



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 21 537 T2 2008.04.24

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 419 158 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 21 537.4

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/GB02/03684

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 749 129.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/024966

(86) PCT-Anmeldetag: 09.08.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 27.03.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 19.05.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 01.08.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 24.04.2008

(51) Int Cl.⁸: C07D 475/06 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0102716 14.08.2001 SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

BONNERT, Roger Victor, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH, GB; CAGE, Peter Alan,
Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, GB;
HUNT, Simon Frazer, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH, GB; WALTERS, Iain
Alastair, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH,
GB; AUSTIN, Rupert Philip Astra, Loughborough,
Leicester LE11 5RH, GB

(54) Bezeichnung: PTERIDINON-DERIVATE ALS MODULATOREN DER CHEMOKINREZEPTOR-AKTIVITÄT

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte heterocyclische Verbindungen, Verfahren und Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindungen enthalten, und ihre Verwendung bei der Therapie.

[0002] Chemokine spielen eine wichtige Rolle bei der Immun- und Entzündungsantwort bei verschiedenen Krankheiten und Störungen, einschließlich Asthma und allergischen Krankheiten sowie Autoimmunpathologien, wie rheumatoider Arthritis und Atherosklerose. Bei diesen kleinen sezernierten Molekülen handelt es sich um eine wachsende Superfamilie von Proteinen mit einem Molekulargewicht von 8-14 kDa, die durch ein Strukturmotiv mit vier konservierten Cysteinen gekennzeichnet ist. Gegenwärtig umfaßt die Chemokin-Superfamilie drei Gruppen mit charakteristischen Strukturmotiven, nämlich die Cys-X-Cys-Familie (C-X-C-Familie), die Cys-Cys-Familie (C-C-Familie) und die Cys-X₃-Cys-Familie (C-X₃-C-Familie). Die C-X-C-Familie und die C-C-Familie ähneln sich in ihrer Sequenz und unterscheiden sich voneinander durch Einschub einer einzigen Aminosäure zwischen den beiden NH-proximalen Cysteinresten. Die C-X₃-C-Familie unterscheidet sich von den beiden anderen Familien durch Einschub von drei Aminosäuren zwischen den beiden NH-proximalen Cysteinresten.

[0003] Zu den C-X-C-Chemokinen gehören mehrere hochwirksame Chemoattractantien und Aktivatoren von Neutrophilen, wie Interleukin-8 (IL-8) und Neutrophile aktivierendes Peptid 2 (NAP-2).

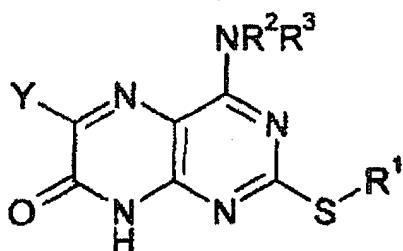
[0004] Zu den C-C-Chemokinen gehören hochwirksame Chemoattractantien für Monozyten und Lymphozyten, aber nicht für Neutrophile, wie humanes MCP-1, MCP-2 und MCP-3 (MCP = Monocyte Chemotactic Protein), RANTES (Regulated an Activation, Normal T Expressed and Secreted), Eotaxin und MIP-1 α und MIP-1 β (MIP = Macrophage Inflammatory Protein).

[0005] Das C-X₃-C-Chemokin (das auch als Fractalkin bekannt ist) ist ein hochwirksames Chemoattractans für und ein Aktivator von Mikroglia im Zentralnervensystem (ZNS) sowie für bzw. von Monozyten, T-Zellen, NK-Zellen und Mastzellen.

[0006] Bei Studien hat sich gezeigt, daß die Wirkungen der Chemokine durch Unterfamilien von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren vermittelt werden, zu denen unter anderem die Rezeptoren mit der Bezeichnung CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 und CCR11 (für die C-C-Familie), CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 und CXCR5 (für die C-X-C-Familie) und CX₃CR1 für die C-X₃-C-Familie gehören. Diese Rezeptoren stellen gute Ziele für die Arzneistoffentwicklung dar, da Mittel, die diese Rezeptoren modulieren, zur Verwendung bei der Behandlung von Störungen und Krankheiten wie den oben beschriebenen geeignet wären.

[0007] In der WO 01/19825 werden Pteridinone als Kinaseinhibitoren beschrieben. In der WO 02/32507 werden 7-Alkyl-2-alkylthiopteridin-4-ylamine zur Behandlung von mit Chemokinen in Verbindung stehenden Störungen beschrieben. In der WO 01/62758 werden Pteridinverbindungen zur Behandlung von Psoriasis beschrieben. In der WO 01/58906 werden Pyrimidinverbindungen als Modulatoren der Chemokinrezeptoraktivität beschrieben. In der WO 00/09511 und der WO 01/25242 werden Thiazolopyrimidine beschrieben.

[0008] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder in vivo hydrolysierbare Ester davon:



(I)

worin

R^1 für eine C_3 - C_7 -carbocyclische Gruppe, C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl- oder C_2 - C_6 -Alkinylgruppe steht, wobei jede dieser Gruppen gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, - OR^4 , - NR^5R^6 , - $CONR^5R^6$, - $COOR^7$, - NR^8COR^9 , - SR^{10} , - SO_2R^{10} , - $SO_2NR^5R^6$, - $NR^8SO_2R^9$, oder einer gegebenenfalls selbst durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Cyano, Nitro, - OR^4 , - NR^5R^6 -, - $CONR^5R^6$ -, - $COOR^7$ -, - NR^8COR^9 -, - SR^{10} -, - SO_2R^{10} -, - $SO_2NR^5R^6$ -, - $NR^8SO_2R^9$ -, C_1 - C_6 -Alkyl- und Trifluormethylgruppen ausgewählte Substituenten substituierten Aryl- oder Heteroarylgruppe ausgewählte Substituentengruppen substituiert ist;

R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_3 - C_7 -carbocyclische Gruppe, C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl- oder C_2 - C_6 -Alkinylgruppe stehen, wobei die letzten vier Gruppen gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter:

- (a) Halogenatomen, - OR^4 , - NR^5R^6 , - $CONR^5R^6$, - $COOR^7$, - NR^8COR^9 , - SR^{10} , - SO_2R^{10} , - $SO_2NR^5R^6$, - $NR^8SO_2R^9$;
- (b) einem 3-8-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls ein oder mehrere unter O, S, NR^8 ausgewählte Atome enthält und gegebenenfalls selbst durch C_{1-3} -Alkyl oder Halogen substituiert ist; oder
- (c) einer gegebenenfalls durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Cyano, Nitro, - OR^4 -, - NR^5R^6 -, - $CONR^5R^6$ -, - NR^8COR^9 -, - $SO_2NR^5R^6$ -, - $NR^8SO_2R^9$ -, C_1 - C_6 -Alkyl- und Trifluormethylgruppen ausgewählte Substituenten substituierten Aryl- oder Heteroarylgruppe

ausgewählte Substituentengruppen substituiert sein können;

R^4 für Wasserstoff oder eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, - OR^{11} , - NR^5R^6 oder einer gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Cyano, Nitro, - OR^{11} -, - NR^5R^6 -, - $CONR^5R^6$ -, - NR^8COR^9 -, - $SO_2NR^5R^6$ -, - $NR^8SO_2R^9$ -, C_1 - C_6 -Alkyl- und Trifluormethylgruppen ausgewählte Substituenten substituierten Aryl- oder Heteroarylgruppe ausgewählte Substituentengruppen substituierte C_1 - C_6 -Alkylgruppe steht; oder R^4 für ein Halogenatom, - OR^{11} , - NR^5R^6 oder eine gegebenenfalls durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Cyano, Nitro, - OR^{11} -, - NR^5R^6 -, - $CONR^5R^6$ -, - NR^8COR^9 -, - $SO_2NR^5R^6$ -, - $NR^8SO_2R^9$ -, C_1 - C_6 -Alkyl- und Trifluormethylgruppen ausgewählte Substituenten substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe steht;

R^5 und R^6 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_6 -Alkyl-, Phenyl- oder Heteroarylgruppe stehen, wobei die letzten drei Gruppen gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Phenyl, - OR^{14} und - $NR^{15}R^{16}$, - $CONR^{15}R^{16}$, - $NR^{15}COR^{16}$, - $SONR^{15}R^{16}$ und - $NR^{15}SO_2R^{16}$ ausgewählte Substituentengruppen substituiert sind,

oder

R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 7-gliedriges gesättigtes heterocyclisches Ringsystem bilden, welches gegebenenfalls ein weiteres unter Sauerstoff- und Stickstoffatomen ausgewähltes Heteroatom enthält und gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Phenyl, - OR^{14} , - $COOR^{14}$, - $NR^{15}R^{16}$, - $CONR^{15}R^{16}$, - $NR^{15}COR^{16}$, - $SONR^{15}R^{16}$, - $NR^{15}SO_2R^{16}$ oder gegebenenfalls selbst durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen und - $NR^{15}R^{16}$ - und - OR^{17} -Gruppen ausgewählte Substituenten substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl ausgewählte Substituentengruppen substituiert ist;

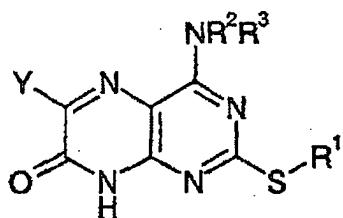
R^{10} für eine C_1 - C_6 -Alkyl- oder Phenylgruppe steht, die jeweils gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Phenyl, - OR^{17} und - $NR^{15}R^{16}$ ausgewählte Substituentengruppen substituiert ist;

Y für $NR^{20}R^{21}$, OR^4 , SR^4 , eine Heteroarylgruppe oder NR^5R^6 steht, wobei R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 7-gliedriges gesättigtes heterocyclisches Ringsystem bilden, welches gegebenenfalls ein weiteres unter Sauerstoff- und Stickstoffatomen ausgewähltes Heteroatom enthält und gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Phenyl, - OR^{14} , - $COOR^{14}$, - $NR^{15}R^{16}$, - $CONR^{15}R^{16}$, - $NR^{15}COR^{16}$, - $SONR^{15}R^{16}$, - $NR^{15}SO_2R^{16}$ oder gegebenenfalls selbst durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen und - $NR^{15}R^{16}$ - und - OR^{17} -Gruppen ausgewählte Substituenten substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl ausgewählte Substituentengruppen substituiert ist;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{14} , R^{15} , R^{16} und R^{17} jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_6 -Alkyl- oder Phenylgruppe stehen und

R^{20} und R^{21} die gleiche Bedeutung wie R^2 und R^3 besitzen.

