

35

2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A23")

2-(4-{3-Ethyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitril ("A24")

5 1-Methyl-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluormethyl-phenyl)-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A25")

2-Methyl-2-(4-[3-methyl-2-oxo-5-(4-thiophen-3-yl-pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl)-propionitril ("A26")

10 2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(2-trifluormethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A27")

15 2-Methyl-2-(4-{2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A28")

20 5-(2-{3-[4-(Cyan-dimethyl-methyl)-phenyl]-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl}-pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonsäuremethylester ("A29")

3-[4-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-1-methyl-4-(4-chinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A30")

25 (4-{2-Oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-acetonitril ("A31")

(4-{3-Methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-acetonitril ("A32")

30 2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionsäure ("A33")

2-(4-{3-Methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-isobutyramid ("A34")

35

- 3-[4-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A35")
- 5 2-Methyl-2-(4-[3-methyl-2-oxo-5-(4-quinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl)-propionsäureethylester ("A36")
- 6-Amino-2'-{3-[4-(cyano-dimethyl-methyl)-phenyl]-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl}-[3,4']bipyridinyl-5-carbonitril ("A37")
- 10 2-(4-{5-[4-(3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitril ("A38")
- 2-{4-[5-(6-Hydroxy-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-2-methyl-propionitril ("A39")
- 15 2-{4-[5-(6-Amino-5-trifluoromethyl-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-2-methyl-propionitril ("A40")
- 2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A41")
- 20 2-Methyl-2-(4-[3-methyl-5-(6-methylamino-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl)-propionitril ("A42")
- 25 2-(4-{5-[4-(2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitril ("A43")
- 30 2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A44")
- 35 2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-3-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A45")

1-Methyl-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-4-[4-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A46")

5 1-Methyl-3-phenyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A47")

4-{3-Methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-benzotrile ("A48")

10 1-Methyl-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A49")

1-Methyl-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A50")

15 3-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A51")

20 2-(4-{5-[4-(1H-Indazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitrile ("A52")

2-(4-{5-[4-(1H-Indol-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitrile ("A53")

25 2-Methyl-2-(4-{3-methyl-5-[4-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitrile ("A54")

3-{3-Methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-benzotrile ("A55")

30 4-(6-Amino-5-trifluoromethyl-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A56")

35 4-[4-(1H-Indol-5-yl)-pyridin-2-yl]-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A57")

3-(4-Chloro-3-methoxy-phenyl)-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A58")

5

4-(6-Amino-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A59")

4-[4-(4-Amino-phenyl)-pyridin-2-yl]-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A60")

10

N-{2'-[1-Methyl-2-oxo-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-[3,4']bipyridinyl-6-yl}-methanesulfonamide ("A61")

15

N-(4-{2-[1-Methyl-2-oxo-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-4-yl}-phenyl)-methanesulfonamide ("A62")

20

3-{3-Methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-benzotrile ("A63")

3-[5-(6-Amino-5-trifluoromethyl-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-benzotrile ("A64")

25

6-Amino-2'-[1-methyl-2-oxo-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-[3,4']bipyridinyl-5-carbonitrile ("A65")

3-(3-Ethyl-phenyl)-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A66")

30

1-Methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A67")

N-{2'-[3-(3-Cyano-phenyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-5-trifluoromethyl-[3,4']bipyridinyl-6-yl}-acetamide ("A68")

35

2-{3-Methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-benzotrile ("A69")

5 3-Amino-6-(2-{3-[4-(cyano-dimethyl-methyl)-phenyl]-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl}-pyridin-4-yl)-pyrazine-2-carbonitrile ("A70")

1-Methyl-3-(4-morpholin-4-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A71")

10 3-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A72")

3-(3-Methoxy-phenyl)-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A73")

15 3-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A74")

20 3-{3-Difluoromethyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-benzotrile ("A75")

1-Methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A76")

25 3-[4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A77")

30 2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitrile ("A78")

1-Methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-m-tolyl-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A79")

35 3-(3-Isopropyl-phenyl)-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A80")