[0009] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ferner Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate davon:



(1)

worin

R^1 für eine C_3 - C_7 -carbocyclische Gruppe, C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl- oder C_2 - C_6 -Alkinylgruppe steht, wobei jede dieser Gruppen gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, oder einer gegebenenfalls selbst durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Cyano, Nitro, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, C_1 - C_6 -Alkyl- und Trifluormethylgruppen ausgewählte Substituenten substituierten Aryl- oder Heteroarylgruppe ausgewählte Substituentengruppen substituiert ist;

R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_3 - C_7 -carbocyclische Gruppe, C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl- oder C_2 - C_6 -Alkinylgruppe stehen, wobei die letzten vier Gruppen gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter:

- (a) Halogenatomen, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$;
- (b) einem 3-8-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls ein oder mehrere unter O, S, NR^8 ausgewählte Atome enthält und gegebenenfalls selbst durch C_{1-3} -Alkyl oder Halogen substituiert ist; oder
- (c) einer gegebenenfalls durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Cyano, Nitro, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-NR^8COR^9$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, C_1 - C_6 -Alkyl- und Trifluormethylgruppen ausgewählte Substituenten substituierten Aryl- oder Heteroarylgruppe

ausgewählte Substituentengruppen substituiert sein können;

R^4 für Wasserstoff oder eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, $-OR^{11}$, $-NR^5R^6$ oder einer gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Cyano, Nitro, $-OR^{11}$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-NR^8COR^9$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, C_1 - C_6 -Alkyl- und Trifluormethylgruppen ausgewählte Substituenten substituierten Aryl- oder Heteroarylgruppe ausgewählte Substituentengruppen substituierte C_1 - C_6 -Alkylgruppe steht;

R^5 und R^6 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_6 -Alkyl- oder Phenylgruppe stehen, wobei die letzten zwei Gruppen gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Phenyl, $-OR^{14}$ und $-NR^{15}R^{16}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}COR^{16}$, $-SONR^{15}R^{16}$ und $NR^{15}SO_2R^{16}$ ausgewählte Substituentengruppen substituiert sind,

oder

R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 7-gliedriges gesättigtes heterocyclisches Ringsystem bilden, welches gegebenenfalls ein weiteres unter Sauerstoff- und Stickstoffatomen ausgewähltes Heteroatom enthält und gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Phenyl, $-OR^{14}$, $-COOR^{14}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}COR^{16}$, $-SONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}SO_2R^{16}$ oder gegebenenfalls selbst durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen und $-NR^{15}R^{16}$ - und $-OR^{17}$ -Gruppen ausgewählte Substituenten substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl ausgewählte Substituentengruppen substituiert ist;

R^{10} für eine C_1 - C_6 -Alkyl- oder Phenylgruppe steht, die jeweils gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Phenyl, $-OR^{17}$ und $-NR^{15}R^{16}$ ausgewählte Substituentengruppen substituiert ist;

Y für $NR^{20}R^{21}$, OR^4 oder SR^4 steht;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} und R^{19} jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_6 -Alkyl- oder Phenylgruppe stehen und

 R^{20} und R^{21} die gleiche Bedeutung wie R^2 und R^3 besitzen.

[0010] Sofern nicht anders vermerkt, schließt der Begriff Alkyl im Rahmen der vorliegenden Beschreibung sowohl geradkettige als auch verzweigtkettige Alkylgruppen ein. Jedoch ist bei Bezugnahme auf einzelne Alkylgruppen wie „Propyl“ ausschließlich die geradkettige Variante und bei Bezugnahme auf einzelne verzweigtket-

tige Alkylgruppen wie t-Butyl ausschließlich die verzweigtkettige Variante gemeint. Beispiele für C₁-C₃-Alkyl sind u. a. Methyl, Ethyl und Propyl. Beispiele für C₁-C₆-Alkyl sind u. a. die Beispiele für C₁-C₃-Alkyl und zusätzlich Butyl, t-Butyl, Pentyl, 2-Methylbutyl und Hexyl. Beispiele für C₁-C₈-Alkyl sind u. a. die Beispiele für C₁-C₆-Alkyl und zusätzlich Heptyl, 2-Ethyl-3-methylbutyl und Octyl. Eine analoge Konvention gilt für andere Begriffe wie Alkenyl und Alkinyl. Beispielsweise schließt C₂-C₆-Alkenyl Vinyl, Allyl, 1-Propenyl, 2-Butenyl, 2-Methylbut-2-enyl und 4-Hexenyl ein. Beispiele für C₂-C₆-Alkinyl sind u. a. Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl und 1-Methylpent-2-inyl.

[0011] Eine C₃-C₇-carbocyclische Gruppe ist ein gesättigtes, teilweise gesättigtes oder ungesättigtes Ringsystem mit 3 bis 7 Ringkohlenstoffatomen. Zu den C₃-C₇-carbocyclischen Gruppen gehören Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl und Cyclohexenyl.

[0012] Beispiele für 4- bis 7-gliedrige gesättigte heterocyclische Ringsysteme, die gegebenenfalls ein weiteres unter Sauerstoff- und Stickstoffatomen ausgewähltes Heteroatom enthalten, sind Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl und Piperazinyl.

[0013] Arylgruppen sind u. a. Phenyl und Naphthyl. Heteroaryl ist definiert als ein 5- oder 6-gliedriger aromatischer Ring mit einem oder mehreren unter N, S und O ausgewählten Heteroatomen. Beispiele hierfür sind Pyridin, Pyrimidin, Thiazol, Oxazol, Pyrazol, Imidazol und Furan. Weitere Beispiele sind Pyridin, Pyrimidin, Thiazol, Oxazol, Pyrazol, Imidazol, Furan, Triazol und Thiadiazol.

[0014] Zu den Halogenatomen gehören Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugte Halogenatome sind Fluor und Chlor.

[0015] Wo eine Gruppe durch einen oder mehrere Substituenten substituiert oder gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, versteht es sich, daß diese Definition die Auswahl aller Substituenten aus einer der angegebenen Gruppen und die Auswahl der Substituenten aus zwei oder mehr der angegebenen Gruppen einschließt. Ein oder mehrere bedeutet vorzugsweise 1, 2 oder 3. Ein oder mehrere kann auch 1 oder 2 bedeuten. Wo ein Ring ein oder mehrere Atome enthält oder gegebenenfalls ein oder mehrere Atome enthält, enthält er vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 Atome.

[0016] Bestimmte Verbindungen der Formel (I) können in stereoisomeren Formen existieren. Die Erfindung umfaßt selbstverständlich alle geometrischen und optischen Isomere der Verbindungen der Formel (I) und Gemische davon, einschließlich Racematen. Tautomere und Gemische davon bilden ebenfalls einen Aspekt der vorliegenden Erfindung.

[0017] Die Erfindung umfaßt ferner alle solvatisierten Formen von Verbindungen der Formel (I) und Salzen davon.

[0018] Bevorzugte Werte für R¹, R², R³ und Y sind wie folgt. Diese Werte können gegebenenfalls mit allen Definitionen, Ansprüchen oder Ausführungsformen gemäß vor- oder nachstehenden Definitionen verwendet werden.

[0019] Geeigneterweise steht die Gruppe R¹ für eine C₃-C₇-carbocyclische Gruppe, C₁-C₈-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinylgruppe, wobei jede dieser Gruppen gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, oder einer gegebenenfalls selbst durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Cyano, Nitro, -OR⁴-, -NR⁵R⁶-, -CONR⁵R⁶-, -COOR⁷-, -NR⁸COR⁹-, -SR¹⁰-, -SO₂R¹⁰-, -SO₂NR⁵R⁶-, -NR⁸SO₂R⁹-, C₁-C₆-Alkyl- und Trifluormethylgruppen ausgewählte Substituenten substituierten Aryl- oder Heteroarylgruppe ausgewählte Substituentengruppen substituiert ist. Besonders vorteilhaft sind diejenigen Verbindungen der Formel (I), worin R¹ für eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe steht. Besonders bevorzugt steht R¹ für Benzyl oder durch eine oder mehrere C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₆-Alkoxygruppen oder Halogenatome substituiertes Benzyl, insbesondere durch zwei Halogenatome substituiertes Benzyl.

[0020] Vorzugsweise steht eine der Gruppen R² und R³ für Wasserstoff und die andere für durch Hydroxy und eine oder mehrere Methyl- oder Ethylgruppen substituiertes C₁-C₈-Alkyl. Besonders bevorzugt steht eine der Gruppen R² und R³ für Wasserstoff und die andere für CH(CH₃)CH₂OH, CH(Et)CH₂OH, C(CH₃)₂CH₂OH oder CH(CH₂OH)₂. Wenn eine der Gruppen R² und R³ für Wasserstoff steht und die andere für CH(CH₃)CH₂OH oder CH(Et)CH₂OH steht, liegen die resultierenden Verbindungen der Formel (I) vorzugsweise in Form des (R)-Isomers vor. Ganz besonders bevorzugt steht eine der Gruppen R² und R³ für Wasserstoff und die andere für

$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$.

[0021] Vorzugsweise steht Y für $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OR}^4$, $-\text{SR}^4$, eine Heteroarylgruppe oder $-\text{NR}^5\text{R}^6$, wobei R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 7-gliedriges gesättigtes heterocyclisches Ringsystem bilden, welches gegebenenfalls ein weiteres unter Sauerstoff- und Stickstoffatomen ausgewähltes Heteroatom enthält und gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ausgewählte Substituentengruppen substituiert ist.

[0022] Vorzugsweise steht eine der Gruppen R^{20} und R^{21} für Wasserstoff oder Methyl und die andere für eine durch Hydroxy substituierte $\text{C}_3\text{-C}_7$ -carbocyclische Gruppe oder durch $-\text{OR}^4$, gegebenenfalls durch Methyl substituiertes Heteroaryl oder einen 3- bis 8-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls ein oder mehrere unter O, S und NR^8 ausgewählte Heteroatome enthält, substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$.

[0023] Vorzugsweise steht R^4 für Wasserstoff oder eine gegebenenfalls durch $-\text{NR}^5\text{R}^6$ oder eine gegebenenfalls durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Cyano, Nitro, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ - und Trifluormethylgruppen ausgewählte Substituenten substituierte Heteroarylgruppe substituierte $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylgruppe}$; oder R^4 steht für eine gegebenenfalls durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter $-\text{OH}$ und Methyl ausgewählte Substituenten substituierte Heteroarylgruppe.

[0024] Vorzugsweise steht eine der Gruppen R^5 und R^6 für Wasserstoff und die andere für $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder eine Heteroarylgruppe; oder R^5 und R^6 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 7-gliedriges gesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches gegebenenfalls ein weiteres unter Sauerstoff- und Stickstoffatomen ausgewähltes Heteroatom enthält und gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ausgewählte Substituentengruppen substituiert ist.

[0025] Eine bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I), worin
 R^1 für Benzyl oder durch eine oder mehrere $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ - oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxygruppen}$ oder Halogenatome substituiertes Benzyl steht;
 R^2 für Wasserstoff steht;
 R^3 für durch Hydroxy und eine oder mehrere Methyl- oder Ethylgruppen substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ steht;
 Y für $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OR}^4$, $-\text{SR}^4$, eine Heteroarylgruppe oder $-\text{NR}^5\text{R}^6$ steht;
 R^{20} für Wasserstoff oder Methyl steht;
 R^{21} für eine durch Hydroxy substituierte $\text{C}_3\text{-C}_7$ -carbocyclische Gruppe oder durch $-\text{OR}^4$, Heteroaryl (gegebenenfalls substituiert durch Methyl) oder einen 3- bis 8-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls ein oder mehrere unter O, S und NR^8 ausgewählte Atome enthalten kann, substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ steht;
 R^4 für Wasserstoff oder eine durch $-\text{NR}^5\text{R}^6$ oder eine gegebenenfalls durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Cyano, Nitro, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ - und Trifluormethylgruppen ausgewählte Substituenten substituierte Heteroarylgruppe substituiert ist, substituierte $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylgruppe}$ steht; oder R^4 für eine gegebenenfalls durch einen oder mehrere unabhängig unter $-\text{OH}$ und Methyl ausgewählte Substituenten substituierte Heteroarylgruppe steht;
 R^5 für Wasserstoff steht;
 R^6 für $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder eine Heteroarylgruppe steht;
oder R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 7-gliedriges gesättigtes heterocyclisches Ringsystem bilden, welches gegebenenfalls ein weiteres unter Sauerstoff- und Stickstoffatomen ausgewähltes Heteroatom enthält und gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ausgewählte Substituentengruppen substituiert ist;
 R^8 für ein Wasserstoffatom oder eine $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ - oder Phenylgruppe steht;
 R^9 für ein Wasserstoffatom oder eine $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ - oder Phenylgruppe steht und
 R^{11} für ein Wasserstoffatom oder eine $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ - oder Phenylgruppe steht.

[0026] Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I), worin

R^1 für durch zwei Halogenatome substituiertes Benzyl steht;

R^2 für Wasserstoff steht;

R^3 für $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ oder $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ steht;

Y für $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OR}^4$, $-\text{SR}^4$, eine Heteroarylgruppe oder $-\text{NR}^5\text{R}^6$ steht;

R^{20} für Wasserstoff oder Methyl steht;

R^{21} für eine durch Hydroxy substituierte $\text{C}_3\text{-C}_7$ -carbocyclische Gruppe oder durch $-\text{OR}^4$, Heteroaryl (gegebenenfalls substituiert durch Methyl) oder einen 3- bis 8-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls ein oder mehrere

unter O, S und NR⁸ ausgewählte Atome enthalten kann, substituiertes C₁-C₄-Alkyl steht; R⁴ für Wasserstoff oder eine durch -NR⁵R⁶ oder eine gegebenenfalls durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Cyano, Nitro, -OR¹¹, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, -SO₂NR⁵R⁶-, -NR⁸SO₂R⁹-, C₁-C₆-Alkyl- und Trifluormethylgruppen ausgewählte Substituenten substituierte Heteroarylgruppe substituiert ist, substituierte C₁-C₆-Alkylgruppe steht; oder R⁴ für eine gegebenenfalls durch einen oder mehrere unabhängig unter -OH und Methyl ausgewählte Substituenten substituierte Heteroarylgruppe steht; R⁵ für Wasserstoff steht; R⁶ für C₁-C₆-Alkyl oder eine Heteroarylgruppe steht; oder R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 7-gliedriges gesättigtes heterocyclisches Ringsystem bilden, welches gegebenenfalls ein weiteres unter Sauerstoff- und Stickstoffatomen ausgewähltes Heteroatom enthält und gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter -OH, -NH₂ oder C₁-C₄-Alkyl ausgewählte Substituentengruppen substituiert ist; R⁸ für ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆-Alkyl- oder Phenylgruppe steht; R⁹ für ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆-Alkyl- oder Phenylgruppe steht und R¹¹ für ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆-Alkyl- oder Phenylgruppe steht.

[0027] Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I), worin

R¹ für durch zwei Fluoratome substituiertes Benzyl steht;

R² für Wasserstoff steht;

R³ für CH(CH₃)CH₂OH steht;

Y für (2-Hydroxyethyl)amino, (Phenylmethyl)amino, Amino, 1H-Imidazolyl, (1-Methyl-1H-imidazolyl)thio, Methoxy, (3-Pyridylmethyl)amino, [(5-Methyl-2-furanyl)methyl]amino, 3,5-Dimethyl-1-piperazinyl, N-Methyl-N-[(3-methyl-5-isoxazolyl)methyl]amino, [2-(2-Pyrimidinylamino)ethyl]amino, 4-Morpholinyl, [2-(4-Morpholinyl)ethyl]amino, (2-Methoxyethyl)amino, 2-(Furanylmethyl)amino, 1-Azetidinyl, [(5-Methylpyrazinyl)methyl]amino, [2-(2-Furanyl)ethyl]amino, [3-(4-Morpholinyl)propyl]amino, (3-Methyl-5-isoxazolyl)methyl]amino, 3-Hydroxy-1-pyrrolidinyl, (2-Furanylmethyl)thio, (2-Hydroxypropyl)amino, [2-(Dimethylamino)ethyl]thio, (2-Hydroxypropyl)amino, (3-Hydroxypropyl)amino, N-(2-Hydroxyethyl)-N-methylamino, (5-Hydroxy-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio, (4-Hydroxycyclohexyl)amino, 1,3,4-Thiazol-2-ylthio, [4-Hydroxy-2-cyclopenten-1-yl]amino, 3-Hydroxy-1-pyrrolidinyl, 3-Hydroxy-3-methyl-1-azetidinyl, 3-Amino-1-pyrrolidinyl und (2-Aminoethyl)thio steht.

[0028] Besonders bevorzugt erfundungsgemäße Verbindungen sind u. a.:

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(2-hydroxyethyl)amino]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(phenylmethyl)amino]-7(8H)-pteridinon;

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6,7-pteridindion;

6-Amino-2-[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-(1H-imidazol-1-yl)-7(8H)-pteridinon;

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-7(8H)-pteridinon;

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-methoxy-7(8H)-pteridinon;

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(3-pyridinylmethyl)amino]-7(8H)-pteridinon;

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(5-methyl-2-furanyl)methyl]amino]-7(8H)-pteridinon;

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(3R,5S)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[methyl[(3-methyl-5-isoxazolyl)methyl]amino]-7(8H)-pteridinon;

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(2-(2-pyrimidinylamino)ethyl)amino]-7(8H)-pteridinon;

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-(4-morpholinyl)-7(8H)-pteridinon;

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(2-(4-morpholinyl)ethyl)amino]-7(8H)-pteridinon;

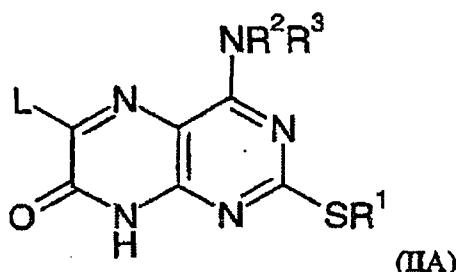
2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(2-methoxyethyl)amino]-7(8H)-pteridinon;

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(2-furanylmethyl)amino]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-

no]-7(8H)-pteridinon;
 6-(1-Azetidinyl)-2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(5-methylpyrazinyl)methyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-6-[[2-(2-furanyl)ethyl]amino]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[[3-(4-morpholinyl)propyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(3-methyl-5-isoxazolyl)methyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(3S)-3-hydroxy-1-pyrrolidinyl]-7(8H)-pteridinon;
 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(2-furanyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(2-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(2-(dimethylamino)ethyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(2S)-2-hydroxypropyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(3-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(2-hydroxyethyl)methylamino]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(5-hydroxy-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-7(8H)-pteridinon;
 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(4-hydroxycyclohexyl)amino]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-(1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)-7(8H)-pteridinon;
 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-6-[(1S,4R)-4-hydroxy-2-cyclopenten-1-yl]amino]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(3R)-3-hydroxy-1-pyrrolidinyl]-7(8H)-pteridinon;
 2-[[2,3-Difluorophenyl)methyl]thio]-6-(3-hydroxy-3-methyl-1-azetidinyl)-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 6-[(3S)-3-Amino-1-pyrrolidinyl]-2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon und
 6-[(2-Aminoethyl)thio]-2-[[2,3-difluorophenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon.

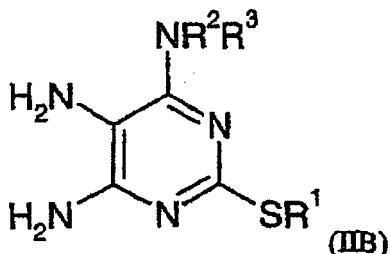
[0029] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung

(a) einer Verbindung der Formel (I), worin Y für $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ steht, bei dem man eine Verbindung der Formel (IIA), worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen oder für geschützte Derivate davon stehen und L für eine Abgangsgruppe wie Brom steht, mit einem Amin $\text{HNR}^{20}\text{R}^{21}$ behandelt



(b) einer Verbindung der Formel (I), worin Y für OR^4 steht, bei dem man eine Verbindung der Formel (IIA), worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen oder für geschützte Derivate davon stehen und L für eine Abgangsgruppe wie Brom steht, mit einem Alkohol R^4OH behandelt,
 (c) einer Verbindung der Formel (I), worin Y für SR^4 steht, bei dem man eine Verbindung der Formel (IIA), worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen oder für geschützte Derivate da-

von stehen und L für eine Abgangsgruppe wie Brom steht, mit einem Thiol R⁴SH behandelt, oder
 (d) einer Verbindung der Formel (I), worin Y für NR⁵R⁶ steht, bei dem man eine Verbindung der Formel (IIA),
 worin R¹, R² und R³ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen oder für geschützte Derivate da-
 von stehen und L für eine Abgangsgruppe wie Brom steht, mit einem Amin HNR⁵R⁶ behandelt,
 (e) einer Verbindung der Formel (I), worin Y für eine Heteroarylgruppe steht, bei dem man eine Verbindung
 der Formel (IIA), worin R¹, R² und R³ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen oder für ge-
 schützte Derivate davon stehen und L für eine Abgangsgruppe wie Brom steht, mit einem Heteroaren be-
 handelt,
 (f) einer Verbindung der Formel (I), worin Y für OH steht, bei dem man eine Verbindung der Formel (IIB):



worin R¹, R² und R³ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen oder für geschützte Derivate da-
 von stehen, mit Oxalsäurediethylester behandelt, oder

(g) einer Verbindung der Formel (I), worin Y für NH₂ steht, bei dem man eine Verbindung der Formel (IIB),
 worin R¹, R² und R³ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen oder für geschützte Derivate da-
 von stehen, mit Iminomethoxyessigsäuremethylester-hydrochlorid behandelt,

und gegebenenfalls nach Verfahren (a), (b), (c), (d) oder (e) und in beliebiger Reihenfolge:

- Schutzgruppen abspaltet
- ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder einen pharmazeutisch annehmbaren in vivo hy-
 drolysierbaren Ester bildet.

[0030] Die Umsetzung von Verbindungen der Formel (IIA) mit einem Amin HNR²⁰R²¹ kann in einem Lösungs-
 mittel wie N-Methylpyrrolidinon bei einer Temperatur zwischen 0°C und 150°C in Gegenwart einer Base wie
 N,N-Diisopropylethylamin durchgeführt werden.

[0031] Die Umsetzung von Verbindungen der Formel (IIA) mit einem Alkohol R⁴OH kann unter Verwendung
 des Alkohols R⁴OH als Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen 0°C und 150°C in Gegenwart einer Base
 wie Butyllithium durchgeführt werden.

[0032] Die Umsetzung von Verbindungen der Formel (IIA) mit einem Thiol R⁴SH kann in einem Lösungsmittel
 wie DMSO bei einer Temperatur zwischen 0°C und 150°C in Gegenwart einer Base wie Kalium-tert-butoxid
 durchgeführt werden.

[0033] Die Umsetzung von Verbindungen der Formel (IIA) mit einem Amin HNR⁵R⁶ kann in einem Lösungs-
 mittel wie N-Methylpyrrolidinon bei einer Temperatur zwischen 0°C und 150°C in Gegenwart einer Base wie
 N,N-Diisopropylethylamin durchgeführt werden.

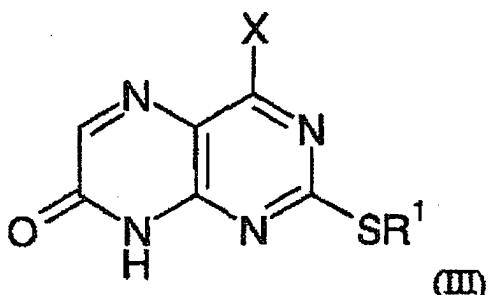
[0034] Die Umsetzung von Verbindungen der Formel (IIA) mit einem Heteroaren kann in einem Lösungsmittel
 wie DMSO bei einer Temperatur zwischen 0°C und 150°C in Gegenwart einer Base wie Kalium-tert-butoxid
 durchgeführt werden.

[0035] Die Umsetzung von Verbindungen der Formel (IIB) mit Oxalsäurediethylester kann ohne Lösungsmittel
 bei einer Temperatur zwischen 50°C und 200°C durchgeführt werden.

[0036] Die Umsetzung von Verbindungen der Formel (IIB) mit Iminomethoxyessigsäuremethylester-hydro-
 chlorid kann in Ethanol in Gegenwart einer Base wie N,N-Diisopropylethylamin bei einer Temperatur zwischen
 0°C und 150°C durchgeführt werden.

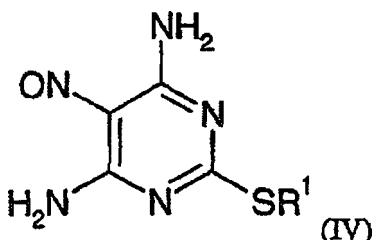
[0037] Verbindungen der Formel (IIA), worin R¹, R² und R³ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besit-
 zen und L für Brom steht, können aus Verbindungen der Formel (IIA), worin R¹, R² und R³ die unter Formel (I)
 angegebene Bedeutung besitzen und L für Wasserstoff steht, durch Behandlung mit Brom in einem Lösungs-
 mittel wie Acetonitril bei einer Temperatur zwischen 0°C und 100°C hergestellt werden.