2-Methyl-2-{4-[3-methyl-2-oxo-5-(4-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-yl-pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-propionitrile ("A81")

5 5-[5-(6-Amino-5-trifluoromethyl-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzotrile ("A82")

5-{3-Methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzotrile ("A83")

10 2-{4-[5-(6-Amino-5-phenyl-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-2-methyl-propionitrile ("A84")

2-Methyl-2-(4-{3-methyl-5-[4-(2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitrile ("A85")

15 4-[4-(2-tert.-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1-methyl-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A86")

20 1-Methyl-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-[4-(2-trifluoromethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A87")

25 1-Methyl-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-[4-(2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A88")

30 3-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-[4-(1H-indol-5-yl)-pyridin-2-yl]-1-methyl-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A89")

1-Methyl-3-(3-phenoxy-phenyl)-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A90")

35 2-Methyl-2-{4-[3-methyl-2-oxo-5-(4-quinazolin-6-yl-pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-propionitrile ("A91")

- 2-(4-{5-[4-(2-tert-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitrile ("A92")
- 5 2-(4-{5-[4-(4-Amino-3-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitrile ("A93")
- 2-(4-{5-[4-(4-Amino-3-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitrile ("A94")
- 10 2-Methyl-2-{4-[3-methyl-5-(6-methylaminomethyl-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-propionitrile ("A95")
- 3-Fluoro-5-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-benzonitrile ("A96")
- 15 4-(6-Amino-5-trifluoromethyl-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A97")
- 20 3-{3-Methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzonitrile ("A98")
- 2-[4-(5-{4-[3-(2-Amino-6-ethyl-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-phenyl]-2-methyl-propionitrile ("A99")
- 25 2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitrile ("A100")
- 30 2-(4-{5-[4-(1-Amino-isoquinolin-4-yl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitrile ("A101")
- 4-[4-(1H-Indol-5-yl)-pyridin-2-yl]-1-methyl-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A102")
- 35

- 4-(6-Amino-5-trifluoromethyl-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-1-methyl-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A103")
- 5 1-Methyl-4-[4-(2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-(3-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A104")
- 4-[4-(3-Fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A105")
- 10 1-Methyl-3-[4-(4-pyridin-3-ylmethyl-piperazin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A106")
- 15 2-(4-{5-[4-(4-Amino-3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-propionitrile ("A107")
- 20 3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A108")
- 3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-4-[4-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A109")
- 25 4-(6-Amino-5-trifluoromethyl-[3,4']bipyridinyl-2'-yl)-3-(4-methoxy-benzyl)-1-methyl-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A110")
- N-{2'-[3-(4-Methoxy-benzyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-5-trifluoromethyl-[3,4']bipyridinyl-6-yl}-acetamide ("A111")
- 30 4-[4-(2-tert-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-3-[3-(1,1-difluoro-ethyl)-4-fluoro-phenyl]-1-methyl-1,3-dihydro-imidazol-2-one ("A112")
- 35 N-(2-Methyl-2-{4-[3-methyl-2-oxo-5-(4-quinolin-3-yl-pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-propyl)-acetamid ("A113")

2'-[1-Methyl-2-oxo-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-1H-[3,4']bipyridinyl-6-on ("A114")

5 N-(2'-{3-[4-(Cyano-dimethyl-methyl)-phenyl]-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl}-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-acetamid ("A115")

2-Methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-5-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A116")

10 2-(4-{3-Methyl-2-oxo-5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-propionitril ("A117")

15 1-Methyl-3-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-4-[4-(3-trifluoromethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A118")

1-Methyl-3-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A119")

20 1-Methyl-3-(4-piperidin-4-yl-phenyl)-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A120")

3-Benzyl-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A121")

25 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A122")

30 1-Methyl-3-{4-[methyl-(2-methylamino-ethyl)-amino]-3-trifluoromethyl-phenyl}-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A123")

35 3-[4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-3-trifluoromethyl-phenyl]-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A124")

3-[4-(4-Amino-piperidin-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-1-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A125")