[0038] Verbindungen der Formel (IIA), worin R¹, R² und R³ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen und L für Wasserstoff steht, können aus Verbindungen der Formel (III), worin R¹ die oben angegebene Bedeutung besitzt und X für eine Abgangsgruppe wie Brom steht, durch Behandlung mit einem Amin HNR²R³ hergestellt werden. Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel wie N-Methylpyrrolidinon bei einer Temperatur zwischen 0°C und 150°C in Gegenwart einer Base wie N,N-Diisopropylethylamin durchgeführt werden.



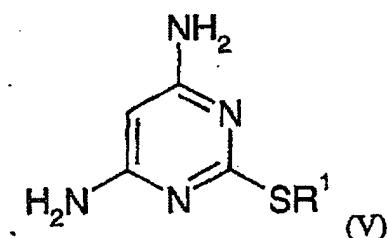
[0039] Verbindungen der Formel (III), worin R¹ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt und X für eine Abgangsgruppe wie Brom steht, können durch Behandlung einer Verbindung der Formel (III), worin R¹ die oben angegebene Bedeutung besitzt und X für NH₂ steht, mit einem Diazotierungsmittel wie Isoamylnitrit in Gegenwart eines Halogenierungsmittels wie Bromoform hergestellt werden. Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel wie DMSO bei einer Temperatur zwischen 0°C und 150°C durchgeführt werden.

[0040] Verbindungen der Formel (III), worin R¹ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt und X für NH₂ steht, können durch Behandlung einer Verbindung der Formel (IV):

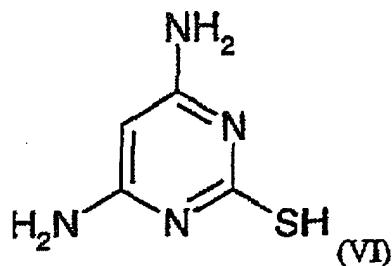


worin R¹ die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit Phosphonoessigsäuretriethylester in Gegenwart einer Base wie Butyllithium hergestellt werden. Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel wie DMF bei einer Temperatur zwischen 0°C und 100°C durchgeführt werden.

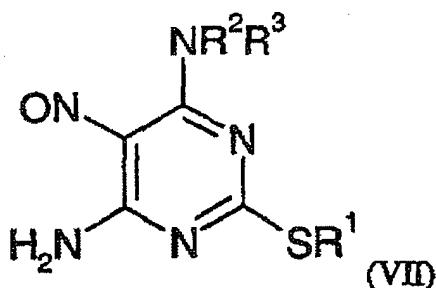
[0041] Verbindungen der Formel (IV), worin R¹ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, können durch Behandlung einer Verbindung der Formel (V), worin R¹ die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit einem Nitrosierungsmittel wie Natriumnitrit hergestellt werden. Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel wie wäßriger Essigsäure bei einer Temperatur zwischen 0°C und 100°C durchgeführt werden.



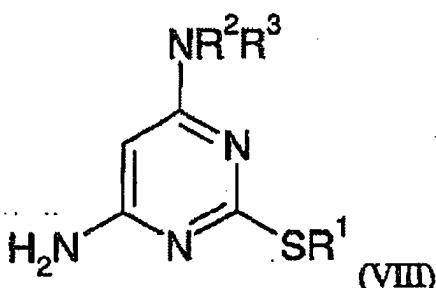
[0042] Verbindungen der Formel (V), worin R¹ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, können durch Behandlung einer Verbindung der Formel (VI) mit einer Verbindung der Formel R¹X, worin R¹ die oben angegebene Bedeutung besitzt und X für eine Abgangsgruppe wie Bromid steht, in Gegenwart einer Base wie Kalium-tert-butoxid hergestellt werden. Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel wie DMSO bei Raumtemperatur durchgeführt werden.



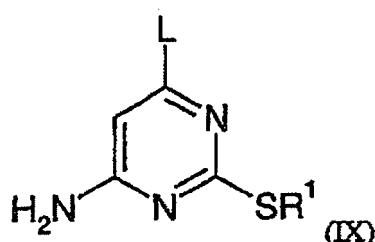
[0043] Verbindungen der Formel (IIB), worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, können durch Behandlung von Verbindungen der Formel (VII), worin R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Reduktionsmittel wie Zink hergestellt werden. Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel wie Ethanol unter Rückfluß durchgeführt werden.



[0044] Verbindungen der Formel (VII), worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, können durch Behandlung von Verbindungen der Formel (VIII), worin R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Nitrosierungsmittel wie Natriumnitrit in Essigsäure hergestellt werden. Die Umsetzung kann zweckmäßigerweise bei Raumtemperatur durchgeführt werden.



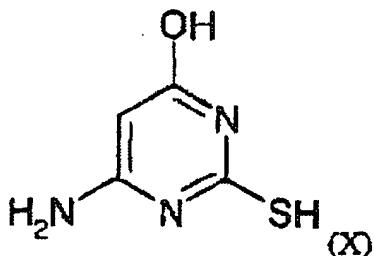
[0045] Verbindungen der Formel (VIII), worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, können durch Behandlung von Verbindungen der Formel (IX), worin R^1 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt und L für eine Abgangsgruppe wie Chlor steht, mit einem Amin HNR^2R^3 hergestellt werden. Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel wie N-Methylpyrrolidinon bei erhöhter Temperatur, beispielsweise zwischen 50°C und 200°C, durchgeführt werden.



[0046] Verbindungen der Formel (IX), worin R^1 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt und L für eine Abgangsgruppe wie Chlor steht, können durch Behandlung von Verbindungen der Formel (IX), worin R^1 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt und L für Hydroxy steht, durch Behandlung mit einem Halogenierungsmittel wie Phosphoroxidchlorid hergestellt werden. Die Umsetzung kann in Gegenwart einer Base wie 2-Picolin bei einer Temperatur zwischen 0°C und 150°C durchgeführt werden.

[0047] Verbindungen der Formel (IX), worin R^1 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt und L für

Hydroxy steht, können aus Verbindungen der Formel (X) durch Behandlung mit einer Verbindung der Formel R¹X, worin R¹ die oben angegebene Bedeutung besitzt und X für eine Abgangsgruppe wie Bromid steht, hergestellt werden. Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel wie wässrigem DMF unter Verwendung einer Base wie Kaliumhydroxid bei Raumtemperatur durchgeführt werden.



[0048] Verbindungen der Formel (VI) und (X) sind im Handel erhältlich.

[0049] Wie für den Fachmann leicht ersichtlich ist, müssen bei den erfindungsgemäßen Verfahren die funktionellen Gruppen wie Hydroxyl- oder Aminogruppen in den Ausgangsreagentien oder Zwischenverbindungen möglicherweise durch Schutzgruppen geschützt werden. Somit kann die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) die Abspaltung einer oder mehrerer Schutzgruppen in einer geeigneten Stufe umfassen. Eine vollständige Beschreibung der Schätzung und Entschützung funktioneller Gruppen findet sich in „Protective Groups in Organic Chemistry“, Herausgeber J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), und „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2. Auflage, T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

[0050] Neue Zwischenverbindungen bilden einen weiteren Aspekt der Erfindung. Insbesondere wird eine Zwischenverbindung der Formel (IIA) bereitgestellt. L steht für eine unter Hydroxy, Brom oder Chlor ausgewählte Abgangsgruppe; R² steht für Wasserstoff; R³ steht für CH(CH₃)CH₂OH; und R¹ steht für durch zwei Fluoratome substituiertes Benzyl.

[0051] Die Verbindungen der obigen Formel (I) können in ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, vorzugsweise ein Basenadditionssalz, wie z.B. ein Natrium-, Kalium Calcium-, Aluminium-, Lithium-, Magnesium-, Zink-, Benzathin-, Chlorprocain-, Cholin-, Diethanolamin-, Ethanolamin-, Ethyldiamin-, Meglumin-, Tromethamin- oder Procainsalz, oder ein Säureadditionssalz, wie z.B. ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Phosphat, Acetat, Fumarat, Maleat, Tartrat, Citrat, Oxalat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat, umgewandelt werden.

[0052] Die Verbindungen der obigen Formel (I) können in einen pharmazeutisch annehmbaren Ester davon umgewandelt werden. Ein in vivo hydrolysierbarer Ester einer Verbindung der Formel (I) mit einer Carboxy- oder Hydroxygruppe ist ein pharmazeutisch annehmbarer Ester, der im menschlichen oder tierischen Körper unter Bildung der zugrundeliegenden Säure bzw. des zugrundeliegenden Alkohols hydrolysiert wird. Derartige Ester können durch beispielsweise intravenöse Verabreichung der zu testenden Verbindung an ein Versuchstier und nachfolgende Untersuchung der Körperflüssigkeit des Tiers identifiziert werden.

[0053] Geeignete pharmazeutisch annehmbare Ester für Carboxy sind u. a. C₁₋₆-Alkoxymethylester, beispielsweise Methoxymethyl, C₁₋₆-Alkanoyloxymethylester, beispielsweise Pivaloyloxymethyl, Phthalidylester, C₃₋₈-Cycloalkoxycarbonyloxy-C₁₋₆-alkylester, beispielsweise 1-Cyclohexylcarbonyloxyethyl; 1,3-Dioxolen-2-onylmethylester, beispielsweise 5-Methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; und C₁₋₆-Alkoxy carbonyloxyethyl-ester, beispielsweise 1-Methoxy-carbonyloxyethyl, und können an jeder Carboxygruppe in den erfindungsgemäßen Verbindungen gebildet werden.

[0054] Geeignete pharmazeutisch annehmbare Ester für Hydroxy sind u. a. anorganische Ester wie Phosphatester (einschließlich cyclischer Phosphorsäureamidester) und α-Acyloxyalkylether und verwandte Verbindungen, die infolge der in-vivo-Hydrolyse des Esters unter Bildung der zugrundeliegenden Hydroxygruppe(n) abgebaut werden. Beispiele für α-Acyloxyalkylether sind Acetoxymethoxy und 2,2-Dimethylpropionyloxymethoxy. Als Auswahl für Gruppen für Hydroxyl, die in vivo hydrolysierbare Ester bilden, seien C₁-C₁₀-Alkanoyl, Benzoyl, Phenylacetyl- und substituiertes Benzoyl und Phenylacetyl, C₁-C₁₀-Alkoxy carbonyl (zur Bildung von Alkylcarbonaten), Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl und N-(Di-C₁-C₄-alkylaminoethyl)-N-C₁-C₄-alkylcarbamoyl (zur Bildung von Carbamaten), Di-C₁-C₄-alkylaminoacetyl und Carboxyacetyl genannt. Beispiele für Ringsubstituenten an Phenylacetyl und Benzoyl sind Aminomethyl, C₁-C₄-Alkylaminomethyl und Di(C₁-C₄-alkyl)aminomethyl sowie ausgehend von einem Ringstickstoffatom über eine Methylengruppe an die 3- oder 4-Stellung des Benzoyl-

rings gebundenes Morpholino oder Piperazino. Andere interessante in vivo hydrolysierbare Ester sind beispielsweise R^A(O)O-C₁-C₆-Alkyl-CO, worin R^A beispielsweise für Benzyloxy-C₁-C₄-alkyl oder Phenyl steht. Geeignete Substituenten an einer Phenylgruppe in derartigen Estern sind beispielsweise 4-C₁-C₄-Piperazino-C₁-C₄-alkyl, Piperazino-C₁-C₄-alkyl und Morpholino-C₁-C₄-alkyl.

[0055] Die Verbindungen der Formel (I) haben Wirkung als Pharmazeutika, insbesondere als Modulatoren der Aktivität von Chemokinrezeptoren (insbesondere CXCR2), und können bei der (therapeutischen oder prophylaktischen) Behandlung von Beschwerden/Krankheiten bei Menschen und Tieren verwendet werden, die durch übermäßige oder unregulierte Produktion von Chemokinen verschlimmert oder verursacht werden. Beispiele für derartige Beschwerden/Krankheiten sind:

- (1) (Atemwege) Obstruktive Atemwegserkrankungen einschließlich chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD); Asthma, wie z.B. Bronchialasthma, allergisches Asthma, Intrinsic-Asthma, Extrinsic-Asthma und stauballergisches Asthma, insbesondere chronisches oder inveteriertes Asthma (z.B. Spätasthma und Überreaktion der Atemwege); Bronchitis; akute, allergische, atrophische Rhinitis und chronische Rhinitis einschließlich Rhinitis caseosa, hypertrophischer Rhinitis, Rhinitis purulenta, Rhinitis sicca und Rhinitis medicamentosa; membranöse Rhinitis einschließlich kruppöser, fibrinöser und pseudomembranöser Rhinitis und scrofulöser Rhinitis; saisonale Rhinitis einschließlich Rhinitis nervosa (Heuschnupfen) und vasomotorischer Rhinitis; Sarkoidose, Drescherkrankheit und verwandte Krankheiten, Lungenfibrose und idiopathische interstitielle Pneumonie;
- (2) (Knochen und Gelenke) rheumatoide Arthritis, seronegative Spondyloarthropathien (einschließlich Spondylitis ankylosans, Arthritis psoriatica und Reiter-Krankheit), Behcet-Krankheit, Sjögren-Syndrom und systemische Sklerose;
- (3) (Haut) Psoriasis, atopische Dermatitis, Kontaktdermatitis und andere Arten von Ekzemen, seborrhoische Dermatitis, Lichen planus, Pemphigus, bullöser Pemphigus, Epidermolysis bullosa, Urticaria, Angioödeme, Gefäßentzündungen, Erytheme, cutane Eosinophilien, Uveitis, Alopecia areata und Frühjahrskonjunktivitis;
- (4) (Magen-Darm-Trakt) Zöliakie, Proctitis, eosinophile Gastroenteritis, Mastozytose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, nahrungsbedingte Allergien mit Wirkung auf darmferne Stellen, z.B. Migräne, Rhinitis und Ekzem;
- (5) (Zentrales und peripheres Nervensystem) neurodegenerative Krankheiten und Demenz-Erkrankungen, z.B. Alzheimer-Krankheit, amyotrophische Lateralsklerose und andere Erkrankungen der motorischen Nervenzellen, Creutzfeldt-Jacob-Krankheit und andere Prionenkrankheiten, HIV-Encephalopathie (AIDS-Demenz-Komplex), Chorea Huntington, frontotemporale Demenz, Lewy-Körperchen-Demenz und vaskuläre Demenz; Polyneuropathien, z.B. Guillain-Barré-Syndrom, chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, multifokale Motoneuropathie, Plexopathien; ZNS-Demyelinisierung, z.B. multiple Sklerose, akute disseminierte/hämorrhagische Encephalomyelitis und subakute sklerosierende Panencephalitis; neuromuskuläre Erkrankungen, z.B. Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-Syndrom; Rückenmarkserkrankungen, z.B. tropische spastische Paraparesen und Stiff-Man-Syndrom; paraneoplastische Syndrome, z.B. Kleinhirndegeneration und Encephalomyelitis; ZNS-Trauma; Migräne und Schlaganfall;
- (6) (Andere Gewebe und systemische Krankheiten) Atherosklerose, AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome), Lupus erythematoses, systemischer Lupus erythematoses, Hashimoto-Thyroiditis, Typ-I-Diabetes, nephrotisches Syndrom, Eosinophilia fascitis, Hyper-IgE-Syndrom, lepromatöse Lepra und idiopathische thrombozytopenische Purpura, postoperative Adhäsionen und Sepsis;
- (7) (Allograft-Abstoßung) akut und chronisch, beispielsweise nach Transplantation von Niere, Herz, Leber, Lunge, Knochenmark, Haut und Hornhaut; und chronische Graft-Versus-Host-Reaktion;
- (8) Krebs, insbesondere nicht-kleinzeliges Bronchialkarzinom (NSCLC), malignes Melanom, Prostatakrebs und Plattenepithelsarkom, und Tumormetastase, Nichtmelanom-Hautkrebs und Chemoprävention von Metastasen;
- (9) Krankheiten, bei denen die Angiogenese mit erhöhten CXCR2-Chemokin-Spiegeln assoziiert ist (z.B. NSCLC, diabetische Retinopathie);
- (10) Zystische Fibrose;
- (11) Brandwunden und chronische Hautgeschwüre;
- (12) Krankheiten des Fortpflanzungssystems (z.B. Ovulations-, Menstruations- und Implantationsstörungen, vorzeitige Wehen, Endometriose);
- (13) Reperfusionsverletzungen in Herz, Gehirn, peripheren Gliedmaßen und anderen Organen, Inhibierung von Atherosklerose.

[0056] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon gemäß obiger Definition zur Verwendung bei der Therapie.

[0057] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysier-

barer Ester einer Verbindung der Formel (I) oder Salz gemäß obiger Definition zur Verwendung bei der Therapie.

[0058] Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten verwendet, bei denen der Chemokinrezeptor zur CXC-Chemokinrezeptor-Unterfamilie gehört; besonders bevorzugt wird auf den CXCR2-Chemokinrezeptor abgezielt.

[0059] Besondere Erkrankungen, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden können, sind Psoriasis, rheumatoide Arthritis, Krankheiten, bei denen die Angiogenese mit erhöhten CXCR2-Chemokin-Spiegeln assoziiert ist, und Atemwegserkrankungen wie COPD. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von rheumatoider Arthritis verwendet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Behandlung von COPD verwendet werden.

[0060] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung können bestimmte Verbindungen der Formel (I) zur Verwendung als Antagonisten des CX3CR1-Rezeptors geeignet sein. Es wird erwartet, daß derartige Verbindungen sich insbesondere zur Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen im zentralen und peripheren Nervensystem und anderen Beschwerden, die durch eine Aktivierung von Mikroglia und/oder eine Leukozyteninfiltration gekennzeichnet sind (z.B. Schlaganfall/Ischämie und Schädeltrauma), eignen.

[0061] Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon gemäß obiger Definition als Arzneimittel.

[0062] Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet die Verwendung eines pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Esters einer Verbindung der Formel (I) gemäß obiger Definition als Arzneimittel.

[0063] Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Therapie.

[0064] Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet die Verwendung eines pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Esters einer Verbindung der Formel (I) gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Therapie.

[0065] Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten oder Beschwerden des Menschen, bei denen die Modulierung der Chemokinrezeptoraktivität von Vorteil ist.

[0066] Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung eines pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Esters einer Verbindung der Formel (I) gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten oder Beschwerden des Menschen, bei denen die Modulierung der Chemokinrezeptoraktivität von Vorteil ist.

[0067] Im Rahmen der vorliegenden Beschreibung schließt der Begriff „Therapie“ auch „Prophylaxe“ ein, sofern nicht anders vermerkt. Der Begriff „therapeutisch“ ist entsprechend aufzufassen.

[0068] Offenbart wird ein Verfahren zur Behandlung einer chemokinvermittelten Krankheit, bei der das Chemokin an einen Chemokinrezeptor (insbesondere den CXCR2-Rezeptor) bindet, bei dem man einem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon gemäß obiger Definition verabreicht.

[0069] Offenbart wird ein Verfahren zur Behandlung einer chemokinvermittelten Krankheit, bei der das Chemokin an einen Chemokinrezeptor (insbesondere den CXCR2-Rezeptor) bindet, bei dem man einem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge eines pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Esters einer Verbindung der Formel (I) gemäß obiger Definition verabreicht.

[0070] Offenbart wird ein Verfahren zur Behandlung einer entzündlichen Erkrankung, insbesondere Psoriasis, bei einem Patienten, der an dieser Erkrankung leidet oder bei dem das Risiko dieser Erkrankung besteht, bei dem man einem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon gemäß obiger Definition verabreicht.

[0071] Offenbart wird ein Verfahren zur Behandlung einer entzündlichen Erkrankung, insbesondere Psoriasis, bei einem Patienten, der an dieser Erkrankung leidet oder bei dem das Risiko dieser Erkrankung besteht, bei dem man einem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge eines pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Esters einer Verbindung der Formel (I) gemäß obiger Definition verabreicht.

[0072] Offenbart wird ein Verfahren zur Behandlung einer entzündlichen Erkrankung, insbesondere rheumatoider Arthritis, COPD und Psoriasis, bei einem Patienten, der an dieser Erkrankung leidet oder bei dem das Risiko dieser Erkrankung besteht, bei dem man einem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder in vivo hydrolysierbaren Esters davon gemäß obiger Definition verabreicht. Vorzugsweise wird das Verfahren zur Behandlung von rheumatoider Arthritis bereitgestellt. Außerdem wird ein Verfahren zur Behandlung von COPD bereitgestellt.

[0073] Für die obigen therapeutischen Anwendungen variiert die verabreichte Dosierung natürlich mit der eingesetzten Verbindung, der Verabreichungsart, der gewünschten Behandlung und der indizierten Störung.

[0074] Die Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate davon können für sich allein verwendet werden, werden aber im allgemeinen in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht, in der die Verbindung der Formel (I) bzw. das Salz bzw. das Solvat (Wirkstoff) zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vorliegt. Je nach der Verabreichungsart enthält die pharmazeutische Zusammensetzung vorzugsweise 0,05 bis 99 Gew.-% (Gewichtsprozent), besonders bevorzugt 0,05 bis 80 Gew.-%, noch weiter bevorzugt 0,10 bis 70 Gew.-% und noch weiter bevorzugt 0,10 bis 50 Gew.-% Wirkstoff, wobei sich alle Gewichtsprozentangaben auf die gesamte Zusammensetzung beziehen.

[0075] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon gemäß obiger Definition zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger.

[0076] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend einen pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Ester einer Verbindung der Formel (I) gemäß obiger Definition zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger.

[0077] Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung, bei dem man eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon gemäß obiger Definition mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vermischt.

[0078] Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung, bei dem man einen pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Ester einer Verbindung der Formel (I) gemäß obiger Definition mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vermischt.

[0079] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können topisch (z.B. in die Lunge und/oder die Atemwege oder auf die Haut) in Form von Lösungen, Suspensionen, Heptafluoralkan-Aerosolen und Trockenpulverformulierungen, oder systemisch, z.B. durch orale Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln, Sirupen, Pulvern oder Granulaten, oder durch parenterale Verabreichung in Form von Lösungen oder Suspensionen oder durch subkutane Verabreichung oder durch rektale Verabreichung in Form von Suppositorien oder transdermal verabreicht werden. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen oral verabreicht.

[0080] Die Erfindung wird nun unter Bezugnahme auf die folgenden Beispiele näher erläutert. In den Beispielen wurden die kernmagnetischen Resonanzspektren (NMR-Spektren) auf einem Spektrometer des Typs Varian Unity Inova 300 oder 400 MHz und die Massenspektren (MS) auf einem Spektrometer des Typs Finnigan Mat SSQ7000 oder Micromass Platform aufgenommen. Gegebenenfalls wurden die Umsetzungen unter Stickstoff- oder Argon-Inertatmosphäre durchgeführt. Die Chromatographie wurde im allgemeinen mit für die Flash-Kieselgelchromatographie geeignetem Matrix Silica 60[®] (35-70 Mikron) oder Prolabo Silica gel 60[®] (35-70 Mikron) durchgeführt. Die Reinigung mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie wurde unter Verwendung eines Geräts vom Typ Waters Micromass LCZ mit Pumpensteuergerät Waters 600, Detektor Waters

2487 und Fraktionssammler Gilson FC024 oder eines Geräts vom Typ Waters Delta Prep 4000 oder Gilson Auto-Purification System durchgeführt. Die in den Beispielen verwendeten Abkürzungen Fp. und DMSO stehen für Schmelzpunkt bzw. Dimethylsulfoxid.