1-Methyl-3-[4-(methyl-piperidin-4-yl-amino)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A126")

1-Methyl-3-[4-(piperidin-4-ylamino)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on ("A127")

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-11 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man in einer Suzuki-Reaktion eine Verbindung der Formel I, worin Y Hal bedeutet, in eine Verbindung der Formel I umwandelt, worin Y Het oder Ar bedeutet,

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

13. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1-11 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

14. Verbindungen der Formel I zur Verwendung bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen, Entzündungserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Allergie, Asthma,

Pankreatitis, Multiorganversagen, Nierenerkrankungen,  
Blutplättchenaggregation, Krebs, Spermienbeweglichkeit,  
Transplantationsabstoßung, Transplantat-Abstoßung und  
Lungenverletzungen.

5

15. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß  
einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, und/oder ihrer  
pharmazeutisch verwendbaren Salze und Stereoisomere, einschließlich  
deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.

10

15

20

25

30

35

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/005459

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/04 C07D413/14 A61K31/4178 A61K31/44 A61P35/00  
 A61P37/00 A61P29/00 A61P11/06 C07D401/04 C07D401/14  
 C07D409/14 C07D471/04

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/021877 A1 (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP [US]; YING WEIWEN [US]; DU ZHENJIAN [US]; F) 22 February 2007 (2007-02-22) page 75 - page 82; tables 3-5 -----	1-15
A	WO 2009/114552 A1 (UNIV LELAND STANFORD JUNIOR [US]; AUCKLAND UNISERVICES LTD [NZ]; TURCO) 17 September 2009 (2009-09-17) the whole document -----	1-15
A	WO 2005/044130 A1 (UNIV OHIO STATE RES FOUND [US]; CHEN CHING-SHIH [US]) 19 May 2005 (2005-05-19) the whole document -----	1-15

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 December 2010

Date of mailing of the international search report

17/12/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Megido, Benigno

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/005459

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007021877 A1	22-02-2007	AU 2006279887 A1 CA 2618724 A1 EP 1951679 A1 JP 2009505988 T	22-02-2007 22-02-2007 06-08-2008 12-02-2009
WO 2009114552 A1	17-09-2009	NONE	
WO 2005044130 A1	19-05-2005	CA 2566846 A1 CN 1889949 A EP 1696907 A1 JP 2007527408 T KR 20060108651 A	19-05-2005 03-01-2007 06-09-2006 27-09-2007 18-10-2006

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2010/005459

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D413/04 C07D413/14 A61K31/4178 A61K31/44 A61P35/00  
A61P37/00 A61P29/00 A61P11/06 C07D401/04 C07D401/14  
C07D409/14 C07D471/04

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

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
C07D A61K

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2007/021877 A1 (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP [US]; YING WEIWEN [US]; DU ZHENJIAN [US]; F) 22. Februar 2007 (2007-02-22) Seite 75 - Seite 82; Tabellen 3-5 -----	1-15
A	WO 2009/114552 A1 (UNIV LELAND STANFORD JUNIOR [US]; AUCKLAND UNISERVICES LTD [NZ]; TURCO) 17. September 2009 (2009-09-17) das ganze Dokument -----	1-15
A	WO 2005/044130 A1 (UNIV OHIO STATE RES FOUND [US]; CHEN CHING-SHIH [US]) 19. Mai 2005 (2005-05-19) das ganze Dokument -----	1-15

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen  Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Dezember 2010

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17/12/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Megido, Benigno

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/005459

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2007021877 A1	22-02-2007	AU 2006279887 A1	22-02-2007
		CA 2618724 A1	22-02-2007
		EP 1951679 A1	06-08-2008
		JP 2009505988 T	12-02-2009
-----			
WO 2009114552 A1	17-09-2009	KEINE	
-----			
WO 2005044130 A1	19-05-2005	CA 2566846 A1	19-05-2005
		CN 1889949 A	03-01-2007
		EP 1696907 A1	06-09-2006
		JP 2007527408 T	27-09-2007
		KR 20060108651 A	18-10-2006
-----			