BEISPIELE

Beispiel 1

2-[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(2-hydroxyethyl)amino]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon

a) 2-[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4,6-pyrimidindiamin

[0081] 4,6-Diamino-2-pyrimidinthiol (7,3 g) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur in DMSO (100 ml) gelöst. Es wurde mit Kalium-tert-butoxid (1M in THF, 48,3 ml) gefolgt von 2,3-Difluorbenzylbromid (10,0 g) versetzt. Die Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung zwischen Essigsäureethylester und Ammoniumchloridlösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Ammoniumchloridlösung (3×) und Kochsalzlösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, was das im Untertitel aufgeführte Produkt in Form eines weißen Feststoffs (12,2 g) ergab.
MS: ADCI (+ve) 269 (M+1)

b) 2-[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-5-nitroso-4,6-pyrimidindiamin

[0082] Das Produkt aus Beispiel 1, Schritt (a) (2,5 g) wurde in Essigsäure (150 ml) gelöst, wonach die Lösung auf 5°C abgekühlt wurde. Es wurde eine Lösung von Natriumnitrit (625 mg) in Wasser (50 ml) zugetropft, was zu einer dunkelblauen Färbung führte. Der Ansatz wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, wobei aus der Lösung ein rosafarbener Feststoff ausfiel. Dieser wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann bei 50°C getrocknet, was das im Untertitel aufgeführte Produkt in Form eines blauen Feststoffs (4,14 g) ergab.

MS: ADCI (+ve) 298 (M+1)

¹H-NMR: δ (DMSO) 4,44 (s, 2H), 7,13-7,54 (m, 3H), 8,13 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).

c) 4-Amino-2-[[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-7(8H)-pteridinon

[0083] Eine im Eisbad gekühlte Lösung von Phosphonoessigsäuretriethylester (15,0 g) in Tetrahydrofuran (60 ml) wurde so schnell mit Butyllithium (2,5 M in Hexangemisch, 25,6 ml) versetzt, daß die Innentemperatur unter 30°C blieb. Diese Mischung wurde dann mit einer Lösung des Produkts aus Beispiel 1, Schritt (b) (10,0 g) in N,N-Dimethylformamid (60 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Essigsäure (6 ml) gequencht. Der so ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser, Ethanol und Diethylether gewaschen und bei 50°C über P₂O₅ getrocknet, was das im Untertitel aufgeführte Produkt in Form eines blaßgrünen Feststoffs (9,3 g) ergab.

MS: ADCI (+ve) 322 (M+1)

¹H-NMR: δ (DMSO) 4,18 (s, 2H), 7,11-7,58 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 12,69 (bs, 1H)

e) 4-Brom-2-[[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-7(8H)-pteridinon

[0084] Das Produkt aus Beispiel 1, Schritt (c) (0,5 g) wurde in DMSO (10 ml) und Bromoform (10 ml) suspendiert, wonach die Mischung auf 125°C erhitzt wurde. Nach Zugabe von Isoamylnitrit (2 ml) wurde die Mischung 5 Minuten bei 125°C gerührt und dann im Eisbad abgekühlt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels unter Hochvakuum erhaltene Rückstand wurde in Dichlormethan (100 ml) suspendiert. Diese Suspension wurde mit gesättigtem wäßrigem Ammoniumchlorid (50 ml) gewaschen und dann über eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von 10% Essigsäureethylester in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs (0,22 g) ergab.

MS: ADCI (+ve) 386 (M+1)

¹H-NMR: δ (DMSO) 4,47 (s, 2H), 7,13-7,55 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 13,33 (bs, 1H)

e) 2-[[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon

[0085] Das Produkt aus Beispiel 1, Schritt (d) (8,7 g) wurde in N-Methylpyrrolidinon (40 ml) gelöst und mit Hünig-Base (7,9 ml) gefolgt von D-Alaninol (2,7 ml) versetzt. Die Mischung wurde 15 min bei 100°C gerührt. Die

abgekühlte Lösung wurde auf Wasser (1 l) gegossen und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Der abgeschiedene Feststoff wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Durch Kristallisation aus Acetonitril wurde die im Titel aufgeführte Verbindung in Form eines blaßgelben Feststoffs (7,4 g) erhalten. Fp. 215-217°C

MS: APCI (+ve) 380 (M+H, 100%)

¹H-NMR: δ (DMSO) 1,14 (d, 3H), 3,48 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,45 (dd, 2H) 4,82 (t, 1H) 7,15 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 12,70 (s, 1H).

(f) 6-Brom-2-[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon

[0086] Das Produkt aus Beispiel 1, Schritt (e) (5,0 g) wurde in Acetonitril (200 ml) suspendiert und mit Brom (1,2 ml) versetzt. Der Ansatz wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann bis zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von 2% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines blaßgelben Feststoffs (1,7 g) ergab.

MS: APCI (+ve) 458/460 (M+H, 100%)

¹H-NMR: δ (DMSO) 7,76 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 4,85 (t, 1H), 4,45 (q, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 1,15 (d, 3H).

(g) 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(2-hydroxyethyl)amino]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon

[0087] Das Produkt aus Beispiel 1, Schritt (f) (50 mg), Ethanolamin (13 mg) und N,N-Diisopropylethylamin (38 µl) wurden in N-Methylpyrrolidinon (2 ml) gelöst und 2 Stunden auf 100°C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und 5× mit gesättigtem wäßrigem Ammoniumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von 10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt und dann mit Methanol trituriert, was die im Titel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs (10 mg) ergab.

Fp. 197-199°C

MS: APCI (+ve) 439 (M+H, 100%)

¹H-NMR: δ (DMSO) 12,45 (br s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,87 (t, 1H), 4,77 (t, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,49 (m, 4H), 1,16 (d, 3H).

Beispiel 2

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(phenylmethyl)amino]-7(8H)-pteridinon

[0088] Das Produkt aus Beispiel 1, Schritt (f) (50 mg), Benzylamin (35 mg) und N,N-Diisopropylethylamin (38 µl) wurden in N-Methylpyrrolidinon (2 ml) gelöst und 2 Stunden auf 100°C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und 5× mit gesättigtem wäßrigem Ammoniumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von 2% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt und dann mit Methanol trituriert, was die im Titel aufgeführte Verbindung in Form eines blaßgelben Feststoffs (24 mg) ergab.

Fp. 80-100°C

MS: APCI (+ve) 485 (M+H, 100%)

¹H-NMR: δ (DMSO) 9,10 (br s, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,02 (m, 2H), 6,57 (br t, 1H), 6,07 (br d, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 1,28 (d, 3H).

Beispiel 3

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6,7-pteridindion

(a) 6-Amino-2-[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-4-pyrimidinol

[0089] Eine gerührte Suspension von 4-Amino-6-hydroxy-2-mercaptopurimidin-monohydrat (50 g) in DMF (600 ml) wurde mit Kaliumhydroxid (20,2 g), Wasser (100 ml) und 2,3-Difluorbenzylbromid (64,2 g) versetzt. Der Ansatz wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung in Wasser (4 l) gegossen

und der erhaltene Niederschlag abfiltriert und mit Isopropanol gewaschen, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs (73,7 g) ergab.

Fp. 218-221°C

MS: APCI (+ve) 270 (M+H, 100%)

¹H-NMR: δ (DMSO) 7,37 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,16 (1H, m), 6,57 (3H, m), 4,99 (1H, br s), 4,39 (2H, s).

(b) 6-Chlor-2-[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-4-pyrimidinamin

[0090] Das Produkt aus Beispiel 3, Schritt (a) (73 g) wurde zu einer Lösung von 2-Picolin (40 ml) in POCl₃ (300 ml) gegeben, wonach die Mischung 24 h unter Rückfluß erhitzt wurde. Dann wurde die Reaktionsmischung im Vakuum auf die Hälfte ihres ursprünglichen Volumens eingeengt, auf Eis gegossen und mit Ammoniak neutralisiert, wobei sich ein brauner Niederschlag bildete. Diese Mischung wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt, wonach der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs (31,7 g) ergab.

MS: APCI (+ve) 288/290 (M+H, 100%)

¹H-NMR: δ (DMSO) 7,33 (5H, m), 7,12 (1H, m), 4,36 (2H, s).

(c) (2R)-2-[[6-Amino-2-[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-4-pyrimidinyl]amino]-1-propanol

[0091] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 3, Schritt (b) (22 g), N,N-Diisopropylethylamin (110 ml) und D-Alaninol (23 g) in NMP (150 ml) wurde 48 h auf 160°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und in wäßriges Ammoniumchlorid (1,2 1) gegossen. Der erhaltene weiße Feststoff wurde mittels Kieselgelchromatographie gereinigt, wobei zunächst mit Dichlormethan/Essigsäureethylester im Verhältnis 3:2 und dann mit DCM/Methanol im Verhältnis 3:1 eluiert wurde, was das im Untertitel aufgeführte Produkt in Form eines rosaarbenen Feststoffs (22,6 g) ergab.

MS: APCI (+ve) 327 (M+H, 100%)

¹H-NMR: δ (DMSO) 7,38 (1H, m), 7,29 (1H, m), 7,10 (1H, m), 6,40 (1H, d), 6,13 (2H, bs), 5,15 (1H, s), 4,66 (1H, t), 4,31 (2H, t), 4,02 (1H, bs), 3,39 (1H, m), 3,25 (1H, m), 1,05 (3H, d).

(d) (2R)-2-[[6-Amino-2-[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-5-nitroso-4-pyrimidinyl]amino]-1-propanol

[0092] Eine gerührte Lösung des Produkts aus Beispiel 3, Schritt (c) (22 g) in Essigsäure (300 ml) wurde bei Raumtemperatur mit einer Lösung von Natriumnitrit (4,8 g) in Wasser (30 ml) versetzt. Der Ansatz wurde 30 min bei 0°C gerührt, wonach der erhaltene violette Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines dunkelblauen Feststoffs (37 g, nicht ganz trocken) ergab.

MS: APCI (+ve) 356 (M+H, 100%)

(e) (2R)-2-[[5,6-Diamino-2-[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-4-pyrimidinyl]amino]-1-propanol

[0093] Eine Lösung von Essigsäure (10 ml) in siedendem Ethanol (300 ml) wurde mit Zinkstaub (15 g) und dem Produkt aus Beispiel 3, Schritt (d) (10 g) versetzt. Der Ansatz wurde 10 min unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und über Celite filtriert, wonach das Filtrat eingedampft wurde. Das Rohprodukt wurde mit Wasser trituriert, abfiltriert und im Vakuum getrocknet, was das im Untertitel aufgeführte Produkt in Form eines cremefarbenen Feststoffs (9,3 g) ergab.

MS: APCI (+ve) 342 (M+H, 100%)

¹H-NMR: δ (DMSO) 7,34 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,12 (1H, m), 5,72 (2H, b s), 5,58 (1H, d), 4,65 (1H, t), 4,30 (2H, d), 4,04 (1H, m), 3,54 (2H, bs), 3,44 (1H, m), 3,29 (1H, m), 1,09 (3H, d).

(f) 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6,7-pteridindion

[0094] Das Produkt aus Beispiel 3, Schritt (e) (0,30 g) und Oxalsäurediethylester wurden 30 min auf 160°C erhitzt. Dann wurde die Mischung im Vakuum aufkonzentriert. Durch Reinigung mittels Flashchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung von Dichlormethan/Meethanol (9:1) als Elutionsmittel wurde die Titelverbindung (0,045 g) erhalten.

Fp. 243-246°C

MS: APCI (+ve) 396 (M+H, 100%)

¹H-NMR: δ (DMSO) 1,12 (d, 3H), 3,43 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,38 (q, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,45 (t, 1H).

Beispiel 4

6-Amino-2-[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon

[0095] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 3, Schritt (e) (190 mg) in Ethanol (30 ml) wurde mit Iminomethoxyessigsäuremethylester-hydrochlorid (85 mg) (J. Chem. Soc., Perkin 1, 1999, 1783-93) gefolgt von N,N-Diisopropylethylamin (70 µl) versetzt, wonach die Mischung 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt wurde. Dann wurde die Mischung bis zur Trockne eingedampft und mittels Siliciumdioxid-Säulenchromatographie (Essigsäureethylester) gereinigt, was die Titelverbindung (55 mg) ergab.

MS: APCI (+ve) 395 (M+H, 100%)

¹H-NMR: δ (DMSO) 12,45 (bs, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,06 (bst, 2H), 6,49 (d, 1H), 4,91 (t, 1H), 4,36 (ab, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 1,13 (d, 3H).

Beispiel 5

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-(1H-imidazol-1-yl)-7(8H)-pteridinon

[0096] Das Produkt aus Beispiel 1, Schritt (f) (250 mg), Imidazol (445 mg) und Kalium-tert-butoxid (5,5 ml, 1 M Lösung in THF) wurden in DMSO (10 ml) gelöst, wonach die Mischung 1 Stunde auf 100°C erhitzt wurde. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und 2× mit gesättigtem wäßrigem Ammoniumchlorid und 2× mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, was einen gelben Feststoff ergab, der zweimal aus Acetonitril/Methanol umkristallisiert wurde, was die Titelverbindung (30 mg) ergab.

MS: APCI (+ve) 446 (M+H, 100%)

¹H-NMR: δ (DMSO) 13,19 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,85 (t, 1H), 4,46 (ab, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

Beispiel 6

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-7(8H)-pteridinon

[0097] Das Produkt aus Beispiel 1, Schritt (f) (250 mg), 1-Methyl-1H-imidazol-2-thiol (375 mg) und Butyllithium (0,6 ml, 2,5 M Lösung in Hexangemisch) wurden in N-Methylpyrrolidon (10 ml) gelöst, wonach die Mischung 2 Stunden auf 100°C erhitzt wurde. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und 4× mit gesättigtem wäßrigem Ammoniumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Siliciumdioxid-Säulenchromatographie (Dichlormethan:Methanol 20:1) gereinigt, was die Titelverbindung (95 mg) ergab.

Fp. 216-217°C

MS: APCI (+ve) 492 (M+H, 100%)

¹H-NMR: δ (DMSO) 13,00 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 5,97 (d, 1H), 4,90 (br s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 1,06 (d, 3H).

Beispiel 7

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-methoxy-7(8H)-pteridinon

[0098] Das Produkt aus Beispiel 1, Schritt (f) (250 mg) wurde in Methanol (10 ml) gelöst und mit Butyllithium (0,6 ml, 2,5 M Lösung in Hexangemisch) versetzt. Die Mischung wurde 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde eingedampft und mittels Siliciumdioxid-Säulenchromatographie (Dichlormethan:Methanol 20:1) und nachfolgende Umkristallisation aus Methanol gereinigt, was die Titelverbindung (15 mg) ergab.

MS: APCI (+ve) 410 (M+H, 100%)

¹H-NMR: δ (DMSO) 7,46 (t, 1H), 7,32 (q, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,96 (br d, 1H), 4,86 (t, 1H), 4,42 (ab, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 1,16 (d, 3H).

Beispiele 8 bis 36

[0099] Die Beispiele 8 bis 36 wurden nach der Methode von Beispiel 1, Schritt (g) durch Umsetzung des Pro-

dukts aus Beispiel 1, Schritt (f) mit dem entsprechenden Amin bzw. Thiol hergestellt. Das Produkt wurde entweder durch (a) Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel und nachfolgendes Triturieren mit Methanol oder durch (b) Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung einer Waters-Xterra-Säule mit Acetonitril und 0,2% 0,880 NH₄OH-Lösung als Puffer gereinigt, was die Produkte in Form eines Feststoffs gemäß Tabelle 1 ergab.

Tabelle 1:

| Beispiel Nummer | Verbindungsname | MS: APCI (+ve) |
|-----------------|---|-----------------|
| 8 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[(3-pyridinylmethyl)amino]-7(8H)-pteridinon | 486 (M+H, 100%) |
| 9 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[[((5-methyl-2-furanyl)methyl)amino]-7(8H)-pteridinon | 489 (M+H, 100%) |
| 10 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(3R,5S)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinon | 492 (M+H, 100%) |
| 11 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[methyl[(3-methyl-5-isoxazolyl)methyl]amino]-7(8H)-pteridinon | 446 (M+H, 100%) |
| 12 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[[2-(2-pyrimidinylamino)ethyl]amino]-7(8H)-pteridinon | 516 (M+H, 100%) |
| 13 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-(4-morpholinyl)-7(8H)-pteridinon | 465 (M+H, 100%) |
| 14 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-7(8H)-pteridinon | 508 (M+H, 100%) |
| 15 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[(2-methoxyethyl)amino]-7(8H)-pteridinon | 453 (M+H, 100%) |
| 16 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(2-furanyl methyl)amino]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinon | 475 (M+H, 100%) |
| 17 | 6-(1-Azetidinyl)-2-[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinon | 435 (M+H, 100%) |
| 18 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[(5-methylpyrazinyl)methyl]amino]-7(8H)-pteridinon | 501 (M+H, 100%) |
| 19 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[2-(2-furanyl)ethyl]amino]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinon | 489 (M+H, 100%) |
| 20 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[[3-(4-morpholinyl)propyl]amino]-7(8H)-pteridinon | 522 (M+H, 100%) |
| 21 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[(3-methyl-5-isoxazolyl)methyl]amino]-7(8H)-pteridinon | 490 (M+H, 100%) |
| 22 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[(3S)-3-hydroxy-1-pyrrolidinyl]-7(8H)-pteridinon | 465 (M+H, 100%) |

| | | |
|----|---|-----------------|
| 23 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(2-furanyl methyl)thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinon | 492 (M+H, 100%) |
| 24 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[(2-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinon | 453 (M+H, 100%) |
| 25 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[((2-dimethylamino)ethyl)thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinon | 483 (M+H, 100%) |
| 26 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[[((2S)-2-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinon | 453 (M+H, 100%) |
| 27 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[(3-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinon | 453 (M+H, 100%) |
| 28 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(2-hydroxyethyl)methylamino]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinon | 453 (M+H, 100%) |
| 29 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[(5-hydroxy-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-7(8H)-pteridinon | 509 (M+H, 100%) |
| 30 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(4-hydroxycyclohexyl)amino]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinon | 493 (M+H, 100%) |
| 31 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-(1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)-7(8H)-pteridinon | 496 (M+H, 100%) |
| 32 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[((1S,4R)-4-hydroxy-2-cyclopenten-1-yl)amino]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinon | 477 (M+H, 100%) |
| 33 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-6-[(3R-3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)-7(8H)-pteridinon | 465 (M+H, 100%) |
| 34 | 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-(3-hydroxy-3-methyl-1-azetidinyl)-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinon | 465 (M+H, 100%) |
| 35 | 6-[(3S)-3-Amino-1-pyrrolidinyl]-2-[[((2,3-difluorphenyl)methyl)thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone | 464 (M+H, 100%) |
| 36 | 6-[(2-Aminoethyl)thio]-2-[[((2,3-difluorphenyl)methyl)thio]-4-[[((1R)-2-hydroxy-1-methylethyl)amino]-7(8H)-pteridinone | 453 (M+H, 100%) |

Pharmakologische Daten

Ligandenbindungsassay

[0100] [¹²⁵I]IL-8 (human, rekombinant) wurde von Amersham, UK, mit einer spezifischen Aktivität von 2000 Ci/mmol bezogen. Alle anderen Chemikalien waren von p.A.-Qualität. Hohe hrCXCR2-Niveaus wurden in HEK-293-Zellen (ECACC-Nr. 85120602, HEK = Human Embryo Kidney) (Lee et al. (1992), J. Biol. Chem. 267, S. 16283-16291) exprimiert. hrCXCR2-cDNA wurde amplifiziert und aus humarer Neutrophilen-mRNA kloniert. Die DNA wurde in PCRScript (Stratagene) einkloniert, und die Klone wurden unter Verwendung von DNA identifiziert. Die codierende Sequenz wurde in den eukaryontischen Expressionsvektor RcCMV (Invitrogen) subkloniert.

[0101] Plasmid-DNA wurde unter Verwendung von Quiagen Megaprep 2500 hergestellt und mit Lipofecta-

min-Reagens (Gibco BRL) in HEK-293-Zellen transfiziert. Zellen des am stärksten exprimierenden Klons wurden in Phosphat gepufferter Kochsalzlösung mit 0,2% (w/v) Ethyldiamintetraessigsäure (EDTA) geerntet und zentrifugiert (200 g, 5 min). Das Zellpellet wurde in eiskaltem Homogenisierungspuffer [10 mM HEPES (pH 7,4), 1 mM Dithiothreitol, 1 mM EDTA und einem Cocktail von Proteaseinhibitoren (1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid, 2 µg/ml Sojabohnentrypsininhibitor, 3 mM Benzamidin, 0,5 µg/ml Leupeptin und 100 µg/ml Bacitracin)] resuspendiert, wonach die Zellen 10 Minuten quellen gelassen wurden. Die Zellen wurden mit einem Handhomogenisator mit Glasmörser und PTFE-Pistill aufgeschlossen, wonach die Zellmembranen durch Zentrifugation (45 Minuten, 100.000 g, 4°C) geerntet wurden. Die Membranpräparation wurde bei -70°C im Homogenisierungspuffer mit Tyrode-Salzlösung (137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,4 mM NaH₂PO₄), 0,1% (w/v) Gelatine und 10% (v/v) Glycerin aufbewahrt.

[0102] Alle Assays wurden auf MultiScreen-0,45-µm-Filtrationsplatten mit 96 Vertiefungen (Millipore, UK) durchgeführt. Jeder Assay enthielt ~5 OpM [¹²⁵I]IL-8 und Membranen (entsprechend 200.000 Zellen) in Assaypuffer [Tyrode-Salzlösung mit 10 mM HEPES (pH 7,4), 1,8 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 0,125 mg/ml Bacitracin und 0,1% (w/v) Gelatine]. Außerdem wurde eine Verbindung der Formel (I) gemäß den Beispielen in DMSO vorgelöst und in einer solchen Menge zugegeben, daß sich eine Endkonzentration von 1% (v/v) DMSO ergab. Der Assay wurde mit der Zugabe von Membranen gestartet, und nach 1,5 Stunden bei Raumtemperatur wurden die Membranen durch Filtration unter Verwendung einer Millipore-MultiScreen-Vakuummehrfachfiltrationsvorrichtung geerntet und zweimal mit Assaypuffer (ohne Bacitracin) gewaschen. Nach Entfernung der Trägerplatte von der MultiScreen-Plattenanordnung wurden die Filter bei Raumtemperatur getrocknet, ausgestanzt und dann auf einem Cobra-γ-Zähler gezählt.

[0103] Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel (I) gemäß den Beispielen IC₅₀-Werte von weniger als (<) 10 µM aufwiesen.

Assay der intrazellulären Calciummobilisierung

[0104] Humane Neutrophile wurden aus EDTA-behandeltem peripherem Blut wie vorbeschrieben (Balg et al. (1997) Methods in Enzymology, 287, S. 70-72) in Aufbewahrungspuffer [Tyrode-Salzlösung (137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,4 mM NaH₂PO₄) mit 5,7 mM Glucose und 10 mM HEPES (pH 7,4)] hergestellt.

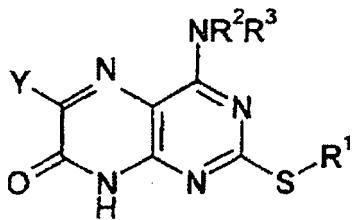
[0105] Das Chemokin GROα (human, rekombinant) wurde von R&D Systems (Abingdon, UK) erworben. Alle anderen Chemikalien waren von p.A.-Qualität. Änderungen der Konzentrationen an intrazellulärem freiem Calcium wurden fluorometrisch gemessen, indem Neutrophile wie vorbeschrieben (Merritt et al. (1990), Biochem. J. 269, S. 513-519) mit dem calciumempfindlichen Fluoreszenzfarbstoff Fluo-3 beladen wurden. Die Zellen wurden im Beladungspuffer (Aufbewahrungspuffer mit 0,1% (w/v) Gelatine) mit 5 µM Fluo-3-AM-Ester 1 Stunde bei 37°C beladen, mit Beladungspuffer gewaschen und dann in Tyrode-Salzlösung mit 5,7 mM Glucose, 0,1% (w/v) Rinderserumalbumin (ESA), 1,8 mM CaCl₂ und 1 mM MgCl₂ resuspendiert. Dann wurden die Zellen in Mikroplatten mit 96 Vertiefungen, schwarzen Wänden und durchsichtigem Boden (Costar, Boston, USA) pipettiert und zentrifugiert (200 g, 5 Minuten, Raumtemperatur).

[0106] Eine Verbindung der Formel (I) gemäß den Beispielen wurde in DMSO vorgelöst und in einer solchen Menge zugegeben, daß sich eine Endkonzentration von 0,1% (v/v) DMSO ergab. Die Assays wurden mit Zugabe einer A₅₀-Konzentration an GROα gestartet, und nach dem vorübergehenden Anstieg der Fluo-3-Fluoreszenz ($\lambda_{Ex} = 490$ nm und $\lambda_{Em} = 520$ nm) mit einem FLIPR-Gerät (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, USA) verfolgt.

[0107] Bei der Prüfung der Verbindungen der Formel (I) gemäß den Beispielen wurde gefunden, daß es sich um Antagonisten des CXCR2-Rezeptors in humanen Neutrophilen handelte.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder ein pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester davon:



(I)

worin

R¹ für eine C₃-C₇-carbocyclische Gruppe, C₁-C₈-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinylgruppe steht, wobei jede dieser Gruppen gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, NR⁸SO₂R⁹, oder einer gegebenenfalls selbst durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Cyano, Nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶-, -CONR⁵R⁶-, -COOR⁷-, -NR⁸COR⁹-, -SR¹⁰-, -SO₂R¹⁰-, -SO₂NR⁵R⁶-, -NR⁸SO₂R⁹-, C₁-C₆-Alkyl- und Trifluormethylgruppen ausgewählte Substituenten substituierten Aryl- oder Heteroarylgruppe ausgewählte Substituentengruppen substituiert ist;

R² und R³ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C₃-C₇-carbocyclische Gruppe, C₁-C₈-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinylgruppe stehen, wobei die letzten vier Gruppen gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter:

(a) Halogenatomen, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹;

(b) einem 3-8-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls ein oder mehrere unter O, S, NR⁸ ausgewählte Atome enthält und gegebenenfalls selbst durch C₁₋₃-Alkyl oder Halogen substituiert ist; oder

(c) einer gegebenenfalls durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Cyano, Nitro, -OR⁴-, -NR⁵R⁶-, -CONR⁵R⁶-, -NR⁸COR⁹-, -SO₂NR⁵R⁶-, -NR⁸SO₂R⁹-, C₁-C₆-Alkyl- und Trifluormethylgruppen ausgewählte Substituenten substituierten Aryl- oder Heteroarylgruppe ausgewählte Substituentengruppen substituiert sein können;

R⁴ für Wasserstoff oder eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, -OR¹¹, -NR⁵R⁶ oder einer gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Cyano, Nitro, -OR¹¹-, -NR⁵R⁶-, -CONR⁵R⁶-, -NR⁸COR⁹-, -SO₂NR⁵R⁶-, -NR⁸SO₂R⁹-, C₁-C₆-Alkyl- und Trifluormethylgruppen ausgewählte Substituenten substituierten Aryl- oder Heteroarylgruppe ausgewählte Substituentengruppen substituierte C₁-C₆-Alkylgruppe steht; oder R⁴ für ein Halogenatom, -OR¹¹, -NR⁵R⁶ oder eine gegebenenfalls durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Cyano, Nitro, -OR¹¹-, -NR⁵R⁶-, -CONR⁵R⁶-, -NR⁸COR⁹-, -SO₂NR⁵R⁶-, -NR⁸SO₂R⁹-, C₁-C₆-Alkyl- und Trifluormethylgruppen ausgewählte Substituenten substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe steht;

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆-Alkyl-, Phenyl- oder Heteroarylgruppe stehen, wobei die letzten drei Gruppen gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Phenyl, -OR¹⁴ und -NR¹⁵R¹⁶, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SONR¹⁵R¹⁶ und NR¹⁵SO₂R¹⁶ ausgewählte Substituentengruppen substituiert sind,

oder

R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 7-gliedriges gesättigtes heterocyclisches Ringsystem bilden, welches gegebenenfalls ein weiteres unter Sauerstoff- und Stickstoffatomen ausgewähltes Heteroatom enthält und gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Phenyl, -OR¹⁴, -COOR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵SO₂R¹⁶ oder gegebenenfalls selbst durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen und -NR¹⁵R¹⁶- und -OR¹⁷-Gruppen ausgewählte Substituenten substituiertes C₁-C₆-Alkyl ausgewählte Substituentengruppen substituiert ist; R¹⁰ für eine C₁-C₆-Alkyl- oder Phenylgruppe steht, die jeweils gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen, Phenyl, -OR¹⁷ und -NR¹⁵R¹⁶ ausgewählte Substituentengruppen substituiert ist;

Y für NR²⁰R²¹, OR⁴, SR⁴, eine Heteroarylgruppe oder NR⁵R⁶ steht, wobei R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 7-gliedriges gesättigtes heterocyclisches Ringsystem bilden, welches gegebenenfalls ein weiteres unter Sauerstoff- und Stickstoffatomen ausgewähltes Heteroatom enthält und gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Phenyl, -OR¹⁴, -COOR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵SO₂R¹⁶ oder gegebenenfalls selbst durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter Halogenatomen und -NR¹⁵R¹⁶- und -OR¹⁷-Gruppen ausgewählte Substituenten substituiertes C₁-C₆-Alkyl ausgewählte Substituentengruppen substituiert ist;

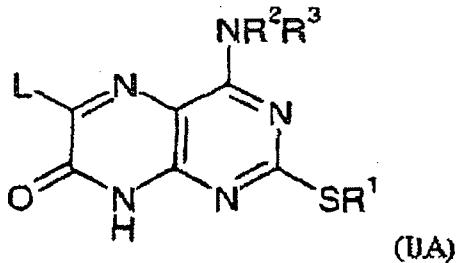
R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆-Alkyl- oder Phenylgruppe stehen und R²⁰ und R²¹ die gleiche Bedeutung wie R² und R³ besitzen.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R¹ für eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe steht.
3. Verbindung nach Anspruch 2, worin R¹ für durch zwei Halogenatome substituiertes Benzyl steht.
4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin eine der Gruppen R² und R³ für Wasserstoff steht und die andere für durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituiertes C₃-C₄-Alkyl steht.
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin eine der Gruppen R² und R³ für Wasserstoff steht und die andere für CH(CH₃)CH₂OH, CH(Et)CH₂OH, C(CH₃)₂CH₂OH oder CH(CH₂OH)₂ steht.
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin eine der Gruppen R² und R³ für Wasserstoff steht und die andere für CH(CH₃)CH₂OH steht.
7. Verbindung nach Anspruch 6 in Form des (R)-Isomers.
8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin Y für -NR²⁰R²¹, -OR⁴, -SR⁴, eine Heteroarylgruppe oder -NR⁵R⁶ steht, wobei R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 7-gliedriges gesättigtes heterocyclisches Ringsystem bilden, welches gegebenenfalls ein weiteres unter Sauerstoff- und Stickstoffatomen ausgewähltes Heteroatom enthält und gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter -OH, -NH₂ oder C₁-C₄-Alkyl ausgewählte Substituentengruppen substituiert ist.
9. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt unter:
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(2-hydroxyethyl)amino]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(phenylmethyl)amino]-7(8H)-pteridinon;
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6,7-pteridindion;
 - 6-Amino-2-[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-(1H-imidazol-1-yl)-7(8H)-pteridinon;
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-7(8H)-pteridinon;
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-methoxy-7(8H)-pteridinon;
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(3-pyridinylmethyl)amino]-7(8H)-pteridinon;
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(5-methyl-2-furanyl)methyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(3R,5S)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[methyl[(3-methyl-5-isoxazolyl)methyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[[2-(2-pyrimidinylamino)ethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-(4-morpholiny)-7(8H)-pteridinon;
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[[2-(4-morpholiny)ethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(2-methoxyethyl)amino]-7(8H)-pteridinon;
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(2-furanyl methyl)amino]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 - 6-(1-Azetidinyl)-2-[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(5-methylpyrazinyl)methyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[[2-(2-furanyl)ethyl]amino]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[[3-(4-morpholiny)propyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 - 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(3-methyl-5-isoxazolyl)methyl]amino]-7(8H)-pteridinon;

2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(3S)-3-hydroxy-1-pyrrolidinyl]-7(8H)-pteridinon;
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(2-furanylmethyl)thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(2-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(2-(dimethylamino)ethyl)thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(2S)-2-hydroxypropyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(3-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(2-hydroxyethyl)methylamino]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(5-hydroxy-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-7(8H)-pteridinon;
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(4-hydroxycyclohexyl)amino]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-(1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)-7(8H)-pteridinon;
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-[(1S,4R)-4-hydroxy-2-cyclopenten-1-yl]amino]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-6-[(3R)-3-hydroxy-1-pyrrolidinyl]-7(8H)-pteridinon;
 2-[(2,3-Difluorphenyl)methyl]thio]-6-(3-hydroxy-3-methyl-1-azetidinyl)-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon;
 6-[(3S)-3-Amino-1-pyrrolidinyl]-2-[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon und
 6-[(2-Aminoethyl)thio]-2-[(2,3-difluorphenyl)methyl]thio]-4-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-7(8H)-pteridinon.

10. Verfahren zur Herstellung

(a) einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin Y für $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ steht, bei dem man eine Verbindung der Formel (IIA):



worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen oder für geschützte Derivate davon stehen und L für eine unter Hydroxy, Brom oder Chlor ausgewählte Abgangsgruppe steht, mit einem Amin $\text{HNR}^{20}\text{R}^{21}$ behandelt, oder

(b) einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin Y für OR^4 steht, bei dem man eine Verbindung der Formel (IIA), worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen oder für geschützte Derivate davon stehen und L für eine unter Hydroxy, Brom oder Chlor ausgewählte Abgangsgruppe steht, mit einem Alkohol R^4OH behandelt, oder

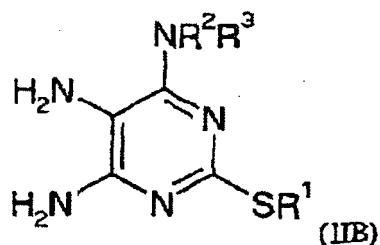
(c) einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin Y für SR^4 steht, bei dem man eine Verbindung der Formel (IIA), worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen oder für geschützte Derivate davon stehen und L für eine unter Hydroxy, Brom oder Chlor ausgewählte Abgangsgruppe steht, mit einem Thiol R^4SH behandelt, oder

(d) einer Verbindung der Formel (I), worin Y für NR^5R^6 steht, bei dem man eine Verbindung der Formel (IIA), worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen oder für geschützte Derivate davon stehen und L für eine unter Hydroxy, Brom oder Chlor ausgewählte Abgangsgruppe steht, mit einem Amin HNR^5R^6 behandelt, oder

(e) einer Verbindung der Formel (I), worin Y für eine Heteroarylgruppe steht, bei dem man eine Verbindung der Formel (IIA), worin R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen oder für geschützte De-

rivate davon stehen und L für eine unter Hydroxy, Brom oder Chlor ausgewählte Abgangsgruppe steht, mit einem Heteroaren behandelt, oder

(f) einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin Y für OH steht, bei dem man eine Verbindung der Formel (IIB):



worin R¹, R² und R³ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen oder für geschützte Derivate davon stehen, mit Oxalsäurediethylester behandelt, oder

(g) einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin Y für NH₂ steht, bei dem man eine Verbindung der Formel (IIB), worin R¹, R² und R³ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen oder für geschützte Derivate davon stehen, mit Iminomethoxyessigsäuremethylester-hydrochlorid behandelt, und gegebenenfalls nach Verfahren (a), (b), (c), (d) oder (e) und in beliebiger Reihenfolge:

- Schutzgruppen abspaltet
- ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder einen pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Ester bildet.

11. Zwischenverbindung der Formel (IIA) gemäß Anspruch 10.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder einen pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Ester davon nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

13. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 12, bei dem man eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder einen pharmazeutisch annehmbaren in vivo hydrolysierbaren Ester davon nach einem der Ansprüche 1 bis 9 mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vermischt.

14. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder ein pharmazeutisch annehmbarer in vivo hydrolysierbarer Ester davon nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung bei der Therapie.

15. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder in vivo hydrolysierbaren Esters davon nach einem der Ansprüche 1 bis 9 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Therapie.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen