



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 03 935 T2 2005.07.21**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 351 958 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 03 935.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB01/03864**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 963 159.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/020512**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.08.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **14.03.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.10.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **16.06.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.07.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 403/04**
A61P 35/02

(30) Unionspriorität:
0021726 05.09.2000 GB

(73) Patentinhaber:
AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:
derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:
**Breault, Anne, Gloria, Cheshire SK10 4TG, GB;
NEWCOMBE, John, Nicholas, Cheshire SK10 4TG,
GB; THOMAS, Peter, Andrew, Cheshire SK10 4TG,
GB**

(54) Bezeichnung: **IMIDAZOL-5-YL-2-ANILINO-PYRIMIDINE ALS INHIBITOREN DER ZELLPROLIFERATION**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrimidinderivate und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester, die eine den Zellzyklus inhibierende Wirkung haben und daher aufgrund ihrer antizellproliferativen Wirkung (wie z.B. Antikrebswirkung) von Wert sind und sich deshalb für Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers eignen. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung dieser Pyrimidinderivate, pharmazeutische Zusammensetzungen, die sie enthalten, und ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten zum Hervorrufen einer antizellproliferativen Wirkung in einem Warmblüter wie dem Menschen.

[0002] Im Zellzyklus spielt eine als Cycline bezeichnete Familie intrazellulärer Proteine eine zentrale Rolle. Die Synthese und der Abbau von Cyclinen wird streng kontrolliert, so daß ihr Expressionsniveau während des Zellzyklus schwankt. Cycline binden sich an cyclinabhängige Serin-/Threoninkinasen (CDKs), und diese Assoziation ist für CDK-Aktivität (wie CDK1-Aktivität, CDK2-Aktivität, CDK4-Aktivität und/oder CDK6-Aktivität) in der Zelle entscheidend. Wenngleich man die genauen Details davon, wie diese Faktoren kombiniert die CDK-Aktivität beeinflussen, noch schlecht versteht, steht fest, daß das Verhältnis der beiden bestimmt, ob die Zelle den Zellzyklus durchläuft oder nicht.

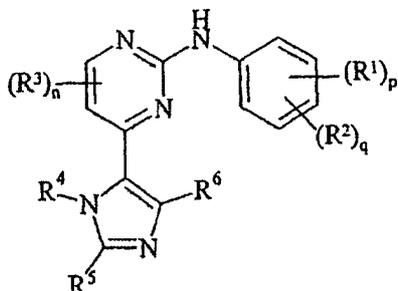
[0003] Bei der in der jüngeren Zeit erfolgten Konvergenz in der Forschung mit Onkogenen und Tumorsuppressorgenen wurde gefunden, daß es sich bei der Regulation des Eintritts in den Zellzyklus um einen Schlüsselpunkt der Mitogenese in Tumoren handelt. Außerdem scheinen CDKs downstream von einer Reihe von Onkogen-Signalfaden aufzutreten. Bei der Disregulation der CDK-Aktivität durch Hochregulieren von Cyclinen und/oder Deletierung endogener Inhibitoren scheint es sich um eine wichtige Achse zwischen mitogenen Signalfaden und der Proliferation von Tumorzellen zu handeln.

[0004] Demgemäß wurde festgestellt, daß Inhibitoren von Zellzykluskinasen, insbesondere Inhibitoren von CDK2, CDK4 und/oder CDK6 (die die S-Phase, die G1-S-Phase bzw. die G1-S-Phase regulieren), als selektive Inhibitoren der Zellproliferation wie z.B. des Wachstums von Krebszellen in Säugetieren von Nutzen sein sollten.

[0005] Die vorliegende Erfindung beruht auf der Entdeckung, daß bestimmte Pyrimidinverbindungen überraschenderweise die Wirkungen von Zellzykluskinasen mit Selektivität für CDK2, CDK4 und CDK6 hemmen und somit antizellproliferative Eigenschaften haben. Es ist anzunehmen, daß solche Eigenschaften bei der Behandlung von mit aberranten Zellzyklen und aberranter Zellproliferation assoziierten Krankheitszuständen wie Krebs (feste Tumore und Leukämien), fibroproliferativen und differenzierenden Erkrankungen, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, Karposi-Sarkom, Hämangioma, akuter und chronischer Nephropathien, Atheroma, Atherosklerose, arterieller Restenose, Autoimmunerkrankungen, akuter und chronischer Entzündung, Knochenkrankheiten und Augenkrankheiten mit Proliferation der Gefäße in der Netzhaut von Nutzen sein sollten.

[0006] In der US-A-5,859,041 werden heterocyclische Verbindungen mit einer allgemeinen Formel ähnlich der vorliegenden offenbart, aber diese Schrift betrifft die Inhibierung von Cytokinen.

[0007] Erfindungsgemäß werden demgemäß Verbindungen der Formel (I):



(I)

in welcher:

R^1 für Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{2-6} -Alkenyl oder C_{2-6} -Alkynyl steht;

p für 0–4 steht; wobei die Werte von R^1 gleich oder verschieden sein können;

R^2 für Sulfamoyl oder eine Gruppe R^a-R^b - steht;

q für 0–2 steht; wobei die Werte von R² gleich oder verschieden sein können; und wobei

p + q = 0–5;

R³ für Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C₁₋₃-Alkyl, C₂₋₃-Alkenyl, C₂₋₃-Alkinyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkanoyl, N-(C₁₋₃-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₃-Alkyl)zamino, C₁₋₃-Alkanoylamino, N-(C₁₋₃-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₃-Alkyl)zcarbamoyl, C₁₋₃-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, N-(C₁₋₃-Alkyl)sulfamoyl oder N,N-(C₁₋₃-Alkyl)₂sulfamoyl steht; wobei

R³ gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^c substituiert sein kann;

n für 0 bis 2 steht, wobei die Werte von R³ gleich oder verschieden sein können;

R⁴ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl oder eine über Kohlenstoff gebundene heterocyclische Gruppe steht; wobei R⁴ gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^d substituiert sein kann;

und wobei, wenn die heterocyclische Gruppe eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch eine aus Rⁿ ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkanoyl, C₁₋₆-Alkanoyloxy, N-(C₁₋₆-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkanoylamino, N-(C₁₋₆-Alkyl)Carbamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆-Alkyk-S-(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, N-(C₁₋₆-Alkyl)sulfamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂sulfamoyl, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino, C₃₋₈-Cycloalkyl oder einer 4-7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Gruppe; wobei R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^e substituiert sein können; und wobei, wenn die 4-7gliedrige gesättigte heterocyclische Gruppe eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch eine aus R^f ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

R^a ausgewählt ist aus C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, Phenyl, einer heterocyclischen Gruppe, Phenyl-C₁₋₆-alkyl oder (heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl; wobei R^a gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^g substituiert sein kann; und wobei, wenn die heterocyclische Gruppe eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch eine aus R^h ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

R^b für -C(O)-, -N(R^m)C(O)-, -C(O)N(R^m)-, -S(O)_r-, -OC(O)N(R^m)SO₂-, -SO₂N(R^m)- oder -N(R^m)SO₂ steht;

wobei R^m für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch einen oder mehrere Reste R¹ substituiertes C₁₋₆-Alkyl steht und r für 1–2 steht;

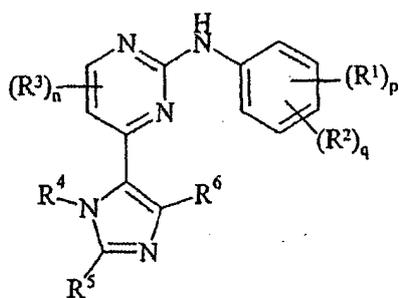
R^d, R^g und R¹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkanoyl, C₁₋₆-Alkanoyloxy, N-(C₁₋₆-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkanoylamino, N-(C₁₋₆-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, N-(C₁₋₆-Alkyl)sulfamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂sulfamoyl, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, einer heterocyclischen Gruppe, Phenyl-C₁₋₆-alkyl-R^o-, (heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl-R^o-, Phenyl-R^o- oder (heterocyclische Gruppe)-R^o-; wobei R^d, R^g und R¹ unabhängig voneinander jeweils an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^j substituiert sein können; und wobei wenn die heterocyclische Gruppe eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch eine aus R^k ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

R^o für -O-, -N(R^p)-, -C(O)-, -N(R^p)C(O)-, -C(O)N(R^p)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^p)- oder -N(R^p)SO₂- steht; wobei R^p für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht und s für 0–2 steht;

R^f, R^h, R^k und Rⁿ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkanoyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-(C₁₋₄-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₄-Alkyl)carbamoyl, Benzyl, Benzyloxycarbonyl, Benzoyl und Phenylsulfonyl; wobei R^f, R^h, R^k und Rⁿ unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R¹ substituiert sein können; und

R^c, R^e, R¹ und R^l unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, Trifluormethyl, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Acetyl, Acetoxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Acetylamino, N-Methylcarbamoyl, N-Ethylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, N,N-Diethylcarbamoyl, N-Methyl-N-ethylcarbamoyl, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Mesyl, Ethylsulfonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, N-Methylsulfamoyl, N-Ethylsulfamoyl, N,N-Dimethylsulfamoyl, N,N-Diethylsulfamoyl oder N-Methyl-N-ethylsulfamoyl; und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester bereitgestellt.

[0008] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen der Formel (I):



(I)

in welcher:

R¹ für Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₂₋₆-Alkenyl oder C₂₋₆-Alkinyl steht;

p für 0–4 steht; wobei die Werte von R¹ gleich oder verschieden sein können;

R² für Sulfamoyl oder eine Gruppe R^a-R^b- steht;

q für 0–2 steht; wobei die Werte von R² gleich oder verschieden sein können; und wobei

p + q = 0–5;

R³ für Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C₁₋₃-Alkyl, C₂₋₃-Alkenyl, C₂₋₃-Alkinyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkanoyl, N-(C₁₋₃-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₃-Alkyl)₂amino, C₁₋₃-Alkanoylamino, N-(C₁₋₃-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₃-Alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₃-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, N-(C₁₋₃-Alkyl)sulfamoyl oder N,N-(C₁₋₃-Alkyl)₂sulfamoyl steht; wobei R³ gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^o substituiert sein kann;

n für 0 bis 2 steht, wobei die Werte von R³ gleich oder verschieden sein können;

R⁴ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl oder eine über Kohlenstoff gebundene heterocyclische Gruppe steht; wobei R⁴ gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^d substituiert sein kann;

und wobei, wenn die heterocyclische Gruppe eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch eine aus Rⁿ ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkanoyl, C₁₋₆-Alkanoyloxy, N-(C₁₋₆-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkanoylamino, N-(C₁₋₆-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, N-(C₁₋₆-Alkyl)sulfamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂sulfamoyl, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino, C₃₋₈-Cycloalkyl oder einer 4–7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Gruppe; wobei R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^e substituiert sein können; und wobei, wenn die 4–7gliedrige gesättigte heterocyclische Gruppe eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch eine aus R^f ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

R^a ausgewählt ist aus C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, Phenyl, einer heterocyclischen Gruppe, Phenyl-C₁₋₆-alkyl oder (heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl; wobei R^a gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^g substituiert sein kann; und wobei, wenn die heterocyclische Gruppe eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch eine aus R^h ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

R^b für -C(O)-, -N(R^m)C(O)-, -C(O)N(R^m)-, -S(O)_r-, -SO₂N(R^m)- oder -N(R^m)SO₂- steht; wobei R^m für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch einen oder mehrere Reste Rⁱ substituiertes C₁₋₆-Alkyl steht und r für 1–2 steht;

R^d, R^g und Rⁱ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkanoyl, C₁₋₆-Alkanoyloxy, N-(C₁₋₆-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkanoylamino, N-(C₁₋₆-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, N-(C₁₋₆-Alkyl)sulfamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂sulfamoyl, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, einer heterocyclischen Gruppe, Phenyl-R^o- oder (heterocyclische Gruppe)-R^o-; wobei R^d, R^g und Rⁱ unabhängig voneinander jeweils an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^j substituiert sein können; und wobei wenn die heterocyclische Gruppe eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch eine aus R^k ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

R^o für -O-, -N(R^p)-, -C(O)-, -N(R^p)C(O)-, -C(O)N(R^p)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^p)- oder -N(R^p)SO₂- steht; wobei R^p für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht und s für 0–2 steht;

R^f, R^h, R^k und Rⁿ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkanoyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-(C₁₋₄-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₄-Alkyl)carbamoyl, Benzyl, Benzoyloxycarbonyl, Benzoyl und Phenylsulfonyl; wobei R^f, R^h und R^k unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls an Koh-

lenstoff durch einen oder mehrere Reste R^l substituiert sein können; und

R^o, R^e, R^l und R^j unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, Trifluormethyl, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Acetyl, Acetoxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Acetylamino, N-Methylcarbamoyl, N-Ethylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, N,N-Diethylcarbamoyl, N-Methyl-N-ethylcarbamoyl, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Mesyl, Ethylsulfonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, N-Methylsulfamoyl, N-Ethylsulfamoyl, N,N-Dimethylsulfamoyl, N,N-Diethylsulfamoyl oder N-Methyl-N-ethylsulfamoyl; und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester bereitgestellt.

[0009] In der vorliegenden Beschreibung schließt der Ausdruck „Alkyl“ sowohl geradkettige als auch verzweigte Alkylgruppen ein, jedoch sind Verweise auf einzelne Alkylgruppen wie „Propyl“ ausschließlich für die geradkettige Form spezifisch. So schließt beispielsweise „C₁₋₆-Alkyl“ C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₃-Alkyl, Propyl, Isopropyl und tert.-Butyl ein. Verweise auf einzelne Alkylgruppen wie „Propyl“ sind jedoch ausschließlich für die geradkettige Form spezifisch und Verweise auf einzelne verzweigte Alkylgruppen wie „Isopropyl“ sind ausschließlich für die verzweigte Form spezifisch. Eine ähnliche Übereinkunft gilt für andere Reste; so schließt beispielsweise „Phenyl-C₁₋₆-alkyl“ Phenyl-C₁₋₄-alkyl, Benzyl, 1-Phenylethyl und 2-Phenylethyl ein. Der Ausdruck „Halogen“ bezieht sich auf Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0010] Werden gegebenenfalls vorhandene Substituenten aus „einer oder mehreren“ Gruppen ausgewählt, so ist dies so zu verstehen, daß diese Definition den Fall, daß alle Substituenten aus einer der angegebenen Gruppen ausgewählt sind, und den Fall, daß die Substituenten aus zwei oder mehr der angegebenen Gruppen ausgewählt sind, einschließt.

[0011] Bei einer „heterocyclischen Gruppe“ handelt es sich um einen gesättigten, teilweise gesättigten oder ungesättigten mono- oder bicyclischen Ring mit 4–12 Atomen, von denen wenigstens eines aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt ist, wobei der Ring, wenn nicht anders angegeben, über Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden sein kann und wobei eine -CH₂-Gruppe gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt sein kann, ein Ringstickstoffatom gegebenenfalls eine C₁₋₆-Alkylgruppe tragen und eine quarternäre Verbindung bilden kann oder ein Ringstickstoff- und/oder -schwefelatom gegebenenfalls unter Bildung des N-Oxids und/oder der S-Oxide oxidiert sein kann. Beispiele und geeignete Werte für den Ausdruck „heterocyclische Gruppe“ sind Morpholino, Piperidyl, Pyridyl, Pyranyl, Pyrrolyl, Isothiazolyl, Indolyl, Chinolyl, Thienyl, 1,3-Benzodioxolyl, Thiadiazolyl, Piperazinyl, Thiazolidinyl, Pyrrolidinyl, Thiomorpholino, Pyrrolinyl, Homopiperazinyl, 3,5-Dioxapiperidinyl, Tetrahydropyranyl, Imidazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Isoxazolyl, N-Methylpyrrolyl, 4-Pyridon, 1-Isochinolon, 2-Pyrrolidon, 4-Thiazolidon, Pyridin-N-oxid und Chinolin-N-oxid. Bei einer „heterocyclischen Gruppe“ handelt es sich vorzugsweise um einen gesättigten, teilweise gesättigten oder ungesättigten mono- oder bicyclischen Ring mit 5 oder 6 Atomen, von denen wenigstens eines aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt ist, wobei der Ring, wenn nicht anders angegeben, über Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden sein kann und wobei eine -CH₂-Gruppe gegebenenfalls durch -C(o)- ersetzt sein kann und ein Ringschwefelatom gegebenenfalls unter Bildung der S-Oxide oxidiert sein kann. Besonders bevorzugt handelt es sich bei einer „heterocyclischen Gruppe“ um Tetrahydrofuryl, Pyridyl, Pyrrolidinonyl, Morpholino, Imidazolyl, Piperidinyl oder Pyrrolidinyl. Insbesondere handelt es sich bei einer „heterocyclischen Gruppe“ um Tetrahydrofuryl oder Morpholino. Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung handelt es sich bei einer „heterocyclischen Gruppe“ insbesondere um 2-Tetrahydrofuranlyl, 2-Oxo-1-pyrrolidinyl, 2-Furanlyl, Oxazolyl, Morpholino, Piperidinyl, Thiazolyl, Pyrazinyl, Isoxazolyl, Tetrahydropyran, Pyridyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, Phthalimido.

[0012] Bei einer „4-7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Gruppe“ handelt es sich um einen gesättigten monocyclischen Ring mit 4–7 Atomen, von denen wenigstens eines aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt ist, wobei der Ring, wenn nicht anders angegeben, über Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden sein kann und wobei eine -CH₂-Gruppe gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt sein kann und ein Schwefelatom gegebenenfalls unter Bildung der S-Oxide oxidiert sein kann. Beispiele und geeignete Werte für den Ausdruck „heterocyclische Gruppe“ sind Morpholino, Piperidyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxolanyl, 1,2-Oxathiolanyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Piperazinyl, Thiazolidinyl, Pyrrolidinyl, Thiomorpholino, Homopiperazinyl und Tetrahydropyranlyl.

[0013] „C₁-C₆-Alkanoyloxy“ ist beispielsweise Acetoxy. Beispiele für „C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl“ schließen C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n- und tert.-Butoxy-carbonyl ein. Beispiele für „C₁₋₆-Alkoxy“ schließen C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₃-Alkoxy, Methoxy, Ethoxy und Propoxy ein. Beispiele für „C₁₋₆-Alkanoylamino“ schließen Formamido, Acetamido und Propionylamino ein. Beispiele für „C₁₋₆-Alkyl-S(O)_a“, wobei a für 0 bis 2 steht“ schließen C₁₋₄-Alkylsulfonyl, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Mesyl und Ethylsulfonyl ein. Bei-

spiele für „C₁₋₆-Alkyl-S(O)_r“, wobei r für 1 bis 2 steht“ schließen Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Mesyl und Ethylsulfonyl ein. Beispiele für „C₁₋₆-Alkanoyl“ schließen C₁₋₄-Alkanoyl, Propionyl und Acetyl ein. Beispiele für „N-C₁₋₆-Alkylamino“ schließen Methylamino und Ethylamino ein. Beispiele für „N,N-(C₁₋₆-Alkyl)zamino“ schließen Di-N-methylamino, Di-(N-ethyl)amino und N-Ethyl-N-methylamino ein. Beispiele für „C₂₋₆-Alkenyl“ sind Vinyl, Allyl und 1-Propenyl. Beispiele von „C₂₋₆-Alkynyl“ sind Ethinyl, 1-Propinyl und 2-Propinyl. Beispiele für „N-(C₁₋₆-Alkyl)sulfamoyl“ sind N-(Methyl)sulfamoyl und N-(Ethyl)sulfamoyl. Beispiele für „N-(C₁₋₆-Alkyl)₂sulfamoyl“ sind N,N-(Dimethyl)sulfamoyl und N-(Methyl)-N-(ethyl)sulfamoyl. Beispiele von „N-(C₁₋₆-Alkyl)carbamoyl“ sind N-(C₁₋₄-Alkyl)carbamoyl, Methylaminocarbonyl und Ethylaminocarbonyl. Beispiele für „N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂carbamoyl“ sind N,N-(C₁₋₄-Alkyl)zcarbamoyl, Dimethylaminocarbonyl und Methylethylaminocarbonyl. Beispiele für „C₃₋₈-Cycloalkyl“ sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl und Cyclohexyl. Beispiele für „(heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl“ schließen Pyridylmethyl, 3-Morpholinopropyl und 2-(2-Pyrimidyl)ethyl ein. Beispiele für „C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl“ sind Cyclopropylethyl, Cyclobutylmethyl, 2-Cyclopropylpropyl und Cyclohexylethyl.

[0014] Ein geeignetes pharmazeutisch annehmbares Salz einer erfindungsgemäßen Verbindung ist beispielsweise ein Säureadditionssalz einer erfindungsgemäßen Verbindung, die ausreichend basisch ist, beispielsweise ein Säureadditionssalz mit beispielsweise einer anorganischen oder organischen Säure, zum Beispiel Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trifluoressigsäure, Citronensäure oder Maleinsäure. Weiterhin ist ein geeignetes pharmazeutisch annehmbares Salz einer erfindungsgemäßen Verbindung ein Alkalisalz, das ausreichend azid ist, beispielsweise ein Natrium- oder Kaliumsalz, ein Erdalkalisalz, beispielsweise ein Calcium- oder Magnesiumsalz, ein Ammoniumsalz oder ein Salz mit einer organischen Base, die ein physiologisch annehmbares Kation liefert, beispielsweise ein Salz mit Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Piperidin, Morpholin oder Tris-(2-hydroxyethyl)amin.

[0015] Ein in-vivo hydrolysierbarer Ester einer Verbindung der Formel (I) mit einer Carboxyl- oder Hydroxylgruppe ist beispielsweise ein pharmazeutisch annehmbarer Ester, der im Körper des Menschen oder eines Tieres zur Säure- bzw. Alkoholstammverbindung hydrolysiert wird. Zu den geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Estern für Carboxy gehören C₁₋₆-Alkoxy-methylester, beispielsweise Methoxymethylester, C₁₋₆-Alkanoyloxymethylester, beispielsweise Pivaloyloxymethylester, Phthalidylester, C₃₋₈-Cycloalkoxycarbonyloxy-C₁₋₆-alkylester, beispielsweise 1-Cyclohexylcarbonyloxyethyl; 1,3-Dioxolen-2-onyl-methylester, beispielsweise 5-Methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; und C₁₋₆-Alkoxy-carbonyloxyethylester, beispielsweise 1-Methoxycarbonyloxyethyl, die an einer beliebigen Carboxylgruppe in den erfindungsgemäßen Verbindungen gebildet werden können.

[0016] Zu den in-vivo hydrolysierbaren Estern einer Verbindung der Formel (I) mit einer Hydroxylgruppe gehören anorganische Ester wie Phosphatester und α -Acyloxyalkylether und verwandte Verbindungen, bei denen der Ester in vivo unter Freigabe der Hydroxyl-Ausgangsgruppe hydrolysiert wird. α -Acyloxyalkylether schließen beispielsweise Acetoxymethoxy und 2,2-Dimethylpropionyloxymethoxy ein. Eine Auswahl von Gruppen, die in-vivo hydrolysierbare Ester bilden, schließt Alkanoyl, Benzoyl, Phenylacetyl und substituiertes Benzoyl, sowie Phenylacetyl, Alkoxy-carbonyl (was Alkyl-carbonsäureester ergibt), Dialkylcarbamoyl und N-(Dialkylaminoethyl)-N-alkylcarbamoyl (was Carbamate ergibt), Dialkylaminoacetyl und Carboxyacetyl ein.

[0017] Substituenten an Benzoyl sind beispielsweise Morpholino und Piperazino, die über ein Ringstickstoffatom und eine Methylengruppe an die 3- oder 4-Stellung des Benzoylrings gebunden sind.

[0018] Einige Verbindungen der Formel (I) können chirale Zentren und/oder geometrische isomere Zentren (E- und Z-Isomere) aufweisen, und es versteht sich, daß die Erfindung alle diese optischen Isomere, Diastereoisomere und geometrischen Isomere mit CDK-hemmender Wirkung umfaßt.

[0019] Die Erfindung betrifft alle möglichen tautomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) mit CDK-hemmender Wirkung. Dem Fachmann wird insbesondere bewußt sein, daß, wenn R⁴ für Wasserstoff steht, der Imidazolring, so wie er in Formel (I) gezeichnet ist, tautomerisieren kann.

[0020] Es versteht sich weiterhin, daß bestimmte Verbindungen der Formel (I) in solvatisierten sowie nicht solvatisierten Formen wie beispielsweise hydratisierten Formen vorliegen können. Es versteht sich, daß die Erfindung alle solchen solvatisierten Formen mit CDK-hemmender Wirkung umfaßt.

[0021] Bevorzugte Werte für R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, n, p und q sind wie folgt. Diese Werte können gegebenenfalls mit beliebigen der oben oder im folgenden definierten Definitionen, Ansprüche bzw. Ausführungsformen verwendet werden.

- [0022]** Bevorzugt steht R^1 für Halogen, Amino, C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-6} -Alkoxy.
- [0023]** Besonders bevorzugt steht R^1 für Halogen, C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkoxy.
- [0024]** Insbesondere steht R^1 für Chlor, C_{1-3} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkoxy.
- [0025]** Ganz insbesondere steht R^1 für Chlor.
- [0026]** Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht R^1 vorzugsweise für Halogen, Amino, C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-6} -Alkoxy.
- [0027]** Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht R^1 besonders bevorzugt für Chlor, Amino, Methyl oder Methoxy.
- [0028]** Bevorzugt steht p für 0–2; wobei die Werte von R^1 gleich oder verschieden sein können.
- [0029]** Besonders bevorzugt steht p für 0 oder 1.
- [0030]** Gemäß einem Aspekt der Erfindung steht p vorzugsweise für 0.
- [0031]** Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht p vorzugsweise für 1.
- [0032]** Steht p für 1, so befindet sich R^1 vorzugsweise meta oder para zum -NH- des Anilins der Formel (I).
- [0033]** Steht p für 1, so befindet sich R^1 besonders bevorzugt meta zum -NH- des Anilins der Formel (I).
- [0034]** Bevorzugt steht R^2 für Sulfamoyl oder eine Gruppe R^a-R^b ; wobei R^a aus C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, Phenyl, einer heterocyclischen Gruppe, Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder (heterocyclische Gruppe)- C_{1-6} -alkyl ausgewählt ist; wobei R^a gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^9 substituiert sein kann; R^b für -N(R^m)C(O)-, -C(O)N(R^m)-, -SO₂N(R^m)- oder -N(R^m)SO₂- steht; wobei R^m für Wasserstoff steht; R^9 aus Halogen, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-6} -Alkoxy ausgewählt ist; und R^l aus Halogen oder Hydroxy ausgewählt ist.
- [0035]** Besonders bevorzugt steht R^2 für Sulfamoyl oder eine Gruppe R^a-R^b ; wobei R^a aus C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder (heterocyclische Gruppe)- C_{1-6} -alkyl ausgewählt ist; wobei R^a gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^9 substituiert sein kann; R^b für -N(R^m)SO₂- steht; wobei R^m für Wasserstoff steht; R^9 aus Halogen, Hydroxy, Carbamoyl oder C_{1-6} -Alkoxy ausgewählt ist; und R^l aus Hydroxy ausgewählt ist.
- [0036]** Insbesondere steht R^2 für Sulfamoyl, N-(2-Tetrahydrofuranlylmethyl)sulfamoyl, N-[3-(2-Oxo-1-Pyrrolidinyl)propyl]sulfamoyl, N-(3-Methoxypropyl)sulfamoyl, N-(4-Fluorbenzyl)sulfamoyl, N-(Cyclopropylmethyl)sulfamoyl, N-Propylsulfamoyl, N-(2,3-Dihydroxypropyl)sulfamoyl, N-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]sulfamoyl, N-(2-Furanlylmethyl)sulfamoyl, N-(2-Hydroxyethyl)sulfamoyl oder N-(Carbamoylmethyl)sulfamoyl.
- [0037]** Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht R^2 vorzugsweise für Sulfamoyl oder eine Gruppe R^a-R^b ; wobei R^a aus C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkynyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl oder einer heterocyclischen Gruppe ausgewählt ist; wobei R^a gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^9 substituiert sein kann; R^b für -N(R^m)C(O)-, -C(O)N(R^m)-, -S(O)_r-, -OC(O)N(R^m)SO₂- -SO₂N(R^m)- oder -N(R^m)SO₂- steht; wobei R^m für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht und r für 2 steht; R^9 aus Halogen, Hydroxyl, Amino, Cyan, Carbamoyl, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkoxy, N,N-(C_{1-6} -Alkyl)₂amino, C_{1-6} -Alkyl-S(O)_a, wobei a für 2 steht, C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl, heterocyclische Gruppe, Phenyl- C_{1-6} -alkyl- R^0 - oder (heterocyclische Gruppe)- R^0 - ausgewählt ist; wobei R^9 gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^l substituiert sein kann; R^0 für -O- steht; und R^l aus Halogen, Hydroxy, Methyl oder Methoxy ausgewählt ist.

[0038] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht R^2 besonders bevorzugt für Sulfamoyl oder eine Gruppe R^a-R^b ; wobei

R^a aus Methyl, Ethyl, Propyl, tert.-Butyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Allyl, 2-Propynyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Phenyl oder Oxazolyl ausgewählt ist; wobei R^a gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^9 substituiert sein kann;

R^b für $-N(R^m)C(O)-$, $-C(O)N(R^m)-$, $-S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^m)SO_2-$, $-SO_2N(R^m)-$ oder $-N(R^m)SO_2-$ steht; wobei R^m für Wasserstoff oder Methyl steht;

R^9 aus Fluor, Hydroxy, Amino, Cyan, Carbamoyl, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Ethoxyethoxy, Ethoxyethoxyethoxy, N,N-Dimethylamino, Mesyl, Cyclopropyl, Phenyl, Tetrahydrofuran, 2-Oxopyrrolidinyl, 1,3-Dioxolanyl, Morpholino, Piperidinyl, Furan, Thiazolyl, Pyrazinyl, Isoxazolyl, Tetrahydropyran, Pyridyl, Benzyl, Isoxazolyloxy, Isothiazolyloxy, 1,2,5-Thiadiazolyloxy ausgewählt ist; wobei R^9 gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^i substituiert sein kann; in

R^i aus Fluor, Hydroxy, Methyl oder Methoxy ausgewählt ist.

[0039] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht R^2 insbesondere für Sulfamoyl, N-(tert.-Butoxycarbonyl)-sulfamoyl, N-(2-Tetrahydrofurylmethyl)sulfamoyl, N-(Cyclopropylmethyl)sulfamoyl, N-(2-Furylmethyl)sulfamoyl, N-(Cyanmethyl)sulfamoyl, N-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Carbamoylmethyl)sulfamoyl, N-Methylsulfamoyl, N-(4-Fluorbenzyl)sulfamoyl, N-(Pyridin-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Pyridin-3-ylmethyl)sulfamoyl, N-(4-Methylthiazol-2-yl)sulfamoyl, N-(3-Methylisoxazol-5-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Tetrahydropyran-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-(2-Methylpyrazin-5-yl)sulfamoyl, N-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]sulfamoyl, N-(2-Hydroxyethyl)sulfamoyl, N-(2,2,2-Trifluorethyl)sulfamoyl, N-(2-Methoxyethyl)sulfamoyl, N-(2-Mesyethyl)sulfamoyl, N-(2-Benzylxyethyl)sulfamoyl, N-(2,2-Dimethoxyethyl)sulfamoyl, N-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]sulfamoyl, N-[2-(Piperidin-1-yl)ethyl]sulfamoyl, N-[2-(Methoxymethoxy)ethyl]sulfamoyl, N-Ethylsulfamoyl, N-[2-(2-Methoxyethoxy)ethyl]sulfamoyl, N-{2-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]ethyl}sulfamoyl, N-(2-{2-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy}ethoxy)ethyl}sulfamoyl, N-[2-(Pyridin-2-yl)ethyl]sulfamoyl, N-[2-(Pyridin-4-yl)ethyl]sulfamoyl, N-(2-(Isoxazol-3-yloxy)ethyl)sulfamoyl, N-[2-(Isothiazol-3-yloxy)ethyl]sulfamoyl, N-[2-(1,2,5-Thiadiazol-3-yloxy)ethyl]sulfamoyl, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl, N-[3-(2-Oxopyrrolidinyl)propyl]sulfamoyl, N-(3-Methoxypropyl)sulfamoyl, N-Propylsulfamoyl, N-(2,3-Dihydroxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Morpholinopropyl)sulfamoyl, N-[3-(N,N-Dimethylamino)propyl]sulfamoyl, N-(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfamoyl, N-(2,2-Dimethyl-3-hydroxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Hydroxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Ethoxypropyl)sulfamoyl, N-(2-Hydroxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Isopropoxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Isopropoxy-2-hydroxypropyl)sulfamoyl, N-[3-(3-Isoxazolyloxy)propyl]sulfamoyl, N-[3-(3-Isothiazolyloxy)propyl]sulfamoyl, N-(3-(1,2,5-Thiadiazol-3-yloxy)propyl]sulfamoyl, N-(1,1-Dimethylpropyl)sulfamoyl, N-Methyl-N-(3-morpholinopropyl)sulfamoyl, N-Butylsulfamoyl, N-tert.-Butylsulfamoyl, N-(2-Hydroxybutyl)sulfamoyl, N-Methyl-N-tert.-butylsulfamoyl, N-Pentylsulfamoyl, N-(5-Hydroxypentyl)sulfamoyl, N-(4,5-Dimethylloxazol-2-yl)sulfamoyl, N-(Cyclopropyl)sulfamoyl, N-(Cyclobutyl)sulfamoyl, N-(3-Trifluormethylphenyl)sulfamoyl, N-Allylsulfamoyl, N-(2-Propinyl)sulfamoyl, N-Methyl-carbamoyl, Acetamido, Mesylamino oder Mesyl.

[0040] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht R^2 ganz insbesondere für N-(Cyclopropylmethyl)sulfamoyl, N(2,2,2-Trifluorethyl)sulfamoyl, N-(2-Methoxyethyl)sulfamoyl, N-(3-Methoxypropyl)sulfamoyl, N-(cyclopropyl)sulfamoyl oder N-(Cyclobutyl)sulfamoyl.

[0041] Bevorzugt steht q für 0 oder 1.

[0042] Gemäß einem Aspekt der Erfindung steht q vorzugsweise für 0.

[0043] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht q vorzugsweise für 1.

[0044] Steht q für 1, so befindet sich R^2 vorzugsweise meta oder para zum -NH- des Anilins der Formel (I).

[0045] Steht q für 1, so befindet sich R^2 besonders bevorzugt meta zum -NH- des Anilins der Formel (I).

[0046] Bevorzugt gilt $p + q = 0-3$.

[0047] Besonders bevorzugt steht $p + q$ für 0-2.

[0048] Insbesondere steht $p + q$ für 0 oder 1.

[0049] Gemäß einem Aspekt der Erfindung steht $p + q$ vorzugsweise für 0.

- [0050]** Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht $p + q$ vorzugsweise für 1.
- [0051]** Bevorzugt steht R^3 für Halogen.
- [0052]** Besonders bevorzugt steht R^3 für Brom.
- [0053]** Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht R^3 vorzugsweise für Brom oder Chlor.
- [0054]** Bevorzugt steht n für 0 oder 1.
- [0055]** Gemäß einem Aspekt der Erfindung steht n besonders bevorzugt für 0.
- [0056]** Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht n besonders bevorzugt für 1.
- [0057]** Steht n für 1, so befindet sich R^3 vorzugsweise in der 5-Stellung des Pyrimidinrings.
- [0058]** Bevorzugt steht R^4 für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkynyl; wobei R^4 gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^d substituiert sein kann; wobei R^d wie oben definiert ist.
- [0059]** Besonders bevorzugt steht R^4 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl; wobei R^4 gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^d substituiert sein kann;
 R^d aus Amino, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkanoylamino, C_{1-6} -Alkylsulfonylamino, Phenyl, einer heterocyclischen Gruppe oder (heterocyclische Gruppe)- R^o - ausgewählt ist;
wobei R^d gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^j substituiert sein kann
 R^o für $-C(O)N(R^p)-$ steht; wobei R^p für Wasserstoff steht; und
 R^j für Halogen steht.
- [0060]** Insbesondere steht R^4 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl;
wobei R^4 gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^d substituiert sein kann;
 R^d aus Amino, C_{1-6} -Alkoxy, Phenyl oder einer heterocyclischen Gruppe ausgewählt ist.
- [0061]** Ganz insbesondere steht R^4 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl, 2-Phthalimidoethyl, 2-Aminoethyl oder 2-Methoxyethyl.
- [0062]** Besonders bevorzugt steht R^4 für Methyl oder Ethyl.
- [0063]** Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht R^4 vorzugsweise für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder C_{2-6} -Alkenyl; wobei R^4 gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^d substituiert sein kann; wobei
 R^d aus Halogen, Amino, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkanoylamino, C_{1-6} -Alkylsulfonylamino, Phenyl oder einer heterocyclischen Gruppe ausgewählt ist.
- [0064]** Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht R^4 besonders bevorzugt für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl oder 3-Butenyl; wobei R^4 gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^d substituiert sein kann; wobei
 R^d aus Fluor, Amino, Methoxy, Acetamido, Mesylamino, Phenyl oder Phthalimido ausgewählt ist.
- [0065]** Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht R^4 insbesondere für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, 3-Butenyl, Benzyl, 2-Phthalimidoethyl, 2-Aminoethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Acetamidoethyl, 2-Mesylnitroethyl oder 2,2,2-Trifluorethyl.
- [0066]** Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht R^4 ganz insbesondere für Methyl, Ethyl oder Isopropyl.
- [0067]** Bevorzugt sind R^5 und R^6 unabhängig voneinander aus Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ausgewählt.
- [0068]** Besonders bevorzugt sind R^5 und R^6 unabhängig voneinander aus Wasserstoff oder Methyl ausgewählt.
- [0069]** Insbesondere ist R^5 aus Wasserstoff und Methyl ausgewählt, und R^6 steht für Wasserstoff.

[0070] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung sind R^5 und R^6 vorzugsweise unabhängig voneinander aus Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ausgewählt; wobei R^5 in R^6 unabhängig voneinander gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^e substituiert sein können; wobei R^e aus Halogen oder Methoxy ausgewählt ist.

[0071] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung sind R^5 und R^6 besonders bevorzugt unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Isopropyl ausgewählt; wobei R^5 und R^6 unabhängig voneinander gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^e substituiert sein können; wobei R^e aus Fluor oder Methoxy ausgewählt ist.

[0072] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung sind R^5 und R^6 besonders bevorzugt unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl oder Methoxymethyl ausgewählt.

[0073] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung steht R^5 besonders bevorzugt für Methyl oder Isopropyl, und R^6 steht für Wasserstoff.

[0074] Dementsprechend werden gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung eine Verbindung der Formel (I) (wie oben gezeigt), wobei:

R^1 für Chlor steht;

p für 0 oder 1 steht;

R^2 für Sulfamoyl oder eine Gruppe R^a - R^b - steht;

R^a aus C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder (heterocyclische Gruppe) - C_{1-6} -alkyl ausgewählt ist; wobei R^a gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^g substituiert sein kann;

R^b für - $N(R^m)SO_2$ - steht; wobei R^m für Wasserstoff steht;

R^g aus Halogen, Hydroxy, Carbamoyl oder C_{1-6} -Alkoxy ausgewählt ist;

R^l aus Hydroxy ausgewählt ist;

q für 0 oder 1 steht;

$p + q$ für 0 oder 1 steht;

n für 0 steht;

R^4 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht; wobei R^4 gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^d substituiert sein kann;

R^d aus Amino, C_{1-6} -Alkoxy, Phenyl oder einer heterocyclischen Gruppe ausgewählt ist; und

R^5 und R^6 unabhängig voneinander aus Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ausgewählt sind; und deren pharmazeutisch anwendbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester bereitgestellt.

[0075] Dementsprechend werden gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung eine Verbindung der Formel (I) (wie oben gezeigt), wobei:

R^1 für Chlor steht;

p für 0 oder 1 steht; und, wenn p für 1 steht, R^1 sich meta zum -NH- des Anilins der Formel (I) befindet;

R^2 für Sulfamoyl, N-(Tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-[3-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)propyl]sulfamoyl, N-(3-Methoxypropyl)sulfamoyl, N-(4-Fluorbenzyl)sulfamoyl, N-(Cyclopropylmethyl)sulfamoyl, N-Propylsulfamoyl, N-(2,3-Dihydroxypropyl)sulfamoyl, N-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]sulfamoyl, N-(2-Furanylmethyl)sulfamoyl, N-(2-Hydroxyethyl)sulfamoyl oder N-(Carbamoylmethyl)sulfamoyl steht;

q für 0 oder 1 steht; und, wenn q für 1 steht, R^2 sich para zum -NH- des Anilins der Formel (I) befindet;

$p + q$ für 1 steht;

n für 0 steht;

R^4 für Methyl oder Ethyl steht; und

R^5 aus Wasserstoff oder Methyl ausgewählt ist und R^6 für Wasserstoff steht;

und deren pharmazeutisch anwendbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester bereitgestellt.

[0076] Dementsprechend werden gemäß einem anderen weiteren zusätzlichen Aspekt der Erfindung eine Verbindung der Formel (I) (wie oben gezeigt), wobei:

R^1 für Halogen, Amino, C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-6} -Alkoxy steht;

p für 0–2 steht; wobei die Werte von R^1 gleich oder verschieden sein können;

R^2 für Sulfamoyl oder eine Gruppe R^a - R^b - steht; wobei

R^a aus C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkynyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl oder einer heterocyclischen Gruppe ausgewählt ist; wobei R^a gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^g substituiert sein kann;

R^b für - $N(R^m)C(O)$ -, - $C(O)N(R^m)$ -, - $S(O)_r$ -, - $OC(O)N(R^m)SO_2$ -, - $SO_2N(R^m)$ - oder - $N(R^m)SO_2$ - steht; wobei R^m für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht und r für 2 steht;

R⁹ aus Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 2 steht, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, heterocyclische Gruppe, Phenyl-C₁₋₆-alkyl-R⁰- oder (heterocyclische Gruppe) -R⁰-ausgewählt ist; wobei R⁹ gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^l substituiert sein kann;

R⁰ für -O- steht;

R^l aus Halogen, Hydroxy, Methyl oder Methoxy ausgewählt ist;

q für 0 oder 1 steht;

R³ für Halogen steht;

n für 0 oder 1 steht;

R⁴ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder C₂₋₆-Alkenyl steht; wobei R⁴ gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^d substituiert sein kann;

wobei

R^d aus Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkanoylamino, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino, Phenyl oder heterocyclische Gruppe ausgewählt ist; und

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander aus Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ausgewählt sind; wobei R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere R^e substituiert sein können;

wobei

R^e aus Halogen oder Methoxy ausgewählt ist;

und deren pharmazeutisch anwendbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester bereitgestellt.

[0077] Dementsprechend wird gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung eine Verbindung der Formel (I) (wie oben gezeigt), wobei:

R¹ für Clor, Amino, Methyl oder Methoxy steht;

p für 0–2 steht; wobei die Werte von R¹ gleich oder verschieden sein können;

R² für Sulfamoyl, N-(2-Tetrahydrofurylmethyl)sulfamoyl, N-(Cyclopropylmethyl)sulfamoyl, N-(Fur-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Cyanmethyl)sulfamoyl, N-(Carbamoylmethyl)sulfamoyl, N-Methylsulfamoyl, N-(4-Fluorbenzyl)sulfamoyl, N-(Pyridin-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Pyridin-3-ylmethyl)sulfamoyl, N-(4-Methylthiazol-2-yl)sulfamoyl, N-(3-Methylisoxazol-5-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Tetrahydropyran-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-(2-Methylpyrazin-5-yl)sulfamoyl, N-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]sulfamoyl, N-(2-Hydroxyethyl)sulfamoyl, N-(2,2,2-Trifluorethyl)sulfamoyl, N-(2-Methoxyethyl)sulfamoyl, N-(2-Mesylythyl)sulfamoyl, N-(2-Benzoyloxyethyl)sulfamoyl, N-(2,2-Dimethoxyethyl)sulfamoyl, N-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]sulfamoyl, N-[2-(Piperidin-1-yl)ethyl]sulfamoyl, N-[2-(Methoxymethoxy)ethyl]sulfamoyl, N-Ethylsulfamoyl, N-[2-(2-Methoxyethoxy)ethyl]sulfamoyl, N-{2-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]ethyl}sulfamoyl, N-(2-{2-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy}ethyl)sulfamoyl, N-[2-(Pyridin-2-yl)ethyl]sulfamoyl, N-[2-(Pyridin-4-yl)ethyl]sulfamoyl, N-(2-(Isoxazol-3-yloxy)ethyl)sulfamoyl, N-[(2-Isythiazol-3-yloxy)ethyl]sulfamoyl, N-[2-(1,2,5-Thiadiazol-3-yloxy)ethyl]sulfamoyl, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl, N-[3-(Oxopyrrolidin-2-yl)propyl]sulfamoyl, N-(3-Methoxypropyl)sulfamoyl, N-Propylsulfamoyl, N-(2,3-Dihydroxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Morpholinopropyl)sulfamoyl, N-[3-(N,N-Dimethylamino)propyl]sulfamoyl, N-(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfamoyl, N-(2,2-Dimethyl-3-hydroxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Hydroxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Ethoxypropyl)sulfamoyl, N-(2-Hydroxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Isopropoxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Isopropoxy-2-hydroxypropyl)sulfamoyl, N-[3-(Isoxazol-3-yloxy)propyl]sulfamoyl, N-[3-(Isythiazol-3-yloxy)propyl]sulfamoyl, N-[3-(1,2,5-Thiadiazol-3-yloxy)propyl]sulfamoyl, N-(1,1-Dimethylpropyl)sulfamoyl, N-Methyl-N-(3-morpholinopropyl)sulfamoyl, N-Butylsulfamoyl, N-tert.-Butylsulfamoyl, N-(2-Hydroxybutyl)sulfamoyl, N-Methyl-N-tert.-butylsulfamoyl, N-Pentylsulfamoyl, N-(5-Hydroxypentyl)sulfamoyl, N-(4,5-Dimethyloxazol-2-yl)sulfamoyl, N-(Cyclopropyl)sulfamoyl, N-(Cyclobutyl)sulfamoyl, N-(3-Trifluormethylphenyl)sulfamoyl, N-Allylsulfamoyl, N-(2-Propinyl)sulfamoyl, N-Methylcarbamoyl, Acetamido, Mesylamino oder Mesyl steht;

q für 0 oder 1 steht;

R³ für Brom oder Chlor steht;

n für 0 oder 1 steht;

R⁴ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, 3-Butenyl, Benzyl, 2-Phthalimidoethyl, 2-Aminoethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Acetamidoethyl, 2-Mesy laminoethyl oder 2,2,2-Trifluorethyl steht;

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl oder Methoxymethyl ausgewählt sind;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester bereitgestellt.

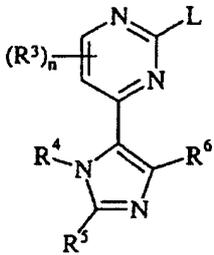
[0078] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung sind die Verbindungen der Beispiele und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen.

[0079] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung sind die Beispiele 25, 37, 42, 43, 53, 67, 121, 122, 123 und 136 bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen.

[0080] Bevorzugte Aspekte der Erfindung betreffen die Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

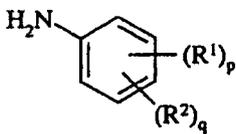
[0081] Gemäß einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in-vivo hydrolysierbaren Esters davon bereitgestellt, bei dem man (wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , n , p und q , wenn nicht anders angegeben, wie in Formel 1 definiert sind):

Verfahren a) ein Pyrimidin der Formel (II):



(II)

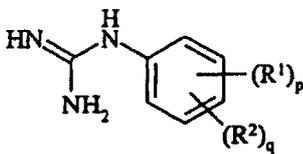
in welcher L für eine Abgangsgruppe steht; mit einem Anilin der Formel (III):



(III)

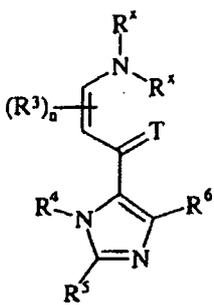
umsetzt oder

Verfahren b) eine Verbindung der Formel (IV):



(IV)

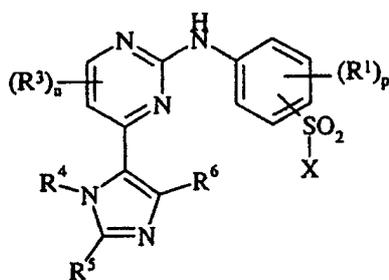
mit einer Verbindung der Formel (V):



(V)

in welcher T für O oder S steht und die Reste R^x gleich oder verschieden sein können und aus C_{1-6} -Alkyl ausgewählt sind, umsetzt; oder

Verfahren c) bei Verbindungen der Formel (I), in denen R^2 für Sulfamoyl oder eine Gruppe R^a-R^b steht und R^b für $-NHSO_2-$ steht, ein Pyrimidin der Formel (VI):



(VI)

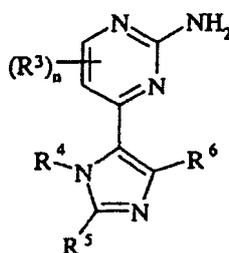
in welcher X für eine Abgangsgruppe steht; mit einem Amin der Formel (VII):



(VII)

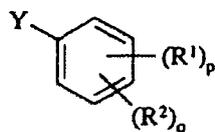
umsetzt oder

Verfahren d) bei Verbindungen der Formel (I) ein Pyrimidin der Formel (VIII)



(VIII)

mit einer Verbindung der Formel (IX).



(IX)

in welcher Y für eine Abgangsgruppe steht; umsetzt;

und anschließend gegebenenfalls:

i) eine Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I) umwandelt;

ii) gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen entfernt;

iii) ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in-vivo hydrolysierbaren Ester bildet.

L steht für eine Abgangsgruppe; geeignete Werte für L sind beispielsweise ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, beispielsweise eine Chlor-, Brom-, Methansulfonyloxy- oder Toluol-4-sulfonyloxygruppe.

X steht für eine Abgangsgruppe; geeignete Werte für X sind beispielsweise ein Fluor- oder Chloratom. Bevorzugt steht X für Fluor.

Y steht für eine Abgangsgruppe; geeignete Werte für Y sind beispielsweise ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, beispielsweise eine Brom-, Iod- oder Trifluormethansulfonyloxygruppe. Bevorzugt steht Y für Iod.

[0082] Spezifische Reaktionsbedingungen für die obigen Umsetzungen sind wie folgt.

[0083] Verfahren a) Pyrimidine der Formel (II) und Aniline der Formel (III) können:

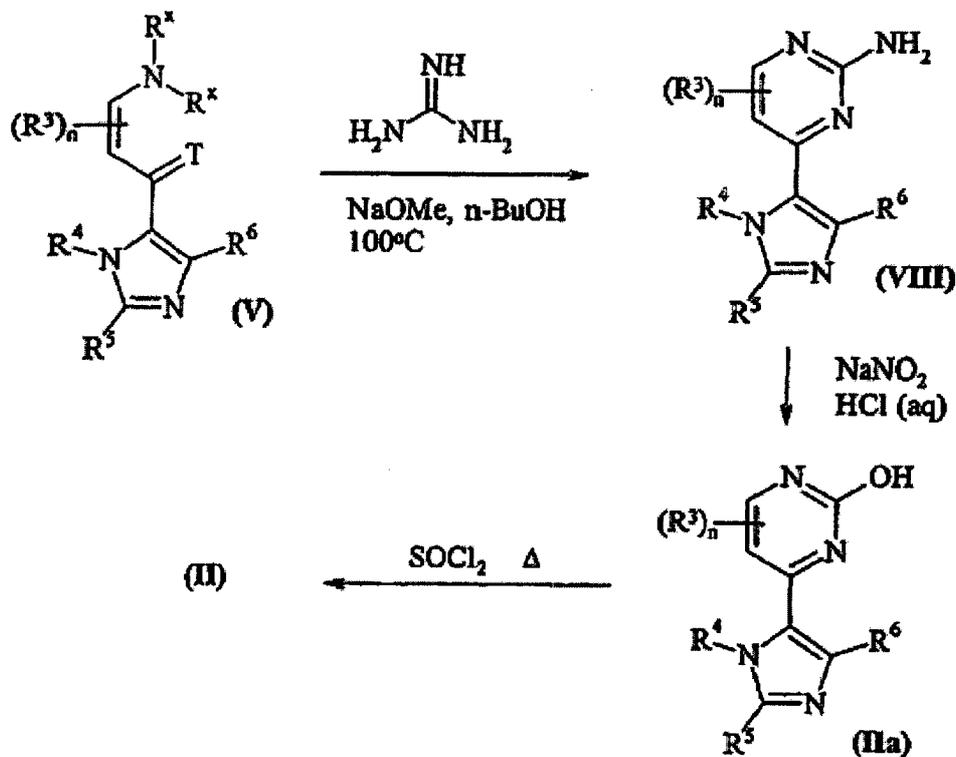
i) in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels, beispielsweise eines Ketons wie Aceton oder eines Alkohols wie Ethanol oder Butanol oder eines aromatischen Kohlenwasserstoffs wie Toluol oder von N-Methylpyrrolidin, gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Säure, beispielsweise einer anorganischen Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder einer organischen Säure wie Essigsäure oder Ameisensäure (oder einer geeigneten Lewis-Säure) und bei einer Temperatur im Bereich von 0°C bis Rückflußtemperatur, vorzugsweise bei Rückflußtemperatur; oder

ii) unter Standard-Buchwaldbedingungen (wie beispielsweise J. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Org. Chem., 62, 1568 und 60 66), beispielsweise in Gegenwart von Palladiumacetat, in

einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise einem aromatischen Lösungsmittel wie Toluol, Benzol oder Xylol, mit einer geeigneten Base, beispielsweise einer anorganischen Base wie Caesiumcarbonat oder einer organischen Base wie Kalium-tert.-butanolat, in Gegenwart eines geeigneten Liganden wie 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, und bei einer Temperatur im Bereich von 25 bis 80°C,

miteinander umgesetzt werden.

[0084] Pyrimidine der Formel (II), in denen L für Chlor steht, lassen sich nach Schema 1 darstellen:

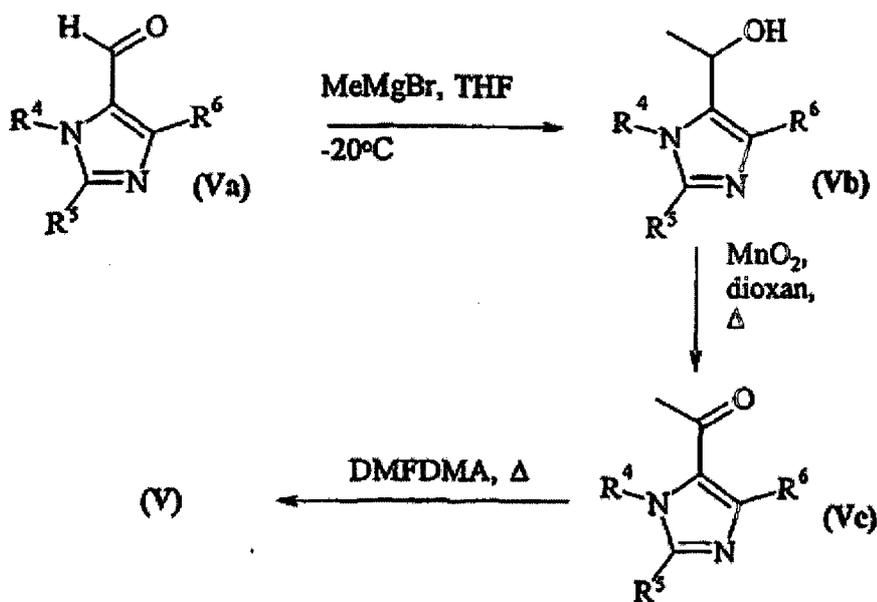


Schema 1

[0085] Aniline der Formel (III) sind im Handel erhältliche Verbindungen oder aus der Literatur bekannt, oder sie können nach im Stand der Technik bekannten Standardverfahren dargestellt werden.

[0086] Verfahren b) Verbindungen der Formel (IV) und Verbindungen der Formel (V) werden in einem geeigneten Lösungsmittel wie N-Methylpyrrolidinon oder Butanol bei einer Temperatur im Bereich von 100–200°C, vorzugsweise im Bereich von 150–170°C, miteinander umgesetzt. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart einer geeigneten Base wie beispielsweise Natriumhydrid, Natriummethanolat oder Kaliumcarbonat.

[0087] Verbindungen der Formel (V) lassen sich nach Schema 2 darstellen:



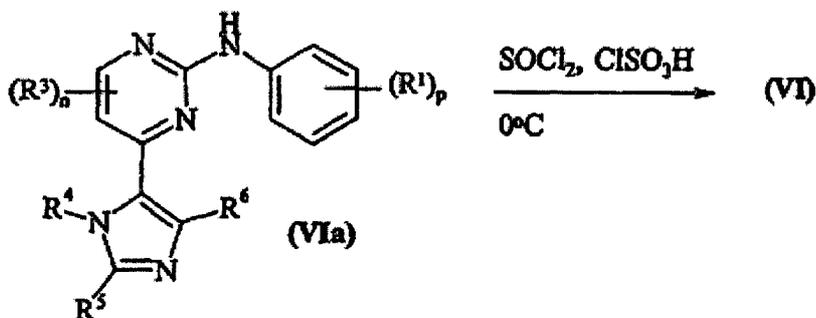
Schema 2

[0088] Verbindungen der Formeln (IV) und (Va) sind im Handel erhältliche Verbindungen oder aus der Literatur bekannt, oder sie können nach im Stand der Technik bekannten Standardverfahren dargestellt werden.

[0089] Verfahren c) Verbindungen der Formel (VI) und Amine der Formel (VII) können in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels wie N-Methylpyrrolidon oder Pyridin in Gegenwart einer Base, beispielsweise einer anorganischen Base wie Caesiumcarbonat oder in Gegenwart von einer organischen Base wie einem Überschuß an (VII) und bei einer Temperatur im Bereich von 25 bis 80°C miteinander umgesetzt werden.

[0090] Verbindungen der Formel (VI) (in denen X für Chlor steht) lassen sich nach Schema 3 darstellen:

Schema 3



[0091] Verbindungen der Formel (VIa) können nach Verfahren a, Verfahren b oder Verfahren d dargestellt werden, wobei q für 0 steht.

[0092] Verfahren d) Verbindungen der Formel (VIII) und Amine der Formel (IX) lassen sich wie in Verfahren a beschrieben nach Standard-Buchwaldbedingungen miteinander umsetzen.

[0093] Die Synthese von Verbindungen der Formel (VIII) ist in Schema 1 beschrieben.

[0094] Verbindungen der Formel (IX) sind im Handel erhältliche Verbindungen oder aus der Literatur bekannt, oder sie können nach im Stand der Technik bekannten Standardverfahren dargestellt werden.

[0095] Amine der Formel (VI) sind im Handel erhältliche Verbindungen oder aus der Literatur bekannt, oder sie können nach im Stand der Technik bekannten Standardverfahren dargestellt werden.

[0096] Es versteht sich, daß bestimmte der verschiedenen Ringsubstituenten in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch Standardreaktionen der aromatischen Substitution eingeführt oder durch herkömm-

liche Modifikationen funktioneller Gruppen erzeugt werden können, entweder vor oder unmittelbar nach den oben erwähnten Verfahren, und als solche fallen sie mit unter den Verfahrensaspekt der Erfindung. Zu diesen Reaktionen und Modifikationen gehören die Einführung eines Substituenten durch aromatische Substitution, die Reduktion von Substituenten, die Alkylierung von Substituenten und die Oxidation von Substituenten. Die Reagentien und Reaktionsbedingungen für solche Vorschriften sind im Stand der chemischen Technik gut bekannt. Besondere Beispiele für aromatische Substitutionsreaktionen schließen die Einführung einer Nitrogruppe mit konzentrierter Salpetersäure, die Einführung einer Acylgruppe, beispielsweise mit einem Acylhalogenid und Lewis-Säure (wie Aluminiumtrichlorid) unter Friedel-Crafts-Bedingungen, die Einführung einer Alkylgruppe mit einem Alkylhalogenid und Lewis-Säure (wie Aluminiumtrichlorid) unter Friedel-Crafts-Bedingungen und die Einführung einer Halogengruppe ein. Besondere Beispiele für Modifikationen schließen die Reduktion einer Nitrogruppe zu einer Aminogruppe, beispielsweise durch katalytische Hydrierung mit einem Nickelkatalysator oder durch Behandlung mit Eisen in Gegenwart von Salzsäure unter Erhitzen und die Oxidation von Alkylthio zu Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl ein.

[0097] Es wird weiterhin einleuchten, daß es bei einigen der hier erwähnten Reaktionen erforderlich/wünschenswert sein könnte, empfindliche Gruppen in den Verbindungen zu schützen. Wann es erforderlich bzw. wünschenswert ist, zu schützen, und für das Schützen geeignete Verfahren sind dem Fachmann bekannt. Herkömmliche Schutzgruppen können in üblicher Weise zur Anwendung gelangen (zur Erläuterung siehe T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Enthalten die Reaktionspartner also Gruppen wie Amino, Carboxy oder Hydroxy, so kann es wünschenswert sein, die Gruppe in einigen der hier erwähnten Umsetzungen zu schützen.

[0098] Geeignete Schutzgruppen für eine Amino- oder Alkylaminogruppe sind beispielsweise eine Acylgruppe, zum Beispiel eine Alkanoylgruppe wie Acetyl, eine Alkoxy-carbonylgruppe, beispielsweise eine Methoxy-carbonyl-, Ethoxy-carbonyl- oder t.-Butoxy-carbonylgruppe, eine Arylmethoxy-carbonylgruppe, beispielsweise Benzyloxycarbonyl, oder eine Aroylgruppe, beispielsweise Benzoyl. Die Entschützungsbedingungen für die oben aufgeführten Schutzgruppen hängen natürlich von der gewählten Schutzgruppe ab. So kann man beispielsweise eine Acylgruppe wie eine Alkanoyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder eine Aroylgruppe zum Beispiel durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base wie einem Alkalihydroxid, beispielsweise Lithium- oder Natriumhydroxid, abspalten. Alternativ dazu kann man eine Acylgruppe wie eine t.-Butoxy-carbonylgruppe beispielsweise durch Behandlung mit einer geeigneten Säure wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure oder Trifluoressigsäure entfernen, und eine Arylmethoxy-carbonylgruppe wie eine Benzyloxy-carbonylgruppe kann zum Beispiel durch Hydrierung über einem Katalysator wie Palladium-auf-Aktivkohle oder durch Behandeln mit einer Lewissäure, beispielsweise Bortris(trifluoracetat), abgespalten werden. Eine geeignete alternative Schutzgruppe für eine primäre Aminogruppe ist beispielsweise eine Phthaloylgruppe, die sich durch Behandeln mit einem Alkylamin, beispielsweise Dimethylaminopropylamin, oder mit Hydrazin, entfernen läßt.

[0099] Eine geeignete Schutzgruppe für eine Hydroxygruppe ist beispielsweise eine Acylgruppe, zum Beispiel eine Alkanoylgruppe wie Acetyl, eine Aroylgruppe wie zum Beispiel Benzoyl, oder eine Arylmethylgruppe, zum Beispiel Benzyl. Die Entschützungsbedingungen für die oben aufgeführten Schutzgruppen hängen natürlich von der gewählten Schutzgruppe ab. So kann man beispielsweise eine Acylgruppe wie eine Alkanoyl- oder eine Aroylgruppe zum Beispiel durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base wie einem Alkalihydroxid, beispielsweise Lithium- oder Natriumhydroxid, entfernen. Alternativ dazu kann eine Arylmethylgruppe wie z.B. eine Benzylgruppe zum Beispiel durch Hydrierung über einem Katalysator wie Palladium-auf-Aktivkohle abgespalten werden.

[0100] Eine geeignete Schutzgruppe für eine Carboxygruppe ist beispielsweise eine Estergruppe, beispielsweise eine Methyl- oder eine Ethylgruppe, die zum Beispiel durch Hydrolyse mit einer Base wie Natriumhydroxid entfernt werden kann, oder beispielsweise eine t.-Butylgruppe, die zum Beispiel durch Behandlung mit einer Säure, beispielsweise einer organischen Säure wie Trifluoressigsäure, entfernt werden kann, oder beispielsweise eine Benzylgruppe, die zum Beispiel durch Hydrierung über einem Katalysator wie Palladium-auf-Aktivkohle entfernt werden kann.

[0101] Die Schutzgruppen können mit herkömmlichen, im Stand der chemischen Technik gut bekannten Verfahren in einer zweckmäßigen Stufe der Synthese abgespalten werden.

[0102] Wie oben ausgeführt haben die in der vorliegenden Erfindung definierten Verbindungen antizellproliferative Wirkung wie z.B. Antikrebswirkung, wobei man davon ausgeht, daß dies in der CDK-hemmenden Wirkung der Verbindung begründet ist. Diese Eigenschaften lassen sich beispielsweise unter Anwendung der un-

ten erläuterten Vorschrift untersuchen:

ASSAY

[0103] Es wurden die folgenden Abkürzungen verwendet:

HEPES steht für N-(2-Hydroxyethyl)piperazin-N'-(2-ethansulfonsäure)

DTT steht für Dithiothreitol

PMSF steht für Phenylmethylsulfonylfluorid

[0104] Die Verbindungen wurden in einem in-vitro-Kinaseassay in Platten mit 96 Vertiefungen unter Anwendung des Scintillation Proximity Assay (SPA – von Amersham), bei dem der Einbau von [γ -³³P]-Adenosintriphosphat in ein Testsubstrat (GST-Retinoblastomprotein; GST-Rb) gemessen wird, getestet. In jede der Vertiefungen wurde die zu testende Verbindung (mit DMSO und Wasser auf die korrekten Konzentrationen verdünnt) gegeben, und in die Kontrollvertiefungen wurde entweder Roscovitin als Inhibitor oder DMSO als positive Kontrolle gegeben.

[0105] Jeweils ungefähr 0,2 μ l teilgereinigtes CDK2/Cyclin-E-Enzym (die Menge richtet sich nach der Enzymaktivität), verdünnt mit 25 μ l Inkubationspuffer, wurde in die Vertiefungen gegeben, gefolgt von 20 μ l einer GST-Rb/ATP/ATP³³-Mischung (mit 0,5 μ g GST-Rb und 0,2 μ M ATP und 0,14 μ Ci [γ -³³P]-Adenosintriphosphat), und die so erhaltene Mischung wurde sachte geschüttelt und dann 60 Minuten lang bei Raumtemperatur inkubiert.

[0106] In jede der Vertiefungen wurden dann 150 μ l Stopplösung mit (0,8 mg/Vertiefung Protein A-PVT SPA-Perle (Amersham)), 20 pM/Vertiefung Anti-Glutathiontransferase, Kaninchen-IgG (von Molecular Probes), 61 mM EDTA und 50 mM HEPES pH 7,5 mit 0,05% Natriumazid gegeben.

[0107] Die Platten wurden mit Topseal-S versiegelt, zwei Stunden lang ruhen gelassen und dann 5 Minuten lang bei 2500 U/min, 1124xg, zentrifugiert. Die Platten wurden auf einem Topcount ausgewertet, jeweils 30 Sekunden pro Vertiefung.

[0108] Der zum Verdünnen der Enzym- und Substratmischungen verwendete Inkubationspuffer enthielt 50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 100 μ M Natriumvanadat, 100 μ M NaF, 10 mM Natriumglycerophosphat und Rinderserumalbumin (BSA) (Endkonzentration 1 mg/ml).

Testsubstrat

[0109] In diesem Assay wurde lediglich ein Teil des Retinoblastomproteins (Science 1987 Mar 13; 235 (4794): 1394 – 1399; Lee W.H., Bookstein R., Hong F., Young L.J., Shew J.Y., Lee E.Y.) verwendet, kondensiert mit einem GST-Tag. Mit den Retinoblastoma-Aminosäuren 379–928 (aus dem Retinoblastoma-Plasmid ATCC pLRbRNL) wurde eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durchgeführt, und die Sequenz wurde in den pGEx-2T-Fusionsvektor kloniert (Smith D.B. und Johnson, K.S. Gene 67, 31 (1988); der einen tac-Promotor für induzierbare Expression, ein internes lac I^q-Gen für die Verwendung in einem E.coli-Wirt und eine Kodierungsregion für die Thrombinspaltung enthielt – von Pharmacia Biotech), der zur Amplifizierung von Aminosäuren 792–928 verwendet wurde. Diese Sequenz wiederum wurde in pGEx-2T kloniert.

[0110] Die so erhaltene Retinoblastoma-Sequenz 792–928 wurde mittels Standardverfahren zur induzierbaren Expression in E.Coli (BL21-(DE3)-pLysS-Zellen) exprimiert und wie folgt gereinigt.

[0111] E.Coli-Paste wurde in 10 ml/g NETN-Puffer (50 mM Tris pH 7,5, 120 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,5% v/v NP-40, 1 mM PMSF, 1 μ g/ml Leupeptin, 1 μ g/ml Aprotinin und 1 μ g/ml Pepstatin) resuspendiert und pro 100 ml Homogenat 2 \times 45 Sekunden ultraschallbehandelt. Nach dem Zentrifugieren wurde der Überstand auf eine 10 ml Glutathion-Sepharose-Säule (Pharmacia Biotech, Herts, Großbritannien) aufgetragen und mit NETN-Puffer gewaschen. Nach dem Waschen mit Kinase-Puffer (50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 1 mM PMSF, 1 μ g/ml Leupeptin, 1 μ g/ml Aprotinin und 1 μ g/ml Pepstatin) wurde das Protein mit 50 mM reduziertem Glutathion in Kinase-Puffer eluiert. Die GST-Rb(792-927) enthaltenden Fraktionen wurden gepoolt und über Nacht gegen Kinase-Puffer dialysiert. Das Endprodukt wurde mit Natriumdodecylsulfat- (SDS-) PAGE (Polyacrylamidgel) unter Verwendung von 8 bis 16% Tris-Glycin-Gelen (Novex, San Diego, USA) analysiert.

CDK2 und Cyclin E

[0112] Die offenen Leserahmen von CDK2 und Cyclin E wurden durch Reverse-Transkriptase-PCR mit HeLa-Zellen und mRNA von aktivierten T-Zellen als Matritze isoliert und in den Insektenexpressionsvektor pVL1393 (von Invitrogen 1995 Katalognummer: V1392-20) kloniert. CDK2 und Cyclin E wurden dann [unter Anwendung der Virus-Baculogold Standard-Koinfektionsmethode] dual im SF21-Insektenzellensystem (aus dem Eierstockgewebe des Heerwurms gewonnene Spodoptera Frugiperda-Zellen – im Handel erhältlich) exprimiert.

Beispielhafte Produktion von Cyclin E/CDK2

[0113] In den folgenden Beispielen sind Einzelheiten der Produktion von Cyclin E/CDK2 in SF21-Zellen (in TC100 + 10% FBS(TCS) + 0,2% Pluronic) mit dualer Infektion MOI 3 für die einzelnen Viren für Cyclin E & CDK2 angegeben.

[0114] Mit SF21-Zellen, die in einer Rollflaschenkultur auf $2,33 \times 10^6$ Zellen/ml herangezogen worden waren, wurden 10×500 ml Rollflaschen mit $0,2 \times 10^6$ Zellen/ml inokuliert. Die Rollflaschen wurden auf einem Rollständer bei 28°C inkubiert.

[0115] Nach 3 Tagen (72 Stunden) wurden die Zellen ausgezählt, wobei als Durchschnittswert von 2 Flaschen $1,86 \times 10^6$ Zellen/ml (99% lebensfähig) gefunden wurde. Die Kulturen wurden dann mit den dualen Viren mit einer MOI von 3 für die einzelnen Viren infiziert.

[0116] Die Viren wurden vor der Zugabe zu den Kulturen miteinander gemischt, und die Kulturen wurden wieder auf den 28°C warmen Rollständer gegeben.

[0117] 2 Tage (48 Stunden) nach der Infektion wurden die 5 Liter Kultur geerntet. Die Gesamtzellenzahl bei der Ernte betrug $1,58 \times 10^6$ Zellen/ml (99% lebensfähig). Die Zellen wurden bei 4°C 30 Minuten lang bei 2500 U/min in einer Heraeus Omnifuge 2.0 RS in Chargen von jeweils 250 ml zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen.

Gemeinsame Teilaufreinigung von Cdk2 und Cyclin E

[0118] Sf21-Zellen wurden in Lysepuffer (50 mM Tris pH 8,2, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 10 mM Glycerophosphat, 0,1 mM Natriumorthovanadat, 0,1 mM NaF, 1 mM PMSF, 1 µg/ml Leupeptin und 1 µg/ml Aprotinin) resuspendiert und 2 Minuten lang in einem 10 ml-Dounce-Homogenisator homogenisiert. Nach der Zentrifugation wurde der Überstand auf eine Poros HQ/M 1,4/100-Anionenaustauschersäule (PE Biosystems, Hertford, Großbritannien) aufgetragen. CDK2 und Cyclin E wurden zusammen am Anfang eines 0–1 M NaCl-Gradienten (der in Lysepuffer ohne Proteaseinhibitoren gefahren wird) über 20 Säulenvolumina eluiert. Die Koelution wurde durch Western-Blot sowohl mit Anti-CDK2- als auch mit Anti-Cyclin-E-Antikörpern (Santa Cruz Biotechnology, Californien, USA) kontrolliert.

[0119] Analog dazu lassen sich Assays zur Untersuchung der Inhibierung von CDK4 und CDK6 entwickeln. CDK2 (EMBL-Zugangsnr. X62071) kann zusammen mit Cyclin A oder Cyclin E (siehe EMBL-Zugangsnr. M73812) verwendet werden; weitere Einzelheiten zu solchen Assays finden sich in der internationalen PCT-Patentanmeldung WO 99/21845, in den entsprechenden Abschnitten zur biochemischen und biologischen Auswertung.

[0120] Die pharmakologischen Eigenschaften der Verbindungen der Formel (I) variieren in Abhängigkeit von der Struktur, jedoch läßt sich für die Verbindungen der Formel (I) im allgemeinen bei IC₅₀-Konzentrationen bzw. Dosen im Bereich von 250 µM bis 1 nM Aktivität nachweisen.

[0121] Für Beispiel 14 wurde in dem obigen in-vitro-Assay die CDK2-hemmende Wirkung als IC₅₀ = 0,146 µM bestimmt.

[0122] Die in-vivo-Wirkung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung läßt sich durch Standardverfahren ermitteln, beispielsweise indem man die Hemmung des Zellwachstums mißt und die Zytotoxizität abschätzt.

[0123] Die Hemmung des Zellwachstums läßt sich durch Anfärben der Zellen mit Sulforhodamin B (SRB), einem Fluoreszenzfarbstoff, der Proteine anfärbt, messen, wodurch man die Menge an Protein (d.h. Zellen) in

einer Vertiefung abschätzen kann (siehe Boyd, M. R. (1989) Status of the NCI preclinical antitumour drug discovery screen. *Prin. Prac Oncol* 10: 1–12). Die Messung der Inhibierung des Zellwachstums wird im einzelnen wie folgt durchgeführt:

Die Zellen wurden in entsprechendem Medium in einem Volumen von 100 µl in Platten mit 96 Vertiefungen plattiert; bei dem Medium handelte es sich um Dulbecco's Modified Eagle für MCF-7, SK-UT-1B und SK-UT-1. Die Zellen wurden über Nacht anhaften gelassen, dann wurden verschiedene Konzentrationen der Inhibitorverbindungen mit einer Maximalkonzentration von 1% DMSO (v/v) zugesetzt. Eine Kontrollplatte wurde getestet, wodurch man einen Wert für die Zellen vor Zugabe der Verbindung erhielt. Die Zellen wurden drei Tage lang bei 37°C (5% CO₂) inkubiert.

[0124] Nach den drei Tagen wurde den Platten TCA in einer Endkonzentration von 16% (v/v) zugesetzt. Die Platten wurden dann 1 Stunde lang bei 4°C inkubiert, worauf der Überstand entfernt und die Platten mit Leitungswasser gewaschen wurden. Nach dem Trocknen wurde bei 37°C 30 Minuten lang 100 µl SRB-Farbstoff (0,4% SRB in 1%iger Essigsäure) zugegeben. Überschüssiges SRB wurde entfernt, und die Platten wurden mit 1%iger Essigsäure gewaschen. Das proteingebundene SRB wurde in 10 mM Tris pH 7,5 solubilisiert und 30 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Die ODs wurden bei 540 nm abgelesen, und die eine 50%ige Wachstumshemmung bewirkende Konzentration an Inhibitor wurde aus einer semi-log-Auftragung der Inhibitorkonzentration gegen die Extinktion bestimmt. Die Verbindungskonzentration, bei der die optische Dichte unter dem beim Plattieren der Zellen zu Beginn des Experiments erhaltenen Wert fällt, ergab den Toxizitätswert.

[0125] Typische IC₅₀-Werte für erfindungsgemäße Verbindungen beim Testen im SRB-Assay liegen im Bereich von 1 mM bis 1 nM.

[0126] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend ein Pyrimidinderivat der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in-vivo hydrolysierbaren Ester davon, wie oben definiert, zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder einem pharmazeutisch annehmbaren Träger bereitgestellt.

[0127] Die Zusammensetzung kann in einer für die orale Verabreichung geeigneten Form, beispielsweise als Tablette oder Kapsel, in einer für die parenterale Injektion (einschließlich intravenös, subkutan, intramuskulär, intravasal oder Infusion) geeigneten Form als sterile Lösung, Suspension oder Emulsion, in einer für die topische Verabreichung geeigneten Form als Salbe oder Creme oder in einer für die rektale Verabreichung geeigneten Form als Zäpfchen vorliegen.

[0128] Im allgemeinen werden die obigen Zusammensetzungen auf herkömmliche Weise unter Verwendung herkömmlicher Hilfsstoffe dargestellt.

[0129] Die Verbindung der Formel (I) wird einem Warmblüter normalerweise in einer Einheitsdosis im Bereich von 5 bis 5000 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche des Tiers verabreicht, d.h. ungefähr 0,1 bis 100 mg/kg, und hierdurch wird normalerweise eine therapeutisch wirksame Dosis bereitgestellt. Eine Einheitsdosisform wie eine Tablette oder Kapsel enthält gewöhnlich beispielsweise 1–250 mg an Wirkstoff. Vorzugsweise liegt die Tagesdosis im Bereich von 1–50 mg/kg. Die Tagesdosis hängt jedoch notwendigerweise vom behandelten Wirt, von dem jeweiligen Verabreichungsweg und dem Schweregrad der behandelten Erkrankung ab. Demgemäß wird die optimale Dosierung von dem den betreffenden Patienten behandelnden Arzt bestimmt.

[0130] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I), oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in-vivo hydrolysierbarer Ester davon, wie oben definiert, zur Verwendung bei einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des Körpers eines Tieres einschließlich des Menschen bereitgestellt.

[0131] Es wurde gefunden, daß es sich bei den in der vorliegenden Erfindung definierten Verbindungen bzw. deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen oder in-vivo hydrolysierbaren Estern um wirksame Zellzyklusinhibitoren (antizellproliferative Mittel) handelt, wobei angenommen wird, daß diese Eigenschaft auf ihre CDK-hemmenden Eigenschaften zurückzuführen ist. Demgemäß ist zu erwarten, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sich zur Behandlung von Krankheiten bzw. medizinischen Leiden eignen, die ausschließlich oder teilweise durch CDK-Enzyme vermittelt werden, d.h. die Verbindungen können dazu verwendet werden, in einem einer solchen Behandlung bedürftigen Warmblüter eine CDK-hemmende Wirkung hervorzurufen. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung stellen somit ein Verfahren zur Behandlung der Proliferation maligner Zellen bereit, das durch eine Hemmung von CDK-Enzymen charakterisiert ist, d.h. die Verbindungen können dazu verwendet werden, eine antiproliferative Wirkung hervorzurufen, die ausschließlich

oder teilweise durch die Inhibierung von CDKs vermittelt wird. Es ist zu erwarten, daß eine solche erfindungsgemäße Verbindung eine Vielzahl verschiedener Antikrebswirkungen hat, da CDKs für viele häufig vorkommende Humankarzinome wie Leukämie und Brust-, Lungen-, Kolon-, Rektal-, Magen-, Prostata-, Blasen-, Bauchspeicheldrüsen- und Eierstockkrebs mitverantwortlich gemacht werden. Es steht somit zu erwarten, daß eine erfindungsgemäße Verbindung gegen diese Arten von Krebs wirksam sein sollte. Weiterhin ist zu erwarten, daß eine Verbindung der vorliegenden Erfindung gegen verschiedene Leukämien, lymphoide maligne Tumore und feste Tumore wie Karzinome und Sarkome in Geweben wie der Leber, den Nieren, der Prostata und der Bauchspeicheldrüse Wirkung zeigen sollte. Insbesondere wird erwartet, daß solche erfindungsgemäßen Verbindungen das Wachstum von primären und rekursiven festen Tumoren wie beispielsweise des Kolons, der Brust, der Prostata, der Lunge und der Haut in vorteilhafter Weise verlangsamen sollten. Ganz besonders wird erwartet, daß solche erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in-vivo hydrolysierbarer Ester davon das Wachstum dieser primären und rekursiven festen Tumoren, die mit CDKs assoziiert sind, insbesondere von Tumoren, deren Wachstum und Verbreitung in beträchtlichem Maße von CDKs abhängen, einschließlich beispielsweise bestimmter Tumore des Kolons, der Brust, der Prostata, der Lunge, der Vulva und der Haut, hemmen.

[0132] Weiterhin steht zu erwarten, daß eine Verbindung der vorliegenden Erfindung gegen andere Zellproliferationskrankheiten bei einer Vielzahl verschiedener anderer Krankheitszustände, beispielsweise bei Leukämien, fibroproliferativen und differentiativen Erkrankungen, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, Kaposi-Sarkom, Hämangiom, akuten und chronischen Nephropathien, Atheroma, Atherosklerose, arterieller Restenose, Autoimmunerkrankungen, akuter und chronischer Entzündung, Knochenkrankheiten und Augenkrankheiten mit Proliferation der Gefäße in der Netzhaut Wirkung zeigen sollte.

[0133] Gemäß diesem Aspekt der Erfindung wird somit eine Verbindung der Formel (I), oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in-vivo hydrolysierbarer Ester davon, wie oben definiert, zur Verwendung als Medikament bereitgestellt; sowie die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in-vivo hydrolysierbaren Esters davon, wie oben definiert, zur Herstellung eines Medikaments zum Herbeiführen einer den Zellzyklus inhibierenden (antizellproliferativen) Wirkung bei einem Warmblüter wie dem Menschen. Insbesondere wird durch die Verhinderung des Eintritts in die S-Phase bzw. des Durchlaufens der S-Phase durch Hemmung von CDK2, CDK4 und/oder CDK6, vor allem von CDK2, eine inhibierende Wirkung hervorgerufen.

[0134] Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I), oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in-vivo hydrolysierbarer Ester davon, wie oben definiert, zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs (festen Tumoren und Leukämien), fibroproliferativen und differentiativen Erkrankungen, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, Kaposi-Sarkom, Hämangiom, akuten und chronischen Nephropathien, Atherom, Atherosklerose, arterieller Restenose, Autoimmunerkrankungen, akuten und chronischen Entzündungen, Knochenkrankheiten und Augenkrankheiten mit Proliferation der Netzhautgefäße, insbesondere der Behandlung von Krebs, bereitgestellt.

[0135] Gemäß einem weiteren Merkmal dieses Aspekts der Erfindung wird ein Verfahren zum Herbeiführen einer den Zellzyklus inhibierenden (antizellproliferativen) Wirkung bei einem einer solchen Behandlung bedürftigen warmblütigen Tier wie dem Menschen bereitgestellt, bei dem man dem Tier eine wirksame Menge einer wie unmittelbar oben definierten Verbindung verabreicht. Insbesondere wird durch die Hemmung von CDK2, CDK4 und/oder CDK6, vor allem von CDK2, eine inhibierende Wirkung durch Verhinderung des Eintritts in die oder des Fortschreitens durch die S-Phase hervorgerufen.

[0136] Gemäß einem weiteren Merkmal dieses Aspekts der Erfindung wird ein Verfahren zum Herbeiführen einer den Zellzyklus inhibierenden (antizellproliferativen) Wirkung bei einem einer solchen Behandlung bedürftigen warmblütigen Tier wie dem Menschen bereitgestellt, bei dem man dem Tier eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder in-vivo hydrolysierbaren Esters davon verabreicht. Insbesondere wird durch die Hemmung von CDK2, CDK4 und/oder CDK6, vor allem von CDK2, eine inhibierende Wirkung in der S-Phase hervorgerufen.

[0137] Gemäß einem zusätzlichen Merkmal dieses Aspekts der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung von Krebs (festen Tumoren und Leukämien), fibroproliferativen und differentiativen Erkrankungen, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, Kaposi-Sarkom, Hämangiom, akuten und chronischen Nephropathien, Atherom, Atherosklerose, arterieller Restenose, Autoimmunerkrankungen, akuten und chronischen Entzündungen, Knochenkrankheiten und Augenkrankheiten mit Proliferation der Netzhautgefäße, in einem einer solchen Behandlung bedürftigen warmblütigen Tier wie dem Menschen bereitgestellt, bei dem man dem Tier eine wirksame

Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder in-vivo hydrolysierbaren Esters davon, wie oben definiert, verabreicht.

[0138] Insbesondere wird ein Verfahren zur Behandlung von Krebs in einem einer solchen Behandlung bedürftigen warmblütigen Tier wie dem Menschen bereitgestellt, bei dem man dem Tier eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder in-vivo hydrolysierbaren Esters davon, wie oben definiert, verabreicht.

[0139] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in-vivo hydrolysierbaren Ester davon, wie oben definiert, zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger zur Verwendung beim Hervorrufen einer den Zellcyclus hemmenden (antizellproliferativen) Wirkung in einem warmblütigen Tier wie dem Menschen.

[0140] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in-vivo hydrolysierbaren Ester davon, wie oben definiert, zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs (festen Tumoren und Leukämien), fibroproliferativen und differentiativen Erkrankungen, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, Kaposi-Sarkom, Hämangiom, akuten und chronischen Nephropathien, Atherom, Atherosklerose, arterieller Restenose, Autoimmunerkrankungen, akuten und chronischen Entzündungen, Knochenkrankheiten und Augenkrankheiten mit Proliferation der Netzhautgefäße in einem warmblütigen Tier wie dem Menschen.

[0141] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in-vivo hydrolysierbaren Ester davon, wie oben definiert, zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs in einem warmblütigen Tier wie dem Menschen.

[0142] Indem man Zellen durch eine Inhibierung von essentiellen, die S-Phase einleitenden Aktivitäten wie der Initiierung von CDK2 daran hindert, eine DNA-Synthese zu beginnen, könnte es auch möglich sein, normale Zellen des Körpers gegen die Toxizität zyklusspezifischer pharmazeutischer Mittel zu schützen. Durch eine Inhibierung von CDK2 oder 4 wird bei normalen Zellen das Eintreten in den Zellzyklus verhindert, was die Toxizität von zyklusspezifischen pharmazeutischen Mitteln, die in der S-Phase, G2 oder Mitose wirken, begrenzen würde. Ein solcher Schutz könnte den normalerweise mit diesen Mitteln verbundenen Haarverlust verhindern.

[0143] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird somit eine Verbindung der Formel (I), wie oben definiert, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in-vivo hydrolysierbarer Ester davon zur Verwendung als zellschützendes Mittel bereitgestellt.

[0144] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird somit eine Verbindung der Formel (I), wie oben definiert, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in-vivo hydrolysierbarer Ester davon zum Verhindern des von der Behandlung maligner Zustände mit pharmazeutischen Mitteln herrührenden Haarverlusts bereitgestellt.

[0145] Beispiele für pharmazeutische Mittel zur Behandlung von malignen Zuständen, von denen bekannt ist, daß sie Haarverlust verursachen, schließen Alkylierungsmittel wie Ifosfamid und Cyclofosfamid; Antimetabolite wie Methotrexat, 5-Fluoruracil, Gemcitabin und Cytarabin; Vinkaalkaloide und Analoga davon wie Vincristin, Vinblastin, Vindesin, Vinorelbin; Taxane wie Paclitaxel und Docetaxel; Topoisomerase-I-Hemmer wie Irintotecan und Topotecan; zytotoxische Antibiotika wie Doxorubicin, Daunorubicin, Mitoxantron, Actinomycin-D und Mitomycin; und andere wie Etoposid und Tretinoin ein.

[0146] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung kann man die Verbindung der Formel oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in-vivo hydrolysierbaren Ester davon zusammen mit einem oder mehreren der obigen pharmazeutischen Mittel verabreichen. In diesem Fall kann die Verabreichung der Verbindung der Formel (I) auf systemische oder nicht-systemische Weise erfolgen. Die Verbindung der Formel (I) läßt sich insbesondere auf nicht-systemische Weise, beispielsweise topisch, verabreichen.

[0147] Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung wird somit ein Verfahren zum Verhindern von Haarver-

lust während einer Behandlung von einem oder mehreren malignen Zuständen mit pharmazeutischen Mitteln in einem warmblütigen Tier wie dem Menschen bereitgestellt, bei dem man dem Tier, eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in-vivo hydrolysierbaren Esters davon verabreicht.

[0148] Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung wird ein Verfahren zum Verhindern von Haarverlust während einer Behandlung von einem oder mehreren malignen Zuständen mit pharmazeutischen Mitteln in einem warmblütigen Tier wie dem Menschen bereitgestellt, bei dem man dem Tier eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in-vivo hydrolysierbaren Esters davon gleichzeitig, sequentiell oder separat mit einer wirksamen Menge des pharmazeutischen Mittels verabreicht.

[0149] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung zum Verhindern von Haarverlust während einer Behandlung von malignen Zuständen mit pharmazeutischen Mitteln bereitgestellt, das eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in-vivo hydrolysierbaren Ester davon und das pharmazeutische Mittel zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

[0150] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Kit bereitgestellt, das eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in-vivo hydrolysierbaren Ester davon und ein pharmazeutisches Mittel zur Behandlung maligner Zustände, von dem bekannt ist, daß es Haarverlust verursacht, enthält.

[0151] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Kit bereitgestellt, das folgendes enthält

- a) eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in-vivo hydrolysierbaren Ester davon, in einer ersten Einheitsdosierungsform;
- b) ein pharmazeutisches Mittel zur Behandlung maligner Zustände, von dem bekannt ist, daß es Haarverlust verursacht, in einer ersten Einheitsdosierungsform; und
- c) ein Behältnis zur Aufnahme der ersten und der zweiten Dosierungsformen.

[0152] Gemäß einem anderen Merkmal der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in-vivo hydrolysierbaren Esters davon zur Herstellung eines Medikaments zum Verhindern von Haarverlust während der Behandlung maligner Zustände mit pharmazeutischen Mitteln bereitgestellt.

[0153] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine Kombinationsbehandlung zum Verhindern von Haarverlust bereitgestellt, bei der man eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in-vivo hydrolysierbaren Esters davon gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger einem warmblütigen Tier wie dem Menschen gleichzeitig, sequentiell oder separat mit einer wirksamen Menge eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung maligner Zustände verabreicht.

[0154] Wie oben angegeben hängt die Größe der für die therapeutische oder prophylaktische Behandlung einer bestimmten Zellproliferationskrankheit erforderlichen Dosis vom behandelten Wirt, der Verabreichungsroute und dem Schweregrad der behandelten Krankheit ab. In Betracht gezogen wird eine Einheitsdosis im Bereich von beispielsweise 1–100 mg/kg, vorzugsweise von 1-50 mg/kg.

[0155] Die hier definierte CDK-hemmende Aktivität kann als Einzeltherapie zur Anwendung kommen oder zusätzlich zur erfindungsgemäßen Verbindung eine oder mehrere andere Substanzen und/oder Behandlungen umfassen. Solche Kombinationsbehandlungen können durch die gleichzeitige, aufeinanderfolgende oder getrennte Verabreichung der einzelnen Komponenten der Behandlung erfolgen. Auf dem Gebiet der medizinischen Onkologie ist es eine normale Vorgehensweise, bei der Behandlung eines Krebspatienten eine Kombination verschiedener Behandlungsformen anzuwenden. Bei der/den anderen, zusätzlich zu der oben definierten, den Zellzyklus inhibierenden Behandlung erfolgenden Komponente(n) einer solchen Kombinationsbehandlung in der medizinischen Onkologie kann es sich um einen operativen Eingriff, eine Strahlentherapie oder eine Chemotherapie handeln. Eine solche Chemotherapie kann drei Hauptkategorien therapeutischer Mittel umfassen:

- (i) andere den Zellzyklus inhibierende Mittel, die auf die gleiche oder eine andere Weise wie die oben definierten wirken;

(ii) Cytostatika wie Antiöstrogene (beispielsweise Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen, Droloxifen, Iodoxyfen), Progestagene (beispielsweise Megestrolacetat), Aromatasehemmer (beispielsweise Anastrozol, Letrazol, Vorazol, Exemestan), Antiprogestagene, Antiandrogene (beispielsweise Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid, Cyproteronacetat), Agonisten und Antagonisten von LHRH (beispielsweise Goserelinacetat, Luprolid), Testosteron-5 α -dihydroreduktasehemmer (beispielsweise Finasterid), antiinvasive Mittel (beispielsweise Metalloproteinaseinhibitoren wie Marimastat und Inhibitoren der Rezeptorfunktion des Urokinaseplasminogenaktivators) und Inhibitoren der Funktion von Wachstumsfaktoren (wobei zu diesen Wachstumsfaktoren beispielsweise der Platelet Derived Growth Factor und der Hepatocyte Growth Factor zählen und wobei zu den Inhibitoren Antikörper gegen Wachstumsfaktoren, Antikörper gegen Wachstumsfaktorrezeptoren, Tyrosinkinasehemmer und Serin-/Threoninkinasehemmer gehören); und

(iii) antiproliferative/antineoplastische Medikamente und Kombinationen davon, wie sie in der medizinischen Onkologie zur Anwendung kommen, wie Antimetaboliten (beispielsweise Antifolate wie Methotrexat, Fluorpyrimidine wie 5-Fluoruracil-, Purin- und Adenosinanaloga, Cytosinarabinosid); Antibiotika mit Antitumorwirkung (beispielsweise Anthracycline wie Doxorubicin, Daunomycin, Epirubicin und Idarubicin, Mitomycin-C, Dactinomycin, Mithramycin); Platinderivate (beispielsweise Cisplatin, Carboplatin); Alkylierungsmittel (beispielsweise Stickstofflost, Melphalan, Chlorambucil, Busulphan, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Nitrosoharnstoffe, Thiotepa); antimittotische Mittel (beispielsweise Vincaalkaloide wie Vincristin und Taxoide wie Taxol, Taxoter); Topoisomerasehemmer (beispielsweise Epipodophyllotoxine wie Etoposid und Teniposid, Amsacrin, Topotecan). Gemäß diesem Aspekt der Erfindung wird ein pharmazeutisches Produkt bereitgestellt, das eine Verbindung der Formel (I), wie oben definiert, und eine zusätzliche Substanz mit Antitumorwirkung wie oben definiert zur Kombinationsbehandlung von Krebs enthält.

[0156] Über ihre Anwendung in der therapeutischen Medizin hinaus eignen sich die Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze auch als pharmakologische Werkzeuge für die Entwicklung und Standardisierung von in-vitro- und in-vivo-Testsystemen zur Untersuchung der Wirkungen von Inhibitoren der Zellzyklusaktivität in Versuchstieren wie Katzen, Hunden, Kaninchen, Affen, Ratten und Mäusen als Beitrag zu der Suche nach neuen Therapeutika.

[0157] Auf die obigen anderen Merkmale hinsichtlich pharmazeutischer Zusammensetzung, Verfahren, Methode, Verwendung und Medikamentenherstellung treffen auch die hier beschriebenen alternativen und bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen zu.

Beispiele

[0158] Die Erfindung wird nun durch die folgenden, nicht einschränkenden Beispiele erläutert, wobei, wenn nicht anders angegeben:

- (i) Temperaturen in Grad Celsius ($^{\circ}\text{C}$) angegeben sind; die Arbeiten bei Raumtemperatur, d.h. bei einer Temperatur im Bereich von 18–25 $^{\circ}\text{C}$ vorgenommen wurden;
- (ii) organische Lösungen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet wurden; Lösungsmittel bei reduziertem Druck (600–4000 Pascal; 4,5–30 mmHg) an einem Rotationsverdampfer mit einer Badtemperatur von bis zu 60 $^{\circ}\text{C}$ durchgeführt wurden;
- (iii) Chromatographie Säulenchromatographie bedeutet; Dünnschichtchromatographie (DC) an Kieselgelplatten durchgeführt wurde;
- (iv) der Verlauf von Reaktionen im allgemeinen mittels DC kontrolliert wurde und Reaktionszeiten lediglich zur Veranschaulichung angegeben sind;
- (v) die Endprodukte zufriedenstellende NMR-Spektren und/oder Massenspektren lieferten;
- (vi) Ausbeuten nur zur Veranschaulichung angeführt sind und nicht notwendigerweise die durch eine sorgfältige Verfahrensentwicklung erzielbaren darstellen; Zubereitungen wiederholt wurden, wenn mehr Material benötigt wurde;
- (vii) die angeführten NMR-Daten in der Form von delta-Werten für die wichtigsten diagnostischen Peaks sind und in part per million (ppm) relativ zur Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard bei 300 MHz, wenn nicht anders angegeben mit perdeuteriertem Dimethylsulfoxid (DMSO-d₆) als Lösungsmittel bestimmt wurden;
- (viii) chemische Symbole ihre normalen Bedeutungen haben; SI-Einheiten und -Symbole verwendet werden;
- (ix) Lösungsmittelverhältnisse als Volumenverhältnisse (v/v) angeführt sind;
- (x) Massenspektren mit einer Elektronenenergie von 70 Elektronenvolt im Chemische-Ionisations-Betrieb (CI) mit einer Direct-Exposure-Sonde gemessen wurden; wo angegeben, die Ionisierung durch Elektronenstoß (EI), Bombardierung mit schnellen Atomen (FAB) oder Elektrospray (ES) erfolgte; die m/z-Werte angeführt sind; im allgemeinen nur Ionen, die auf die Molekülmasse hinweisen, angeführt sind, und, wenn

nicht anders angegeben, es sich beim angegebenen Masseion um (MH)⁺ handelt;

(xi) wenn nicht anders angegeben, Verbindungen mit einem asymmetrisch substituierten Kohlenstoff- und/oder Schwefelatom nicht racematgespalten wurden;

(xii) wenn eine Synthese als analog zu einer in einem früheren Beispiel beschriebenen beschrieben ist, es sich bei den verwendeten Mengen um die millimolaren Verhältnisse handelt, die den in dem früheren Beispiel verwendeten entsprechen;

(xii) die folgenden Abkürzungen verwendet wurden:

THF	Tetrahydrofuran
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMFDMA	Dimethylformamiddimethylacetal
EtOAc	Essigsäureethylester
MeOH	Methanol
EtOH	Ethanol

DCM	Dichlormethan, und
DMSO	Dimethylsulfoxid

xvii) bei einem Verweis auf eine Isolute SCX-2-Säule eine „Ionenaustauscher“-Extraktionskartusche zur Adsorption basischer Verbindungen gemeint ist, d.h. ein Polypropylenröhrchen mit einem starken Kationenaustauscher-Sorbens auf Benzolsulfonsäurebasis, das gemäß den von International Sorbent Technologies Limited, Dyffryn Business Park, Hengeod, Mid Glamorgan, Großbritannien, CF82 7RJ gelieferten Anweisungen des Herstellers verwendet wurde;

xviii) bei einem Verweis auf eine Isolute Amin-Säule eine „Ionenaustauscher“-Extraktionskartusche zur Adsorption saurer Verbindungen gemeint ist, d.h. ein Polypropylenröhrchen mit einem kovalent an Siliciumdioxidpartikel gebundenen Aminosilan, das gemäß den von International Sorbent Technologies Limited, Dyffryn Business Park, Hengeod, Mid Glamorgan, Großbritannien, CF82 7RJ gelieferten Anweisungen des Herstellers verwendet wurde;

xix) bei einem Verweis auf eine Chemelut-Säule eine Extraktionskartusche zum Entfernen von Wasser gemeint ist, d.h. ein Polypropylenröhrchen mit Diatomeenerde, das gemäß den von Varian, Harbor City, California, USA gelieferten Anweisungen des Herstellers verwendet wurde.

Beispiel 1

2-(3-Chloranilino)-4-(2-methylimidazol-5-yl)pyrimidin

[0159] Natriumhydrid (45 mg einer 60%igen Suspension in Mineralöl, 1,12 mmol) wurde unter Stickstoff zu einer gerührten Suspension von 5-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-2-methylimidazol (100 mg, 0,56 mmol) in 3-Chlorphenylguanidin (95 mg, 0,56 mmol) in trockenem 1-Butanol (4,0 ml) gegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 26 Stunden lang auf 126°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abkühlen gelassen und die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft. Der Rückstand wurde in Wasser (20 ml) suspendiert und mit Essigsäure (67 µl) versetzt, und die Lösung wurde mit DCM (3×20ml) extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt und getrocknet (NaSO₄), und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch unter Verwendung von DCM/MeOH (100:0 mit zunehmender Polarität auf 92:8) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als einen Feststoff erhielt, 33 mg, (21%). NMR: 2,35 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,62 (s, 1H), 12,15 (s, 1H); m/z: 286.

Beispiel 2

2-(3-Chloranilino)-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidin

[0160] 5-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-1,2-dimethylimidazol (Methode 1; 111 mg, 0,58 mmol) und 3-Chlorphenylguanidin (97 mg, 0,58 mmol) wurden wie in Beispiel 1 beschrieben behandelt, wodurch man die Titelverbindung als einen Feststoff erhielt, 51 mg (29%). NMR: 2,40 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 6,98 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,68 (s, 1H); m/z: 300.

Beispiel 3

2-Anilino-4-(2-methylimidazol-5-yl)pyrimidin

[0161] Natriumhydrid (167 mg einer 60%igen Suspension in Mineralöl, 4,18 mmol) wurde unter Stickstoff zu einer gerührten Suspension von 5-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-2-methylimidazol (250 mg, 1,39 mmol) und Phenylguanidinhydrogencarbonat (275 mg, 1,39 mmol) wurde suspendiert in trockenem 1-Butanol (10 ml) gegeben, und die Mischung wurde unter Stickstoff und unter Rühren 18 Stunden lang auf 126°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abkühlen gelassen und mit weiterem Phenylguanidinhydrogencarbonat (275 mg, 1,39 mmol) und Natriumhydrid (111 mg einer 60%igen Suspension in Mineralöl, 2,78 mmol) versetzt, und die Mischung wurde weitere 20 Stunden lang unter Rühren auf 126°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet, wodurch man die Titelverbindung als einen Feststoff erhielt, 159 mg (46%). NMR: 2,33 (s, 3H), 6,92 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,36 (d, 1H), 9,37 (s, 1H), 12,12 (s, 1H); m/z: 252.

Beispiel 4

4-(2-Methylimidazol-5-yl)-2-(4-sulfamoylanilino)pyrimidin

[0162] Thionylchlorid (2,0 ml) wurde unter Stickstoff zu auf 0°C abgekühltes 2-Anilino-4-(2-methylimidazol-5-yl)pyrimidin (Beispiel 3; 98 mg, 0,39 mmol) gegeben. Chlorsulfonsäure (104 µl, 1,56 mmol) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde 30 Minuten lang bei 0°C gerührt. Überschüssiges Thionylchlorid wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mit einer Mischung von THF (4,0 ml) und einer konzentrierten wässrigen Ammoniaklösung (1,0 ml) versetzt. Die Mischung wurde 15 Minuten lang gerührt, und die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser verrieben und der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit destilliertem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, wodurch man die Titelverbindung erhielt, 62 mg, (48%). NMR: 2,33 (s, 3H), 7,10 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,83 (s, 1H); m/z: 331.

Beispiel 5

2-Anilino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidin

[0163] 5-(3-Dimethylamino-2-propenoyl)-1,2-dimethylimidazol (Methode 1; 314 mg, 1,62 mmol) in Phenylguanidinhydrogencarbonat (321 mg, 1,62 mmol) wurden wie in Beispiel 1 beschrieben behandelt, wodurch man die Titelverbindung als einen Feststoff erhielt, 113 mg, (26%). NMR: 2,37 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,95 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,28 (t, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 9,43 (s, 1H); m/z: 266.

Beispiel 6

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-sulfamoylanilino)pyrimidin

[0164] Thionylchlorid (2,0 ml) wurde unter Stickstoff zu auf 0°C abgekühltes 2-Anilino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidin (Beispiel 5; 94 mg, 0,36 mmol) gegeben. Chlorsulfonsäure (94 µl, 1,56 mmol) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde 30 Minuten lang bei 0°C gerührt, anschließend erwärmen gelassen, zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann eine Stunde lang auf 90°C erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wurde abgedampft, und der Rückstand wurde azeotrop mit Toluol destilliert. Das so erhaltene rohe Sulfonylchlorid wurde mit einer Mischung von THF (4,0 ml), Wasser (2,0 ml) und einer konzentrierten wässrigen Ammoniaklösung (1,0 ml) versetzt. Die Mischung wurde 15 Minuten lang gerührt, und die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser (5 ml) verrieben, und der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit destilliertem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend in DCM (10 ml) mit einigen Tropfen MeOH suspendiert und gerührt. Das feste Produkt wurde abfiltriert, mit DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet, wodurch man die Titelverbindung erhielt, 67 mg (54%). NMR: 2,38 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,13 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,88 (s, 1H); m/z: 345.

Beispiel 7

4-(1-Benzyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(3-chloranilino)pyrimidin

[0165] Natriummethanolat (36,8 mg, 0,68 mmol) wurde unter Stickstoff zu einer gerührten Suspension von 1-Benzyl-5-(3-dimethylamino-2-propen-1-oyl)-2-methylimidazol (Methode 5; 153 mg, 0,57 mmol) in 3-Chlorphenylguanidin (106 mg, 0,62 mmol) in trockenem 1-Butanol (1,0 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und anschließend abkühlen gelassen. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft, und der Rückstand zwischen EtOAc und einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und getrocknet, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch unter Verwendung von DCM in 7M methanolischer Ammoniaklösung (97:3) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung erhielt, 73 mg, (34%). NMR: 2,35 (s, 3H), 5,78 (s, 2H), 6,84–7,00 (m, 5H), 7,07 (t, 1H), 7,15–7,30 (m, 4H), 7,56–7,65 (m, 2H), 8,29 (d, 1H); m/z 374.

Beispiel 8

2-(3-Chloranilino)-4-[1-(2-methoxyethyl)imidazol-5-yl]pyrimidin-hydrochlorid

[0166] Trifluormethylsulfonsäureanhydrid (0,16 ml 0,93 mmol) wurde bei –20°C zu einer Lösung von 2-Methoxyethanol (73,7 ml, 0,88 mmol) in Diisopropylethylamin (0,20 ml, 1,17 mmol) in DCM (1 ml) gegeben, und die Lösung wurde 30 Minuten lang gerührt. Diese Mischung wurde anschließend bei –20°C zu einer Lösung von 2-(3-Chloranilino)-4-(1-triphenylmethyl-4-imidazolyl)pyrimidin (Methode 2; 300 mg, 0,58 mmol) in DCM (5 ml) gegeben, und die Reaktionsmischung wurde erwärmen gelassen und 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit EtOAc und einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und getrocknet, und die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft. Der Rückstnd wurde säulenchromatographisch unter Verwendung von DCM in 7M methanolischer Ammoniaklösung (99,5:0,5 mit zunehmender Polarität auf 96:4) als Laufmittel aufgereinigt. Das aufgereinigte Produkt wurde in Ether gelöst und mit etherischen Chlorwasserstoff behandelt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet, wodurch man die Titelverbindung erhielt, 132 mg, (69%). NMR: 3,17 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 4,96 (t, 2H), 5,86 (br s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,28–7,44 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,28 (s, 1H), 10,0 (s, 1H); m/z: 330.

Beispiel 9

2-(3-Chloranilino)-4-(5-imidazolyl)pyrimidin

[0167] Eine Mischung von 2-(3-Chloranilino)-4-(1-triphenylmethyl-4-imidazolyl)pyrimidin (Methode 2; 256 mg, 0,5 mmol) in MeOH (3 ml) in 2M Salzsäure (1 ml) wurde 15 Minuten lang gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und getrocknet, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch unter Verwendung von DCM in 7M methanolischer Ammoniaklösung (99,5:0,5 mit zunehmender Polarität auf 93:7) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als einen Feststoff erhielt, 102 mg, (75%). NMR: 6,95 (dd, 1H), 7,25–7,33 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,68 (s, 1H), 12,48 (br s, 1 H); m/z 270.

Beispiel 10

2-(3-Chloranilino)-4-[1-(2-phthalimidoethyl)imidazol-5-yl]pyrimidin

[0168] 2-Phthalimidoethyltriflat (660 mg, 2,04 mmol) wurde zu einer Lösung von 2-(3-Chloranilino)-4-(1-triphenylmethyl-4-imidazolyl)pyrimidin (Methode 2; 1,00 g, 1,95 mmol) in DCM (5 ml) gegeben, und die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mit MeOH (6 ml) und 2M Salzsäure (1,5 ml) versetzt. Die Mischung wurde 5 Minuten lang gerührt, die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Der so erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser und EtOAc gewaschen und getrocknet, wodurch man die Titelverbindung als einen Feststoff erhielt, 350 mg (40%). NMR: 3,81–3,96 (m, 2H), 4,77–4,92 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,63–7,80 (m, 6H), 7,92 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 9,50 (s, 1H); m/z: 443.

Beispiele 11–12

[0169] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der in Beispiel 10 beschriebenen unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien dargestellt (im Fall von Beispiel 12 handelte es sich bei dem verwendeten Triflat-Ausgangsmaterial um Trimethylsilylmethyltriflat), wobei jedoch beim Aufarbeiten die organische Phase abgetrennt und getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand säulenchromatographisch unter Verwendung von DCM in 7M methanolischer Ammoniaklösung (99,5:0,5 mit zunehmender Polarität auf 93:7) als Laufmittel aufgereinigt wurde.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z
11	2-(3-Chloranilino)-4-(1-ethylimidazol-5-yl)pyrimidin	1,26 (t, 3H), 4,56 (q, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,87-7,91 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,62 (s, 1H)	300
12	2-(3-Chloranilino)-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidin	4,03 (s, 3H), 6,95-7,10 (m, 2H), 7,15-7,38 (m, 3H), 7,45-7,60 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,38 (d, 1H)	286

Beispiel 13

4-[1-(2-Aminoethyl)imidazol-5-yl]-2-(3-chloranilino)pyrimidin

[0170] Hydrazin-hydrat (54 ml, 1,73 mmol) wurde zu einer Suspension von 2-(3-Chloranilino)-4-[1-(2-phthalimidoethyl)imidazol-5-yl]pyrimidin (Beispiel 10; 163 mg, 0,37 mmol) in EtOH (5 ml) gegeben, und die Mischung wurde 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde abkühlen gelassen, die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft und der Rückstand wurde säulenchromatographisch unter Verwendung von DCM in 7M methanolischer Ammoniaklösung (90:10) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als ein festes Produkt erhielt, 69 mg (59%). NMR: 1,41 (brs, 2H), 2,99 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 7,00–7,09 (m, 2H), 7,22–7,35 (m, 3H), 7,65–7,70 (m, 2H), 7,73–7,78 (m, 1H), 8,39 (d, 1H); m/z: 315.

Beispiel 14

2-Anilino-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidin

[0171] Natriummethanolat, (2,63 g, 48,7 mmol) wurde zu einer Lösung von 5-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-1-methylimidazol (Methode 4; 2,91 g, 16,2 mmol) in Phenylguanidinhydrogencarbonat (3,52 g, 17,9 mmol) in 2-Propanol (14 ml) gegeben, und die Reaktionsmischung wurde 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abkühlen gelassen und zwischen EtOAc und einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und getrocknet, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch unter Verwendung von DCM und 7M methanolischer Ammoniaklösung (97:3) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als einen Feststoff erhielt, 2,57 g (64%). M/z: 252.

Beispiel 15

4-(1-Methylimidazol-5-yl)-2-(4-sulfamoylanilino)pyrimidin

[0172] Chlorsulfonsäure (0,48 ml, 7,16 mmol) wurde zu einer auf 0°C abgekühlten Suspension von 2-Anilino-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidin (Beispiel 14; 449 mg, 1,79 mmol) in Thionylchlorid (9 ml) gegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und anschließend 30 Minuten lang unter Rückfluß

erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft, und der Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde mit 7M methanolischer Ammoniaklösung (30 ml) versetzt, und die Mischung wurde 10 Minuten lang gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft, wodurch man die Titelverbindung als ein festes Produkt erhielt, 360 mg (61%). NMR: 4,04 (s, 3H), 7,15 (s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,84–7,91 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,92 (s, 1H); m/z: 331.

Beispiel 16

2-{4-[N-(3-Methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidin

[0173] Chlorsulfonsäure (0,22 ml, 3,18 mmol) wurde zu einer auf 0°C abgekühlten Suspension von 2-Anilino-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidin (Beispiel 14; 200 mg, 0,80 mmol) in Thionylchlorid (4 ml) gegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, 15 Minuten lang gerührt und anschließend 20 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft, und der feste Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in Pyridin (3 ml) suspendiert, auf -20°C abkühlen gelassen und mit Diisopropylethylamin (0,56 ml, 3,98 mmol) und anschließend mit 3-Methoxypropylamin (0,16 ml, 1,60 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 30 Minuten lang gerührt. EtOAc (15 ml) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde mit einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (15 ml) und anschließend mit Kochsalzlösung (15 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand säulenchromatographisch unter Verwendung von DCM in 2M methanolischer Ammoniaklösung (100:0 mit zunehmender Polarität auf 85:15) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als ein festes Produkt erhielt, 89 mg (28%). NMR: 1,75 (m, 2H), 2,76 (q, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,22–3,30 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 9,92 (s, 1H); m/z: 403.

Beispiele 17–25

[0174] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der in Beispiel 15 beschriebenen unter Verwendung der entsprechenden Zwischenprodukte dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z
17	4-(1-Methylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-propylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	0,77 (t, 3H, 1,35 (m, 2H), 2,67 (q, 2H), 4,01 (s, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 9,92 (s, 1H)	373
18	2-{4-[N-(2,3-Dihydroxypropyl)sulfamoyl]anilino}-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidin	2,53-2,64 (m, 1H), 2,79-2,90 (m, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,39-3,50 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,49 (t, 1H), 4,71 (d, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	405
19	2-(4-{N-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-sulfamoyl}anilino)-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidin	2,88 (q, 2H), 3,24-3,48 (m, 6H), 4,02 (s, 3H), 4,51 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 9,92 (s, 1H)	419
20	2-{4-[N-(2-Furanyl-methyl)sulfamoyl]-anilino}-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidin	3,97 (d, 2H), 4,02 (s, 3H), 6,16 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,85-7,94 (m, 3H), 8,48 (d, 1H), 9,91 (s, 1H)	411

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z
21	2-{4-[N-(2-Hydroxyethyl)sulfamoyl]anilino}-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidin	2,77 (q, 2H), 3,55 (q, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,61 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 9,91 (s, 1H)	375
22	2-{4-[N-(Carbamoylmethyl)sulfamoyl]anilino}-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidin	3,29-3,37 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 7,06 (br s, 1H), 7,20 (br s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	388
23	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,75 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,76 (t, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,26 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,33 (br s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,91 (s, 1H)	417
24	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(4-fluorbenzyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,37 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,04-7,12 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,88-7,95 (m, 3H), 8,43 (d, 1H), 9,91 (s, 1H)	453
25	2-{4-[N-(Cyclopropylmethyl)sulfamoyl]anilino}-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidin	0,00-0,05 (m, 2H), 0,27-0,33 (m, 2H), 0,7-0,8 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,87 (d, 2H),	399

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z
		8,39 (d, 1H), 9,86 (s, 1H)	

Beispiel 26

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[3-(2-pyrrolidinon-1-yl)propyl]sulfamoyl}anilino)pyrimidin

[0175] Etherischer Chlorwasserstoff (1 ml einer 1M Lösung, 1,0 mmol) wurde zu einer Lösung von 4-{N-[3-(2-Pyrrolidinon-1-yl)propyl]sulfamoyl}anilin (Methode 13, 300 mg, 1,0 mmol) in MeOH (kleinstmögliches Volumen) gegeben. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft, und der Rückstand wurde mit Cyanamid (50 mg, 1,2 mmol) und anschließend mit Dimethylacetamid (0,5 ml) versetzt. Die Mischung wurde 30 Minuten lang auf 100°C erhitzt. 5-(3-Dimethylamino-2-propenoyl)-1,2-dimethylimidazol (Methode 1; 180 mg, 0,93 mmol) und Natriummethanolat (110 mg, 2,0 mmol) wurden zugegeben, und die Mischung wurde eine Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde abkühlen gelassen und zwischen EtOAc und einer wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄), und die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch unter Verwendung von DCM in 7M methanolischer Ammoniaklösung (96:4) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung erhielt, 220 mg (50%). NMR: 1,48–1,58 (m, 2H), 1,79–1,89 (m, 2H), 2,14 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,68 (q, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,92 (s, 1H); m/z: 470.

Beispiel 27

[0176] Die folgende Verbindung wurde nach einer Vorschrift analog der in Beispiel 26 beschriebenen unter Verwendung der entsprechenden Zwischenprodukte dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR, DMSO-d ₆ , 300MHz @	m/z
27	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	303,1k 1,45-1,56 (m, 1H), 1,68-1,88 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,73-3,82 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,90 (s, 1H)	429

Beispiel 28

2-Anilino-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-1)pyrimidin

[0177] 5-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-1-ethyl-2-methylimidazol (Methode 16; 2,10 g, 10,1 mmol), Phenylguanidinhydrogencarbonat (2,2 g, 11,1 mmol) und Natriummethanolat (1,2 g, 22,2 mmol) wurden in wasserfreiem DMA (15 ml) suspendiert, und die Mischung wurde 18 Stunden lang auf 110°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und in Wasser (50 ml) gegossen. Die Lösung wurde mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser (2 × 50 ml) und anschließend mit Kochsalzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und getrocknet, und die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben, abfiltriert und an der Luft getrocknet, wodurch man die Titelverbindung als einen rotbraunen Feststoff erhielt (1,48 g, 53%). NMR 1,17 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 4,52 (q, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 9,35 (s, 1H); m/z 280.

[0178] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der von Beispiel 28 dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
29	2-Anilino-4-(1-methyl-2-ethylimidazol-5-yl)-pyrimidin	1,23 (t, 3H), 2,90 (q, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,92 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,25 (t, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,42 (s, 1H)	280	Meth. 20
30	2-Anilino-4-[1-(2,2,2-trifluor-ethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-pyrimidin	2,41 (s, 3H), 5,76 (q, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,29 (t, 3H), 7,60 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H)	334	Meth. 21
31 ¹	2-Anilino-4-(1,2,4-trimethylimidazol-5-yl)pyrimidin	2,26 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 6,85 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,45 (s, 1H)	279	Meth. 24
32 ²	2-Anilino-4-(1-isopropyl-2-methylimidazol-5-yl)pyrimidin	1,44 (d, 6H), 2,51 (s, 3H), 5,72 (Septett, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 9,42 (s, 1H)	294	Meth. 19
33 ³	2-Anilino-4-(1-methyl-2-methoxymethylimidazol-5-yl)pyrimidin	3,30 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,28 (t, 2H),	296	Meth. 25

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
		7,65 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,48 (s, 1H)		

¹Ansatz wurde 18 Stunden lang auf 150°C erhitzt. Es wurde mit Wasser versetzt, und der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von DCM/MeOH (100:0 mit zunehmender Polarität auf 95:5) als Laufmittel aufgereinigt

²Der Feststoff kristallisierte aus EtOAc.

³Aufreinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von DCM/MeOH (100:0 mit zunehmender Polarität auf 97:3) als Laufmittel.

Beispiel 34

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-mesy laminoanilino)pyrimidin

[0179] Methansulfonylchlorid (0,055 ml, 0,71 mmol) wurde zu einer auf 4°C abgekühlten Lösung von 4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-aminoanilino)pyrimidin (Beispiel 165; 0,18 g, 0,64 mmol) und Pyridin (0,052 ml, 0,64 mmol) in DCM (2,0 ml) gegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Mischung wurde zwischen einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und EtOAc verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von DCM/7M methanolischer Ammoniaklösung (96:4) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als einen Feststoff erhielt (0,15 g, 65%). NMR: 2,36 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,06 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 8,33 (d, 1H), 9,37 (br s, 1H), 9,42 (s, 1H); m/z 359.

Beispiel 35

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin

[0180] Natrium-tert.-butanolat (1,04 g, 10,8 mmol) wurde zu einer entgasten Lösung von 2-Amino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidin (Methode 26; 567 mg, 3 mmol), N-(2-Methoxyethyl)-4-iodbenzolsulfonamid (Methode 40; 1,54 g, 4,5 mmol), Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (0) (72 mg, 0,15 mmol) und 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (102 mg, 0,15 mmol) in Dioxan (36 ml) gegeben, und die Mischung über Nacht auf 80°C erhitzt. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und mit MeOH (5 ml) versetzt, und die Mischung wurde auf eine Isolute SCX-2-Säule gegeben, wobei zunächst mit MeOH (10 × 30 ml) eluiert und anschließend das Produkt mit 2%iger methanolischer Ammoniaklösung (10 × 30 ml) eluiert wurde. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand wurde in EtOAc (100 ml) gelöst, mit Wasser (3 × 100 ml) und anschließend mit Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen und getrocknet und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wodurch man die Titelverbindung als einen Schaum erhielt (1,01 g, 84%). NMR 2,40 (s, 3H), 3,07 (q, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,38 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 5,00 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,71 (m, 4H), 8,36 (d, 1H); m/z 403.

Beispiele 36–72

[0181] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der von Beispiel 35 dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
36	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-	1,40 (s, 9H), 2,49 (s, 3H), 3,96 (s,	445	Meth. 54,

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
	[4-(N-tert.-butoxycarbonylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	3H), 7,03 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,43 (d, 1H)		Meth. 26
37	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,25 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,05 (q, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 4,43 (q, 2H), 4,92 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,72 (m, 4H), 8,35 (d, 1H)	417	Meth. 40, Meth. 27
38	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2,2-dimethyl-1,3-dioxalolon-4-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,20 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,83 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,72 (m, 4H), 8,35 (d, 1H)	459	Meth. 42, Meth. 26
39	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-benzoyloxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,40 (s, 3H), 3,12 (q, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,95 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,20 (m, 5H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,73 (m, 4H), 8,33 (d, 1H)	479	Meth. 43, Meth. 26
40	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-	2,40 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 3,28 (s,	433	Meth. 44,

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
	{4-[N-(2,2-dimethoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	6H), 3,89 (s, 3H), 4,28 (t, 1H), 4,75 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,76 (m, 4H), 8,32 (d, 1H)		Meth. 26
41	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[2-(2-tetrahydrofuryl)methylsulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,24 (t, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,80 (t, 1H), 3,62 (q, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,73 (q, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 9,90 (s, 1H)	441	Meth. 45, Meth. 27
42 ¹	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,18 (t, 3H), 1,58 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,78 (q, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 4,58 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,90 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)	431	Meth. 46, Meth. 27
43 ¹	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(cyclopropylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0,01 (q, 2H), 0,40 (q, 2H), 0,81 (m, 1H), 1,24 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 4,42 (q, 2H), 4,56 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,50 (s,	413	Meth. 41, Meth. 27

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
		1H), 7,68 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,36 (d, 1H)		
44	4-(1,2-Dimethyl- imidazol-5-yl)-2- {4-[N-(2-methoxy- ethyl)-N-methyl- sulfamoyl]anili- no}pyrimidin	2,40 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,16 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,45 (t, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,70 (m, 4H), 8,38 (d, 1H)	417	Meth. 62, Meth. 26
45 ¹	4-(1-Ethyl-2- methylimidazol-5- yl)-2-{4-[N-(2- methoxyethyl)-N- methylsulfamoyl]- anilino}pyrimidin	1,24 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,16 (t, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,45 (t, 3H), 4,43 (q, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,70 (m, 4H), 8,38 (d, 1H)	431	Meth. 62, Meth. 27
46 ¹	4-(1,2-Dimethyl- imidazol-5-yl)-2- (4-mesylanilino)- pyrimidin	2,40 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,96 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 8,38 (d, 1H)	344	Meth. 65, Meth. 26
47	4-(1,2-Dimethyl- imidazol-5-yl)-2- {4-[N-(3-morpho- linopropyl)-N- methylsulfamoyl]- anilino}pyrimidin	1,76 (m, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 3,10 (t, 3H), 7,71 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,77 (m, 4H), 8,40 (d, 1H)	486	Meth. 63
48	4-(1,2-Dimethyl-	1,87 (m, 2H), 2,16	415	Meth.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
1	imidazol-5-yl)-2- {4-[3-(N,N-di- methylamino)pro- pylsulfonyl]ani- lino}pyrimidin	(s, 6H), 2,33 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,02 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,83 (m, 4H), 8,41 (d, 1H)		70, Meth. 26
49	4-(1,2-Dimethyl- imidazol-5-yl)-2- [4-(3,3,3-tri- fluorpropylsul- fonyl]anilino}- pyrimidin	2,48 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,84 (m, 4H), 8,40 (d, 1H)	426	Meth. 71, Meth. 26
50 1	4-(1,2-Dimethyl- imidazol-5-yl)-2- (4-butylsulfonyl- anilino)pyrimidin	0,80 (t, 3H), 1,31 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 10,05 (s, 1H)	386	Meth. 72, Meth. 26
51 1	4-(1,2-Dimethyl- imidazol-5-yl)-2- [4-(3-methoxypro- pylsulfonyl)ani- lino]pyrimidin	2,02 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,83 (s, 4H), 8,40 (d, 1H)	402	Meth. 74, Meth. 26
52 1	4-(1-Ethyl-2- methylimidazol-5- yl)-2-(4-{N-[2- (methoxymethoxy)- ethyl]sulfamoyl}- anilino)pyrimidin	1,34 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,17 (q, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 4,53 (m, 4H), 5,09 (t, 1H), 7,03 (d, 1H),	447	Meth. 39, Meth. 27

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
		4,39 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 8,39 (d, 1H)		
53 ¹	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyclopropylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	0,33 (m, 2H), 0,45 (m, 2H), 1,12 (t, 3H), 2,08 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 4,59 (q, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,86 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)	399	Meth. 47, Meth. 27
54 ²	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(4-methyl-2-thiazolylmethyl)-sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,24 (t, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,10 (d, 2H), 4,70 (q, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,40 (m, 2H), 8,65 (d, 1H), 10,11 (s, 1H)	470	Meth. 48, Meth. 27
55 ²	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-methyl-5-isoxazolylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,24 (t, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 4,10 (d, 2H), 4,70 (q, 2H), 6,03 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 8,20 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 10,09 (s, 1H)	454	Meth. 49, Meth. 27
56 ²	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(1,4-Dioxan-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,23 (t, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,74 (t, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,70 (m, 6H), 4,70 (q, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,59 (t, 1H),	459	Meth. 50, Meth. 27

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
		7,72 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 10,09 (brs, 1H)		
57	5-Chlor-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-propylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	0,78 (t, 3H), 1,35 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 7,33 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,63 (s, 1H), 10,14 (s, 1H)	419 M-H ⁻	Meth. 111, Meth. 51
58	5-Chlor-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-[N-(cyclopropylmethyl)sulfamoyl]anilino]pyrimidin	0,0 (m, 2H), 0,27 (m, 2H), 0,72 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 7,43 (t, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 8,55 (s, 1H), 10,08 (s, 1H)	431 M-H ⁻	Meth. 111, Meth. 41
59	5-Chlor-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino]pyrimidin	1,57 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 7,35 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,6 (s, 1H), 10,15 (s, 1H)	449 M-H ⁻	Meth. 111, Meth. 46
60	5-Chlor-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-[N-(tert.-butyl)sulfamoyl]anilino]pyrimidin	1,07 (s, 9H), 2,4 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,6 (s, 1H)	433 M-H ⁻	Meth. 111, Meth. 52

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
		10,12 (s, 1H)		
61 ³	4-[1-(2-Methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,40 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,31 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 4,77 (t, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,50 (brs, 1H), 7,71 (d, 3H), 7,88 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,81 (s, 1H)	447	Meth. 28, Meth. 40
62 ⁴	4-[1-(1-Butenyl-4)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,29 (q, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,88 (brq, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 4,63 (t, 2H), 4,84 (d, 1H), 4,88 (s, 1H), 5,62 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,48 (brt, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,44 (d, 1H), 9,82 (s, 1H)	443	Meth. 29, Meth. 40
63 ⁵	2-Anilino-5-brom-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-pyrimidin	2,39 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 6,99 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 8,60 (s, 1H), 9,70 (s, 1H)	343	Meth. 61
64 ⁶	4-(1-Methyl-2-ethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(tetrahydro-2-furylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,41 (t, 3H), 1,96 (m, 4H), 2,77 (q, 2H), 2,93 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,82 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,53 (s,	443	Meth, 30 Meth. 45

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
		1H), 7,80 (m, 4H), 8,39 (d, 1H)		
65 6	4-(1-Methyl-2-ethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	1,39 (t, 3H), 2,78 (q, 2H), 3,13 (q, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,92 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 8,39 (d, 1H)	417	Meth. 30, Meth. 40
66 7	4-(1-Methyl-2-isopropylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,40 (t, 3H), 3,15 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,42 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,98 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 8,40 (d, 1H)	431	Meth. 31, Meth. 40
67 7	4-(1-Methyl-2-isopropylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(cyclopropylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0,08 (m, 2H), 0,39 (m, 2H), 0,84 (m, 1H), 1,30 (d, 6H), 2,67 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	427	Meth. 31, Meth. 41
68 7	4-(1-Methyl-2-isopropylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(tetrahydro-2-furylmethyl)sulfamoyl]anilino}-	1,41 (d, 6H), 1,90 (m, 3H), 2,94 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,72 (q, 1H), 3,80 (q, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,04 (s, 3H),	457	Meth. 31, Meth. 45

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
	pyrimidin	4,82 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,82 (m, 4H), 8,41 (d, 2H)		
69 6	4-(1-Methyl-2-ethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(cyclopropylmethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	0,10 (m, 2H), 0,45 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 1,30 (t, 3H), 2,82 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 4,76 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,82 (m, 4H), 8,40 (d, 1H)	413	Meth. 30, Meth. 41
70 7	4-(1-Methyl-2-trifluormethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(tetrahydro-2-furylmethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,51 (m, 1H), 1,78 (m, 3H), 2,74 (t, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,65 (q, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 7,36 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,90 (m, 3H), 8,60 (d, 1H), 10,10 (s, 1H)	483	Meth. 32, Meth. 45
71	5-Chlor-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-tert.-butyl-N-methylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	1,23 (s, 9H), 2,42 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,62 (s, 1H), 10,17 (s, 1H)	447 M-H ⁻	Meth. 111, Meth. 64
72	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-alkylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	1,20 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 4,57 (q, 2H), 5,00 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 5,67 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,70 (d,	399	Meth. 27, Meth. 53

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
		2H), 7,89 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,82 (s, 1H)		

- 1 Aufgereinigt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von DCM/2%iger methanolischer Ammoniaklösung (100:0 mit zunehmender Polarität auf 95:5) als Laufmittel.
- 2 Aufgereinigt durch präparative HPLC (H₂O:CH₃CN-Gradient (5:95 mit zunehmender Polarität auf 95:5) mit 0,2% TFA über 8 min an einer 21 x 100 mm mit RPB-Base desaktivierten C18-Säule).
- 3 Die Reaktionsmischung wurde eingedampft und dann wässrig aufgearbeitet und mit EtOAc extrahiert. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von DCM/2%iger methanolischer Ammoniaklösung (100:0 mit zunehmender Polarität auf 92:8) als Laufmittel aufgereinigt.
- 4 Die Reaktionsmischung wurde eingedampft und dann wässrig aufgearbeitet und mit EtOAc extrahiert. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von DCM/MeOH (98:2 mit zunehmender Polarität auf 92:8) als Laufmittel aufgereinigt.
- 5 Aufgereinigt durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM/MeOH (100:0 mit zunehmender Polarität auf 95:5) als Laufmittel.
- 6 Aufgereinigt durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von EtOAc/MeOH (100:0 mit zunehmender Polarität auf 80:20) als Laufmittel.
- 7 Aufgereinigt durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von EtOAc/MeOH (100:0 mit zunehmender Polarität auf 90:10) als Laufmittel.

Beispiel 73

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]sulfamoyl}anilino)pyrimidin-hydrochlorid

[0182] 1M etherische Chlorwasserstofflösung (4 ml) wurde zu einer Lösung von 4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-(Ntert. -butoxycarbonyl)-N-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]sulfamoyl]anilino)pyrimidin (Methode 55; 77 mg, 0,14 mmol) in wasserfreiem Dioxan (2 ml) gegeben, und die Mischung wurde 5 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft und der Rückstand wurde mit Ether ver-

rieben, abfiltriert, mit Ether (2 × 10 ml) gewaschen und getrocknet, wodurch man die Titelverbindung als einen gelben Feststoff erhielt (65 mg (96%)). NMR 2,70 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,36 (m, 4H), 3,42 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 10,25 (s, 1H); m/z 447.

Beispiele 74–75

[0183] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der in Beispiel 73 dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
74	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]ethyl}sulfamoyl)anilino]pyrimidin-hydrochlorid	2,63 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,40 (m, 10H), 4,08 (s, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 10,22 (s, 1H)	491	Meth. 56
75	4-(1,2-Dimethyl-5-imidazolyl)-2-{4-[N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy	2,68 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,40 (m, 14H), 4,08 (s, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,46 (m,	535	Meth. 57

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
	xy}ethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin-hydrochlorid	1H), 7,73 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 10,22 (s, 1H)		

Beispiel 76

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-mesyloethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin

[0184] 4-Dimethylaminopyridin (3 mg, 0,025 mmol) in 3-Methoxypropylamin (200 µl, 2 mmol) wurde zu einer Lösung von 4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-(fluorsulfonyl)anilino)pyrimidin (Methode 59; 87 mg, 0,25 mmol) in NMP (1 ml) gegeben, und die Mischung wurde 18 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde durch präparative LCMS (konstanter Strom von 5 Vol.-% (35°s NH₃ in MeOH) mit einem Gradienten von H₂O:CH₃CN (5:95 mit zunehmender Polarität auf 95:5) über 7,5 min) aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als einen Feststoff erhielt (91 mg, 81%). NMR 2,38 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,95 (s, 1H); m/z 451.

[0185] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der in Beispiel 76 dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z
77	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-morpholinopro-	1,58 (m, 2H), 2,33 (m, 9H), 3,02 (t, 2H), 3,64 (m, 5H), 3,90 (s, 3H),	472

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z
	pyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	6,95 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,72 (m, 4H), 8,35 (d, 1H)	
78	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,01 (s, 6H), 2,24 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,91 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,72 (m, 4H), 8,34 (d, 1H)	416
79	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-[2-(1-piperidinyl)ethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,40 (m, 6H), 2,13 (m, 3H), 2,30 (m, 6H), 2,89 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,72 (m, 4H), 8,35 (d, 1H)	456

Beispiel 80

4-[1-(2-Methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(2-tetrahydrofurylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin

[0186] Eine Mischung von 4-[1-(2-Methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-N-(4-fluorsulfonylanilino)pyrimidin (Methode 60; 200 mg, 0,51 mmol) und polystyrolgeträgertem Dimethylaminopyridin (800 mg: 1,6 mmol/g Harz) in 1-Methyl-2-pyrrolidon (4 ml) wurde 10 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Tetrahydrofurfurylamin (258 mg, 2,55 mmol) wurde zugesetzt, und die Reaktionsmischung wurde 40 Stunden lang auf 90°C und anschließend 48 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von DCM/MeOH (99:1 mit zunehmender Polarität auf 96:4) als Laufmittel aufgereinigt, was ein aufgereinigtes Produkt (120 mg) lieferte, das mit Ether verrieben, abfiltriert und bei 80°C im Vakuum getrocknet wurde, wodurch man die Titelverbindung erhielt (55 mg, 23%). NMR 1,52 (m, 1H), 1,70-1,88 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,74 (t, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,70 (d, 3H), 7,85 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,79 (s, 1H); m/z 473.

Beispiele 81-82

[0187] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der in Beispiel 80 dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z
81 ¹	4-[1-(2-Methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(cyclopropylmethyl)sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	0,06 (m, 2H), 0,34 (m, 2H), 0,79 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 4,76 (t, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,42 (d, 2H), 9,79 (s, 1H)	443
82 ²	4-[1-(2-Methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	1,60 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,77 (brt, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 4,74 (t, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,36 (brs, 1H), 7,70 (d, 3H), 7,88 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)	461

¹ Aufgereinigt durch Säulenchromatographie unter Verwendung von DCM/MeOH (98:2 mit zunehmender Polarität auf 90:10) als Laufmittel.

² Aufgereinigt durch Säulenchromatographie unter Verwendung von DCM/MeOH (98:2 mit zunehmender Polarität auf 95:5) als Laufmittel.

Beispiel 83

4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(4-(N-(hydroxyethyl)sulfamoyl)anilino)pyrimidin

[0188] Chlorsulfonsäure (150 µl, 2,16 mmol) wurde zu einer auf 0°C abgekühlten Lösung von 2-Anilino-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)pyrimidin (Beispiel 28; 150 mg, 0,54 mmol) in Thionylchlorid (3 ml) getropft, und die Mischung wurde 10 Minuten lang bei 0°C gerührt und anschließend 90 Minuten lang auf 90°C erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft, und der Rückstand wurde 1 Stunde lang im Hochvakuum getrocknet (<2 mm Hg). Der so erhaltene Feststoff wurde unter Stickstoff mit einer Lösung von Ethanolamin (494 mg, 8,1 mmol) in MeOH (3 ml) versetzt. Die Mischung wurde 30 Minuten lang gerührt, und die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum abgedampft. Wasser (20 ml) wurde zugegeben, und der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser (2 × 10 ml) und Ether (2 × 10 ml) gewaschen und bei 60°C im Vakuum getrocknet, wodurch man die Titelverbindung als einen beigefarbenen Feststoff erhielt (177 mg, 81%). NMR 1,22 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 3,38 (q, 2H), 4,63 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 9,85 (s, 1H); m/z 403.

Beispiele 84–125

[0189] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der in Beispiel 83 dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
84	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	0,76 (s, 6H), 1,20 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 3,06 (d, 2H), 4,40 (t, 1H), 4,55 (q, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,84 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)	445	Bsp. 28
85	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-hydroxypropyl)sulfamoyl]anilinopyrimidin	1,18 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 3,38 (q, 2H), 4,38 (t, 1H), 4,58 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,84 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)	417	Bsp. 28
86	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-allylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	2,38 (s, 3H), 3,4 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 5,0 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 5,65 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	383 (M-H) ⁻	Bsp. 5
87	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(1-propinyl-3)-sulfamoyl]anilinopyrimidin	2,50 (s, 3H + DMSO Peak), 3,02 (s, 1H), 3,63 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,93 (m, 3H), 8,0	381 (M-H) ⁻	Bsp. 5

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
		(d, 2H), 8,55 (d, 1H), 10,07 (s, 1H)		
88	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	0,73 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,55 (d, 2H), 3,07 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,4 (t, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,97 (s, 1H)	429 (M-H) ⁻	Bsp. 5
89	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-hydroxypropyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,5 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,36 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,92 (s, 1H)	401 (M-H) ⁻	Bsp. 5
90	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-ethylsulfamoyl)anilino]-pyrimidin	0,97 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 2,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	371 (M-H) ⁻	Bsp. 5
91	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-hydroxyethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	2,37 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,62 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,63 (s, 1H),	387 (M-H) ⁻	Bsp. 5

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
		7,7 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)		
92	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[2-(2-hydroxyethoxy)-ethyl]sulfamoyl}-anilino)pyrimidin	2,37 (s, 3H), 2,9 (m, 2H), 2,33 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,5 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,42 (t, 1H); 7,63 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	431 (M-H) ⁻	Bsp. 5
93	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-pyridylmethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	2,4 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,88 (d, 2H), 8,0 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 9,93 (s, 1H)	434 (M-H) ⁻	Bsp. 5
94	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-pyridylmethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	2,4 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,02 (d, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,03 (t, 1H), 8,4 (m, 3H), 9,93 (s, 1H)	434 (M-H) ⁻	Bsp. 5
95	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-pentylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	0,8 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,7 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,2 (d, 1H),	413 (M-H) ⁻	Bsp. 5

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
		7,3 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)		
96	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(5-hydroxypentyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,27 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,7 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,27 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,92 (s, 1H)	429 (M-H) ⁻	Bsp. 5
97	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-ethoxypropyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,03 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 7,2 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	429 (M-H) ⁻	Bsp. 5
98	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-hydroxypropyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,02 (d, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,63 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,92 (s, 1H)	401 (M-H) ⁻	Bsp. 5
99	4-(1,2-Dimethyl-	1,0 (d, 6H), 1,55	443	Bsp.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
	imidazol-5-yl)-2- {4-[N-(3- isopropoxypropyl)- sulfamoyl]anili- no}pyrimidin	(m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	(M-H) ⁻	5
100	4-(1,2-Dimethyl- imidazol-5-yl)-2- {4-[N-(2-hydroxy- butyl)sulfamoyl]- anilino}pyrimidin	0,8 (t, 3H), 1,22 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,55 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,92 (s, 1H)	415 (M-H) ⁻	Bsp. 5
101	4-(1,2-Dimethyl-5- yl)-2-{4-[N-(2-[2- pyridyl]ethyl)sul- famoyl]anilino}py- rimidin	2,38 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,18 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,9 (d, 2H), 8,42 (d, 2H), 9,93 (s, 1H)	448 (M-H) ⁻	Bsp. 5

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
102	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-[4-pyridyl]ethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,37 (s, 3H), 2,7 (t, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,17 (m, 3H), 7,5 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,42 (m, 3H), 9,93 (s, 1H)	448 (M-H) ⁻	Bsp. 5
103	4-(1-Methyl-2-ethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyclopropylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	0,30 (m, 2H), 0,44 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,73 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)	399	Bsp. 29
104 ¹	4-[1-(2,2,2-Trifluorethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(cyclopropylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0,02 (m, 2H), 0,30 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 5,76 (q, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	467	Bsp. 30
105 ¹	4-[1-(2,2,2-Trifluorethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,50 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 5,05 (brs, 1H), 5,38 (q, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,81 (d,	471	Bsp. 30

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
		2H), 8,41 (d, 1H)		
106 ¹	4-[1-(2,2,2-Tri-fluorethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-(4-(N-cyclopropylsulfamoyl)-anilino)pyrimidin	0,30 (m, 2H), 0,47 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 5,77 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,81 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,96 (s, 1H)	453	Bsp. 30
107 ⁵	4-(1-Isopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,48 (d, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,29 (t, 2H), 5,66 (sept, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 9,88 (s, 1H)	431	Bsp. 32
108 ³	4-(1,2,4-Tri-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,28 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,90 (q, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,98 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,52 (d, 1H), 9,95 (s, 1H)	416	Bsp. 31
109	5-Brom-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-sulfamoylanilino)pyrimidin	2,44 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 7,15 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,70 (s, 1H), 10,15 (s, 1H)	424	Bsp. 63
110	5-Brom-4-(1,2-dimethylimidazol-5-	0,78 (t, 3H), 1,39 (q, 2H), 2,41 (s,	466	Bsp. 63

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
	yl)-2-[4-(N-propylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	3H), 2,68 (q, 2H), 3,75 (s, 3H), 7,35 (t, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,70 (s, 1H)		
111 ⁴	5-Brom-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino]pyrimidin	1,58 (q, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,76 (q, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,70 (s, 1H)	498	Bsp. 63
112 ⁴	5-Brom-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-methylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	2,38 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,70 (s, 1H)	438	Bsp. 63
113 ⁴	5-Brom-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-[N-(cyclopropylmethyl)sulfamoyl]-anilino]pyrimidin	0,05 (q, 2H), 0,31 (q, 2H), 0,78 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,60 (t, 3H), 3,72 (s, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 8,70 (s, 1H)	476	Bsp. 63
114 ³	4-(1,2,4-Tri-methylimidazol-5-yl)-2-(4-sulfamoylanilino)pyrimidin	2,26 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,90 (s, 2H), 8,50 (s, 1H),	358	Bsp. 31

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
		9,90 (s, 1H)		
115 ³	4-(1,2,4-Tri-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-methylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	2,23 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,38 (d, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,98 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 9,98 (s, 1H)	372	Bsp. 31
116 ⁵	4-(1,2,4-Tri-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-N,N-dimethylamino-propyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,45 (q, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,12 (t, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 3,72 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 9,95 (s, 1H)	444	Bsp. 31
117 ³	4-(1,2,4-Tri-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-tert.-butylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	1,08 (s, 9H), 2,27 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 9,90 (s, 1H)	414	Bsp. 31
118 ³	4-(1,2,4-Tri-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(1,1-dimethylpropyl)-sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0,71 (t, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,21 (q, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 7,0 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,98 (s, 1H)	428	Bsp. 31

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
119 ³	4-(1,2,4-Tri-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyclopropylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	0,04 (m, 2H), 0,15 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 6,64 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 8,20 (d, 1H), 9,63 (s, 1H)	398	Bsp. 31
120	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-propylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	0,75-0,80 (t, 3H), 1,29-1,41 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,64-2,70 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,89 (s, 1H)	387	Bsp. 5
121	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyclopropylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	0,00-0,06 (m, 2H), 0,08-0,17 (m, 2H), 1,74-1,80 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,33 (brs, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 9,60 (s, 1H)	385	Bsp. 5
122	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyclobutylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	1,4-1,50 (m, 2H), 1,65-1,78 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 3,52-3,66 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,63-7,71 (m, 4H), 7,89 (d, 2H),	399	Bsp. 5

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
		8,43 (d, 1H), 9,89 (s, 1H)		
123	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2,2,2-trifluorethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,38 (s, 3H), 3,63 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,35 (brs, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,94 (s, 1H)	427	Bsp. 5
124	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-trifluoromethylphenyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,36 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,32-7,37 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 9,93 (s, 1H), 10,50 (brs, 1H)	489	Bsp. 5
125	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-methylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	9,81 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,75-7,65 (m, 3H), 7,27-7,18 (m, 2H), 4,60 (q, 2H), 2,42-2,37 (m, 6H), 1,19 (t, 3H)	373	Bsp. 28

¹durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM/2%iger methanolischer Ammoniaklösung (100:0 mit zunehmender Polarität auf 95:5) als Laufmittel.

²Aufgereinigt mittels Isolute-Amin-Säule.

³Aufgereinigt durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM/MeOH (100:0 mit zunehmender Polarität auf 95:5) als Laufmittel.

⁴Aufgereinigt durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM/MeOH (100:0 mit zunehmender Polarität auf 98:2) als Laufmittel.

⁵Das Produkt wurde durch wässriges Aufarbeiten und Extrahieren mit EtOAc isoliert. Die Extrakte wurden mit 1M wässriger Essigsäure und wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen

Beispiel 126

4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]sulfamoyl}anilino)pyrimidin

[0190] Chlorsulfonsäure (150 µl, 2,16 mmol) wurde zu einer auf 0°C abgekühlten Lösung von 2-Anilino-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)pyrimidin (Beispiel 28; 150 mg, 0,54 mmol) in Thionylchlorid (3 ml) getropft, und die Mischung wurde 10 Minuten lang bei 0°C gerührt und anschließend 90 Minuten auf 90°C erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft, und der so erhaltene Feststoff wurde 1 Stunde lang unter

Hochvakuum (<2 mm Hg) gegeben. Der so erhaltene Feststoff wurde unter Stickstoff vorsichtig mit einer Lösung von 2-(2-Aminoethyl)ethanol (114 mg, 1,08 mmol) und Diethylmethylamin in MeOH (3 ml) versetzt. Die Lösung wurde 30 Minuten lang gerührt, und die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft. Wasser (20 ml) wurde zugesetzt, und der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser (2 × 10 ml) gewaschen. Der Rückstand wurde in MeOH (5 ml) gelöst und auf eine Isolute-Amin-Säule aufgetragen und mit MeOH (30 ml) eluiert, und die Produktfraktionen wurden abgedampft, wodurch man die Titelverbindung als einen beigefarbenen Feststoff erhielt (190 mg, 79%). NMR 1,18 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,89 (t, 2H), 3,15 (m, 7H), 4,38 (q, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,89 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,82 (s, 1H); m/z 447.

Beispiele 127–144

[0191] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der in Beispiel 126 dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
127	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-isopropoxy-2-hydroxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,01 (d, 6H), 1,20 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,23 (d, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,48 (q, 2H), 4,76 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,84 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 9,81 (s, 1H)	475	Bsp. 28
128	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-isoxazol-3-yloxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,19 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,13 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,54 (q, 2H), 6,12 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,86 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)	470	Meth. 85, Bsp. 28
129 ¹	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-isothiazolyl-3-yloxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,19 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,13 (q, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,55 (q, 2H), 6,67 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,84 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)	486	Meth. 86, Bsp. 28
130	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[2-(1,2,5-thiadiazol-	1,19 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,18 (q, 2H), 4,34 (t, 2H), 4,56 (q, 2H), 7,20	487	Meth. 87, Bsp. 28

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
	3-yloxy)ethyl]sul- famoyl]anilino}py- rimidin	(d, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,86 (d, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)		
131 1	4-(1-Ethyl-2- methylimidazol-5- yl)-2-{4-[N-(3- isoxazol-3-yloxy- propyl)sulfamoyl]- anilino}pyrimidin	1,18 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,84 (q, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,56 (q, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,87 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,80 (s, 1H)	484	Meth. 88, Bsp. 28
132 1	4-(1-Ethyl-2- methylimidazol-5- yl)-2-{4-[N-(3- isothiazol-3-yl- oxypropyl)sulfamo- yl]anilino}pyrimi- din	1,18 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,84 (q, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,56 (q, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,87 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)	500	Meth. 89, Bsp. 28
133 1	4-(1-Ethyl-2- methylimidazol-5- yl)-2-(4-{N-[3- (1,2,5-thiadiazol- 3-yloxy)propyl]- sulfamoyl}anilino) pyrimidin	1,18 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,91 (q, 2H), 4,36 (t, 2H), 4,56 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,87 (d, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,40 (d, 1H),	501	Meth. 90, Bsp. 28

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
		9,80 (s, 1H)		
134	4-(1-Methyl-2-ethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyclobutylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	1,23 (t, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,93 (q, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,86 (s, 1H)	413	Bsp. 29
135 ¹	4-[1-(2,2,2-Trifluorethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-[4-(N-cyclobutylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	1,45 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 5,80 (q, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 8,44 (d, 1H), 9,96 (s, 1H)	467	Bsp. 30
136 ²	4-(1-Isopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyclobutylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	1,45 (m, 8H), 1,72 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 5,60 (sept, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,48 (d, 1H), 9,90 (s, 1H)	427	Bsp. 32

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
137 ³	4-(1-Isopropyl-2-methyl-5-imidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyclopropylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	0,40 (m, 2H), 0,50 (m, 2H), 1,50 (d, 6H), 2,12 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 5,70 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,49 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	413	Bsp. 32
138 ⁴	4-(1-Isopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(cyclopropylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0,09 (m, 2H), 0,36 (m, 2H), 0,81 (m, 1H), 1,49 (d, 6H), 2,60 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 5,70 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,48 (d, 1H), 9,90 (s, 1H)	427	Bsp. 32
139 ⁵	4-(1-Isopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-cyanmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,46 (d, 6H), 2,48 (s, 3H), 4,04 (d, 2H), 5,66 (sept, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,32 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,95 (s, 1H)	412	Bsp. 32
140 ⁶	4-(1-Isopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-2-(pyridylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,46 (d, 6H), 3,29 (s, 3H), 4,05 (b d, 2H), 5,67 (sept, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,43 (s,	464	Bsp. 32

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
		1H), 7,69 (m, 3H), 7,86 (d, 2H), 8,02 (b t, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,88 (s, 1H)		
141	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(5-methyl-2-pyrazinylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,20 (t, 3H), 2,40 (s, 6H), 4,11 (s, 2H), 4,60 (q, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,85 (d, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,82 (s, 1H)	465	Bsp. 28
142	4-(1-Methyl-2-methoxymethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,88 (t, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,30 (m, 5H), 4,05 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,74 (d, 3H), 7,92 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 9,98 (s, 1H)	433	Bsp. 33
143	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-isothiazol-3-yloxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,81 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,87 (q, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,13 (t, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,89 (s, 1H)	486	Bsp. 5 Meth. 89
144	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-	1,20 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,05 (s,	399	Bsp. 28

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
	yl)-2-{4-[N-(2-propinyl)sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	1H), 3,65 (s, 2H), 4,60 (q, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,90 (d, 3H), 8,45 (d, 1H), 9,85 (s, 1H); m/z 397		

- 1 Aufgereinigt durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM/2%iger methanolischer Ammoniaklösung (100:0 mit zunehmender Polarität auf 95:5) als Laufmittel.
- 2 Umgesetzt mit 4 Äquivalenten Cyclobutylamin/12 Äquivalenten Dimethylethylamin. Aufgereinigt durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM/MeOH (98:2 mit zunehmender Polarität auf 95:5) als Laufmittel.
- 3 Umgesetzt mit 4 Äquivalenten Cyclobutylamin/12 Äquivalenten Dimethylethylamin. Aufgereinigt durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM/MeOH (98:2 mit zunehmender Polarität auf 94:6) als Laufmittel.
- 4 Umgesetzt mit 4 Äquivalenten Cyclopropylmethylamin/12 Äquivalenten Dimethylethylamin. Aufgereinigt durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM/MeOH (98:2 mit zunehmender Polarität auf 94:6) als Laufmittel.
- 5 Umgesetzt mit 5,75 Äquivalenten Aminoacetonitril/9 Äquivalenten Dimethylethylamin. Das Produkt wurde aus einer wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung mit DCM extrahiert.
- 6 Umgesetzt mit 4 Äquivalenten 2-Aminomethylpyridin/9 Äquivalenten Dimethylethylamin. Aufgereinigt durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM/MeOH (98:2 mit zunehmender Polarität auf 90:10) als Laufmittel.

Beispiel 145

5-Brom-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}-pyrimidin

[0192] Brom (8 μ l, 0,14 mmol) wurde zu einer auf 60°C erhitzten Lösung von 4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin (Beispiel 35; 52 mg, 0,13 mmol) in Eisessig (2 ml) gegeben. Die Mischung wurde 4 Stunden lang auf 60°C erhitzt, und anschließend wurde das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in DCM (20 ml) gelöst, mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Chemelut-Säule 1005) und durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM/2% methanolischer Ammoniaklösung (100:0 mit zunehmender Polarität auf 97:3) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als einen weißen Schaum erhielt (37 mg, 60%). NMR 2,40 (s, 3H), 3,06 (q, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 5,00 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,53 (s, 1H); m/z 483.

Beispiele 146–148

[0193] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der in Beispiel 145 dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
146	5-Brom-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,25 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,15 (q, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,42 (t, 2H), 4,33 (q, 2H), 4,92 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,82	497	Bsp. 37

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
		(m, 3H), 8,61 (s, 1H)		
147 1	5-Brom-4-[1-(2-methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	2,42 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,36 (t, 2H), 4,51 (t, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,74 (s, 1H), 10,15 (s, 1H)	525	Bsp. 61
148 2	5-Brom-4-[1-(2-methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	1,59 (quin, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,78 (q, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,77 (s, 1H), 10,19 (s, 1H)	539	Bsp. 82

¹ Extrahiert mit EtOAc. Aufgereinigt durch Säulenchromatographie unter Verwendung von DCM/MeOH (96:4 mit zunehmender Polarität auf 90:10) als Laufmittel.

² Extrahiert mit EtOAc. Aufgereinigt durch Säulenchromatographie unter Verwendung von DCM/2%iger methanolischer Ammoniaklösung (98:2 mit zunehmender Polarität auf 94:6) als Laufmittel.

Beispiel 149

5-Chlor-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin

[0194] N-Chlorsuccinimid (80 mg, 0,6 mmol) wurde zu einer Lösung von 4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin (Beispiel 37; 2,08 mg, 0,5 mmol) in Eisessig (5 ml) gegeben, und die Mischung wurde 3 Stunden lang auf 60°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand wurde in DCM (30 ml) gelöst und mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (20 ml) gewaschen und die wässrige Phase wurde mit DCM (20 ml) extrahiert. Die DCM-Extrakte wurden vereinigt und getrocknet (Chemelut-Säule 1005), und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wur-

de durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von DCM/2%iger methanolischer Ammoniaklösung (100:0 mit zunehmender Polarität auf 97:3) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als einen weißen Schaum (110 mg, 44%) erhielt. NMR 1,24 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,09 (q, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 4,32 (t, 2H), 4,92 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,49 (s, 1H); m/z 451.

Beispiele 150–153

[0195] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der in Beispiel 149 dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
150	5-Chlor-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,50 (s, 3H), 3,15 (q, 2H), 3,26 (s, 3H), 4,92 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 8,01 (d, 3H), 8,07 (s, 1H), 8,61 (s, 1H)	437	Bsp. 35
151 ¹	5-Chlor-4-(1-ethyl-2-methylimi-	1,24 (t, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,84 (m,	477	Bsp. 41

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
	dazol-5-yl)-2-{4-[N-(tetrahydro-2-furyl-methyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	3H), 2,48 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 4,37 (q, 2H), 4,83 (t, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,44 (s, 1H)		
152 ¹	5-Chlor-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[-4-(N-cyclopropylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	0,60 (m, 4H), 1,25 (t, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 4,39 (q, 2H), 4,96 (brs, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,85 (m, 3H), 8,45 (s, 1H)	433	Bsp. 53
153 ¹	5-Chlor-4-[1-(2-methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,44 (s, 3H), 2,87 (q, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 7,50 (br t, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,63 (s, 1H), 10,10 (s, 1H)	481	Bsp. 61

¹ Aufgereinigt durch Säulenchromatographie unter Verwendung von DCM/MeOH (98:2 mit zunehmender Polarität auf 96:4) als Laufmittel.

Beispiel 154

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2,3-dihydroxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin

[0196] Wasser (0,5 ml) und anschließend TFA (2,5 ml) wurden zu einer Lösung von 4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2,2-dimethyl-1,3-dioxalon-4-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin (Beispiel 38, 119 mg, 0,26 mmol) in DCM (2 ml) gegeben, und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mit 1M etherischer Chlorwasserstofflösung (5 ml) und Ether (20 ml) versetzt. Der so erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wurde in MeOH (2 ml) suspendiert und mit einer 1M wässrigen Lithiumhydroxidlösung (2 ml) versetzt,

und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf eine Isolute SCX-2-Säule gegeben und mit MeOH (10 × 15 ml) gewaschen, und das Produkt wurde mit 2%iger methanolischer Ammoniaklösung (5 × 15 ml) eluiert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, wodurch man die Titelverbindung als einen weißen Feststoff erhielt (66 mg, 61%). NMR 2,38 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,48 (t, 1H), 4,70 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,90 (s, 1H); m/z 419.

Beispiel 155

5-Chlor-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-sulfamoylanilino)pyrimidin

[0197] Eine Mischung von 5-Chlor-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(tert-butyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin (Beispiel 60; 116 mg, 0,267 mmol), Trifluoressigsäure (2,7 ml), Wasser (0,3 ml) und Anisol (145 µl, 1,34 mmol) wurde 72 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde anschließend eingedampft, und der Rückstand mit Wasser und Ether behandelt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser und Ether gewaschen und getrocknet, wodurch man die Titelverbindung als einen weißen Feststoff erhielt (87 mg, 86%) NMR: 2,4 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 7,15 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,6 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); m/z 378 (M-H)⁻.

Beispiel 156

[0198] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der in Beispiel 155 dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
156	5-Chlor-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-methylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	2,38 (d, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 7,2 (1H, q), 7,67 (m, 3H), 7,87 (d, 2H), 8,63 (s, 1H), 10,17 (s, 1H)	391 (M-H) ⁻	Bsp. 71

Beispiel 157

5-Brom-4-(1-methylimidazol-5-yl)-2-(4-sulfamoylanilino)pyrimidin

[0199] Brom (75,5 mg, 0,47 mmol) wurde zu einer Lösung von 4-(1-Methylimidazol-5-yl)-2-(4-sulfamoylanilino)pyrimidin (Beispiel 15; 0,14 g, 0,42 mmol) in Natriumacetat (41,7 mg, 0,51 mmol) in Essigsäure (4 ml) gegeben, und die Mischung wurde 1 Stunde lang gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und einer gesättigten wässrigen Kaliumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und getrocknet. Der Rückstand wurde an Kieselgel vorabsorbiert und unter Verwendung von DCM/2%iger methanolischer Ammoniaklösung (9:1) als Laufmittel säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung erhielt (91 mg, 52%). NMR 10,14 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,90-7,69 (m, 4H), 7,17 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); m/z 409.

Beispiel 158

2-(3-Chloranilino)-4-[1-(2-acetamidoethyl)imidazol-5-yl]pyrimidin

[0200] Essigsäureanhydrid (0,58 µl, 1,0 mmol) wurde bei 0°C zu einer Lösung von 2-(3-Chloranilino)-4-[1-(2-aminoethyl)imidazol-5-yl]pyrimidin (Beispiel 13; 0,30 g, 0,63 mmol) in Pyridin (2 ml) gegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 2 Stunden lang gerührt. Es wurde mit 7M methanolischer Ammoniaklösung (0,5 ml) versetzt, und die Mischung mit EtOAc (10 ml) verdünnt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat wurde an Kieselgel vorabsorbiert und unter Verwendung von DCM/2%iger methanolischer Ammoniaklösung (11:1) als Laufmittel säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als einen weißen Feststoff erhielt (88 mg, 39%). NMR 9,68 (s, 1H),

8,43 (d, 1H), 8,03–7,96 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 4,56–4,46 (m, 2H), 3,44–3,37 (m, 2H), 1,80 (s, 3H); m/z 357.

Beispiel 159

[0201] Die folgende Verbindung wurde nach einer Vorschrift analog der in Beispiel 158 unter Verwendung des entsprechenden Sulfonylchlorids anstelle von Essigsäureanhydrid dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
159	2-(3-Chloranilino)-4-[1-(2-	9,41 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,93 (m,	393, 395	Bsp. 13

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
	mesylaminoethyl)imidazol-5-yl]pyrimidin	1H), 7,83 (s, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 4,64-4,57 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 2H), 2,78 (s, 3H)		

Beispiel 160

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-methylsulfamoyl)anilino]pyrimidin

[0202] N-Methyl-4-aminobenzolsulfonamid (Methode 110; 250 mg, 1,3 mmol) wurde in MeOH (3 ml) gelöst und mit 1M HCl in Ether (1,3 ml, 1,3 mmol) versetzt. Cyanamid (68 mg, 1,6 mmol) wurde zusammen mit DMA (0,5 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 30 min auf 100°C erhitzt. 5-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-1,2-dimethylimidazol (Methode 15; 230 mg, 1,2 mmol) und Natriummethanolat (150 mg, 2,6 mmol) wurden zugegeben, und die Mischung wurde 1 Stunde lang auf 180°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, und der so erhaltene Feststoff wurde abfiltriert. Der Feststoff wurde mit heißem DMF verrieben und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von DCM/2%iger methanolischer Ammoniaklösung (100:0 mit zunehmender Polarität auf 85:15) als Laufmittel aufgereinigt, was einen weißen Feststoff lieferte, der mit Acetonitril degeriert wurde, wodurch man die Titelverbindung als einen Feststoff erhielt (84 mg, 20%). NMR: 2,38 (d, 6H), 3,95 (s, 3H), 7,19 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,91 (s, 1H); m/z 359.

Beispiele 161–164

[0203] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der in Beispiel 160 dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
161	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[2-methoxy-4-(N-methylsulfamoyl)-5-methylanilino]-pyrimidin	2,36 (s, 3H), 2,41 (d, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,30 (br q, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,40 (d, 1H)	403	Meth. 15
162	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(4,5-dimethyl-2-oxazolyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,91 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,82 (s, 1H)	440	Meth. 15
163	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-methylcarbamoyl)anilino]pyrimidin	2,36 (s, 3H), 2,76 (d, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,77 (s, 4H), 8,20 (brq, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,71 (s, 1H)	323	Meth. 15
164	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-acetamidoanilino)-pyrimidin	2,00 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,02 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,57 (m, 3H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 1H)	323	Meth. 15

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
		9,77 (s, 1H)		

Beispiel 165

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-aminoanilino)pyrimidin

[0204] Natriumhydroxid (1,2 g, 3,0 mmol) wurde zu einer Lösung von 4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-acet-

amidoanilino)pyrimidin (Beispiel 164; 1,25 g, 3,88 mmol) in Isopropanol (12 ml) und Wasser (0,5 ml) gegeben, und die Mischung wurde 90 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde abkühlen gelassen und zwischen einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und EtOAc verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, und die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft. Der Rückstand wurde unter Verwendung von DCM/7M methanolischer Ammoniaklösung (96:4) als Laufmittel säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als einen braunen Feststoff erhielt (0,75 g, 69%). NMR 2,33 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,75 (brs, 2H), 6,51 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,51 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,90 (s, 1H); m/z 281.

Darstellung der Ausgangsverbindungen

[0205] Die Ausgangsverbindungen für die obigen Beispiele sind entweder im Handel erhältlich oder lassen sich leicht nach Standardmethoden aus bekannten Materialien darstellen. Die folgenden Umsetzungen beispielsweise erläutern einige der in den obigen Reaktionen verwendeten Ausgangsverbindungen, ohne daß dies eine Einschränkung bedeuten soll.

Methode 1

5-(3-Dimethylamino-2-propenoyl)-1,2-dimethylimidazol

[0206] 5-(3-Dimethylamino-2-propenoyl)-2-methylimidazol (350 mg, 1,95 mmol) wurde in DMFDMA (14 ml) suspendiert, und die Mischung wurde 56 Stunden lang unter Rühren auf 100°C erhitzt. Überschüssiges DMFDMA wurde abgedampft, und der Rückstand chromatographisch unter Verwendung von DCM/MeOH (94:6) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als einen Feststoff erhielt (111 mg, 29%). NMR (CDCl₃): 2,40 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 5,50 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,65 (d, 1H); m/z: 194.

Methode 2

2-(3-Chloranilino)-4-(1-triphenylmethyl-4-imidazolyl)pyrimidin

[0207] 4-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-1-triphenylmethylimidazol (Methode 3) wurde unter Bedingungen analog den in Beispiel 7 beschriebenen mit 3-Chlorphenylguanidin behandelt, wodurch man die Titelverbindung erhielt; m/z: 514.

Methode 3

4-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-1-triphenylmethylimidazol

[0208] Eine Suspension von 4-Acetyl-1-triphenylmethylimidazol (Methode 6; 11,9 g, 33,9 mmol) in DMFDMA (30 ml) wurde 24 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde abkühlen gelassen und der Niederschlag wurde abfiltriert, wodurch man die Titelverbindung (10,7 g, 78%) erhielt. M/z: 408.

Methoden 4-5

[0209] Die folgenden Verbindungen wurden nach der Vorschrift von Methode 3 dargestellt.

Meth	Verbindung	M/z
4	5-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-1-methylimidazol	180
5	1-Benzyl-5-(3-dimethylamino-2-propen-1-oyl)-2-methylimidazol	270

Methode 6

4-Acetyl-1-triphenylmethylimidazol

[0210] Eine Lösung von 4-(1-Hydroxyethyl)-1-triphenylmethylimidazol (Methode 10; 30,5 g, 86 mmol) in Dio-

xan (500 ml) wurde auf 100°C erhitzt. Mangandioxid (63,6 g, 0,73 mol) wurde portionsweise so zugesetzt, daß die Reaktionsmischung bei leichtem Rückfluß gehalten wurde. Die Mischung wurde leicht abkühlen gelassen und die anorganischen Feststoffe wurden abfiltriert. Die flüchtigen Bestandteile wurden durch Abdampfen aus dem Filtrat entfernt, wodurch man die Titelverbindung als ein festes Produkt erhielt (30,3 g, 99%). NMR: 2,55 (s, 3H), 7,04–7,40 (m, 15H), 7,43 (s, 1H), 7,57 (s, 1H).

Methoden 7–8

[0211] Die folgenden Verbindungen wurden nach der Vorschrift von Methode 6 dargestellt.

Meth	Verbindung	DATEN
7	5-Acetyl-1-methylimidazol	m/z: 125
8	5-Acetyl-1-benzyl-2-methylimidazol	NMR: 2,38 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 5,60 (s, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,22–7,31 (m, 3H), 7,77 (s, 1H)

Methode 9

5-(1-Hydroxyethyl)-1-methylimidazol

[0212] Methylmagnesiumbromid (100 ml einer 3M-Lösung in Diethylether, 0,30 mol) wurde so zu einer auf –20°C abgekühlten Lösung von 5-Formyl-1-methylimidazol (14,5 g, 0,13 mol) in THF (750 ml) getropft, daß die Reaktionstemperatur unter 3°C gehalten wurde. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und vorsichtig mit Wasser (150 ml) versetzt. Die wäßrige Mischung wurde kontinuierlich mit EtOAc extrahiert. Der EtOAc-Extrakt wurde getrocknet und die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft, wodurch man die Titelverbindung als ein festes Produkt erhielt (14,4 g, 88%). NMR: 1,41 (d, 3H), 4,65–4,77 (m, 1H), 4,96–5,11 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,47 (s, 1H).

Methoden 10–11

[0213] Die folgenden Verbindungen wurden nach der Vorschrift von Methode 9 dargestellt.

Meth	Verbindung	DATEN
10	4-(1-Hydroxyethyl)-1-triphenylmethylimidazol	NMR: 1,28 (d, 3H), 4,58 (m, 1H), 4,83 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,03–7,10 (m, 6H), 7,23 (d, 1H), 7,33–7,43 (m, 9H)
11	1-Benzyl-5-(1-hydroxyethyl)-2-methylimidazol	M/z: 217

Methode 12

1-Benzyl-5-formyl-2-methylimidazol

[0214] Benzyl bromid (21,4 ml, 0,18 mol) wurde bei 0°C vorsichtig zu einer Mischung von 4-Formyl-2-methylimidazol (18,1 g, 0,16 mol) und Kaliumcarbonat (45,0 g, 0,33 mol) in DMF (100 ml) gegeben, und die Reakti-

onsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Mischung wurde anschließend zwischen EtOAc und einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt, und die organische Phase wurde abgetrennt und getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft, wodurch man die Titelverbindung als eine rohe Mischung von Regioisomeren erhielt (32,0 g, 99%). M/z: 201.

Methode 13

4-{N-[3-(2-Pyrrolidinon-1-yl)propyl]sulfamoyl}anilin

[0215] Sulfanilylfluorid (6,5 g, 37,1 mmol), 3-(2-Pyrrolidinon-1-yl)propylamin (5,79 g, 40,8 mmol) und Triethylamin (5,69 ml, 40,8 mmol) in n-Butanol (15 ml) wurden 10 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde abkühlen gelassen und mit Kieselgel versetzt, und die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch unter Verwendung von DCM/MeOH (100:0) mit zunehmender Polarität auf (90:10) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung erhielt, m/z: 297.

Methode 14

[0216] Die folgende Verbindung wurde nach der Vorschrift von Methode 13 dargestellt.

Meth	Verbindung	m/z
14	4- [N- (2-Tetrahydrofuranylmethyl) sulfa- moyl]anilin	257

Methode 15

5-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-1,2-dimethylimidazol

[0217] 2-Methyl-4-acetylimidazol (129 g, 1,04 mol) wurde in einer Mischung von DMF (900 ml) in DMF.DMA (1,5 1) gelöst, und die Mischung wurde unter einer Stickstoffatmosphäre 18 Stunden lang auf Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, wobei das Produkt auskristallisierte. Das feste Produkt wurde abfiltriert, mit DMF.DMA und anschließend mit Ether gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet, wodurch man die Titelverbindung als einen hellbraunen, kristallinen Feststoff erhielt (115 g, 57%). NMR 2,13 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 5,56 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,53 (s, 1H); m/z 194.

Methoden 16–25

[0218] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der von Methode 15 dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
16 ¹	5-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-1-ethyl-2-methylimidazol	1,17 (t, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 4,27 (q, 2H), 5,57 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,53 (s, 1H)	208	Meth. 35
17 ²	5-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-1-(2-methoxyethyl)-2-methylimidazol	2,29 (s, 3H), 2,95 (brs, 6H), 3,15 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 5,58 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,58 (s, 1H)	238	Meth. 36
18 ³	1-(1-Buten-4-yl)-5-(3-dimethylamino-2-propen-1-oyl)-2-methylimidazol	(CDCl ₃) 2,41 (s, 3H), 2,49 (q, 2H), 2,99 (brs, 6H), 4,39 (t, 2H), 5,02 (s, 1H), 5,07 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,79 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,66 (d, 1H)	234	Meth. 37
19 ⁷	5-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-1-(isopropyl)-2-methylimidazol	1,43 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,95 (brs, 6H), 3,31 (s, 3H), 5,22 (sept, 1H), 5,54 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,52 (d, 1H)	222	Meth. 101
20 ¹	5-(3-Dimethylamino-3-propen-1-oyl)-1-methyl-2-ethylimidazol	1,20 (t, 3H), 2,62 (q, 2H), 2,95 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 5,56 (d, 1H), 7,51 (m, 2H)	208	Meth. 96
21 ¹	5-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-1-(2,2,2-trifluorethyl)-2-methylimidazol	2,34 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 5,46 (q, 2H), 5,57 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,62 (s, 1H)	262	Meth. 109

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
22 ⁵	5-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-1-methyl-2-isopropylimidazol	1,20 (d, 6H), 3,05 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 5,53 (d, 1H), 7,50 (m, 2H)	222	Meth. 98
23 ⁶	5-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-1-methyl-2-trifluormethylimidazol	2,95 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 5,49 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,73 (d, 1H)	248	Meth. 92
24 ⁴	5-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-1,2,4-trimethylimidazol	2,21 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 5,28 (d, 1H), 7,51 (d, 1H)	207	Meth. 107
25 ⁵	5-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-1-methyl-2-methoxymethylimidazol	2,87 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 5,58 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,59 (s, 1H)	224	Meth. 93

¹Lösungsmittel wurde nur DMF.DMA verwendet.

²Der Ansatz wurde durch Eindampfen aufgearbeitet. Das so erhaltene Gummi wurde in Ether (60 ml) suspendiert, die unlöslichen Bestandteile wurden abfiltriert und das Filtrat wurde eingedampft, wodurch man das Produkt als einen Feststoff erhielt.

³Der Ansatz wurde 96 Stunden lang erhitzt. Der Ansatz wurde eingedampft und der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von DCM/MeOH (100:0 mit zunehmender Polarität auf 95:5) als Laufmittel aufgereinigt.

⁴Ansatz wurde in reinem DMF.DMA 72 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde eingedampft und der Rückstand wurde mit Ether verrieben und das feste Produkt wurde abfiltriert.

⁵Aufgereinigt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von DCM/2%iger methanolischer Ammoniaklösung (100:0 mit zunehmender Polarität auf 95:5) als Laufmittel.

⁶Aufgereinigt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von EtOAc/MeOH (100:0 mit zunehmender Polarität auf 70:30) als Laufmittel.

⁷Aufgereinigt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von DCM/MeOH (98:2 mit zunehmender Polarität auf 92,5:7,5) als Laufmittel.

Methode 26

2-Amino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidin

[0219] 5-(3-Dimethylamino-2-propen-1-oyl)-1,2-dimethylimidazol (Methode 15; 2,8 g, 14,5 mmol) und Guanidinhydrochlorid (3,5 g, 36,3 mmol) wurden in 1-Butanol (30 ml) suspendiert. Natriummethanolat (3,1 g, 58 mmol) wurde in einer Portion zugesetzt, und die Mischung wurde unter einer Stickstoffatmosphäre 18 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und an Kieselgel vorabsorbiert und unter Verwendung von DCM/2%iger methanolischer Ammoniaklösung (100:0 mit zunehmender Polarität auf 95:5) als Laufmittel säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung erhielt (2,3 g, 84%). NMR 2,16 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,52 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,47

(s, 1H), 8,17 (d, 1H); m/z 190.

Methoden 27–32

[0220] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der von Methode 26 dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
27	2-Amino-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)pyrimidin	1,24 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 4,40 (q, 2H), 4,88 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,14 (d, 1H)	204	Meth. 16
28 ¹	2-Amino-4-[1-(2-methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]pyrimidin	2,35 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 4,64 (t, 2H), 6,49 (brs, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,11 (d, 1H)	234	Meth. 17
29 ²	2-Amino-4-[1-(1-buten-4-yl)-2-methylimidazol-5-yl]pyrimidin	2,50 (s, 5H), 4,54 (t, 2H), 4,94 (d, 1H), 4,99 (d, 1H), 5,80 (m, 1H), 6,49 (brs, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,13 (d, 1H)	230	Meth. 18
30 ³	2-Amino-4-(1-methyl-2-ethylimidazol-5-yl)pyrimidin	1,38 (t, 3H), 2,76 (d, 2H), 3,94 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,12 (d, 1H)	204	Meth. 20
31 ³	2-Amino-4-(1-methyl-2-isopropylimidazol-5-yl)pyrimidin	1,40 (d, 6H), 3,13 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,22 (d, 1H)	218	Meth. 22
32 ⁴	2-Amino-4-(1-methyl-2-trifluoromethylimidazol-5-yl)pyrimidin	4,16 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,35 (d, 1H)	244	Meth. 23

¹Ansatz wurde 2 Stunden und 40 min unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde eingedampft, Wasser wurde zugegeben und die Mischung wurde mit EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

²Der Ansatz wurde im Vakuum eingedampft. Wasser wurde zugesetzt und die Mischung wurde mit EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

³Aufgereinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung von EtOAc/MeOH (100:0 mit zunehmender Polarität auf 50:50) als Laufmittel.

⁴Aufgereinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung von EtOAc/MeOH (100:0 mit zunehmender Polarität auf 70:30) als Laufmittel.

Methode 33

1-(Triphenylmethyl)-2-methyl-4-(2-hydroxyethyl)imidazol

[0221] Triphenylmethylchlorid (24,5 g, 88 mmol) in DMF (100 ml) wurde im Verlauf von 1 Stunde zu einer Lösung von 2-Methyl-4-(2-hydroxyethyl)imidazol (10 g, 80 mmol) und Triethylamin in DMF (100 ml) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, und die flüchtigen Bestandteile wurden anschließend abgedampft. Der so erhaltene Feststoff wurde mit Wasser (3 × 500 ml) und Ether (200 ml) verrieben, abfiltriert und bei 60°C im Vakuum getrocknet, wodurch man die Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff erhielt (23,7 g, 80%). NMR 1,43 (d, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,53 (s, 1H), 4,80 (q, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,13 (m, 6H), 7,37 (m, 9H); m/z 369.

Methode 34

1-(Triphenylmethyl)-2-methyl-4-acetylimidazol

[0222] 1-(Triphenylmethyl)-2-methyl-4-(2-hydroxyethyl)imidazol (Methode 33; 23,7 g, 64 mmol) wurde unter Stickstoff in Chloroform (180 ml) suspendiert. Aktiviertes Mangan(IV)-oxid (27,8 g, 320 mol) wurde in einer Portion zugesetzt, und die Mischung wurde 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abkühlen gelassen und anschließend über eine Schicht Diatomeenerde filtriert, und die Schicht wurde gründlich mit Chloroform gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft, wodurch man die Titelverbindung als ein hellgelbes Pulver erhielt (23,4 g, 100%). NMR 1,71 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 7,13 (m, 6H), 7,37 (m, 9H), 7,52 (s, 1H); m/z 367.

Methode 35

1-Ethyl-2-methyl-5-acetylimidazol

[0223] Trifluormethansulfonsäureethylester (11 ml, 83,2 mmol) wurde im Verlauf von 15 Minuten zu einer Lösung von 1-(Triphenylmethyl)-2-methyl-4-acetylimidazol (Methode 34; 23,4 g, 64 mmol) in DCM (300 ml) getropft, und die Mischung wurde 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit DCM (100 ml) verdünnt und mit 1M wässriger Citronensäurelösung (5 × 75 ml) extrahiert. Die wässrigen Extrakte wurden vereinigt, mit festem Natriumhydrogencarbonat basisch gestellt und mit DCM (5 × 75 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, getrocknet und eingedampft, wodurch man die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhielt (8,59 g, 88%). NMR 1,32 (t, 3H), 2,41 (s, 6H), 4,29 (q, 2H), 7,68 (s, 1H); m/z 153.

Methode 36

1-(2-Methoxyethyl)-2-methyl-5-acetylimidazol

[0224] Eine Lösung von Trifluormethansulfonsäure-2-methoxyethylester (hergestellt im 6-mmol-Maßstab aus 2-Methoxyethanol und Trifluormethansulfonsäureanhydrid nach der in Synthesis 1982, 85 veröffentlichten Vorschrift) in DCM (20 ml) wurde zu einer Lösung von 1-(Triphenylmethyl)-2-methyl-4-acetylimidazol (Methode 34; 1,5 g, 4 mmol) in DCM (5 ml) getropft, und die Mischung wurde 40 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft, was einen Feststoff (2,4 g) lieferte, der durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von DCM/MeOH (100:0 mit zunehmender Polarität auf 95:5) als Laufmittel aufgereinigt wurde, wodurch man die Titelverbindung als einen Feststoff erhielt (660 mg, 88%). NMR (CDCl₃) 1,31 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 6,87 (s, 1H); m/z 183.

Methode 37

1-(1-Buten-4-yl)-2-methyl-5-acetylimidazol

[0225] Die Titelverbindung wurde nach einer Vorschrift analog Methode 36 unter Verwendung des von Cyclopropanmethanol abgeleiteten Triflats synthetisiert. Man erhielt die Titelverbindung nach Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von DCM/MeOH (100:0 mit zunehmender Polarität auf 96:4) als Laufmittel als ein Öl. NMR (CDCl₃) 2,43 (m, 8H), 4,32 (t, 2H), 5,02 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 5,74 (m, 1H), 7,69 (s, 1H); m/z 179.

Methode 38

{N-[2-(Methoxymethoxy)ethyl]carbamoyloxymethyl}phenyl

[0226] Chlormethylmethylether (5 ml, 65 mmol) wurde vorsichtig zu einer Lösung von [N-(2-Hydroxyethyl)carbamoyloxymethyl]phenyl (6,45 g, 33 mmol) und Diisopropylethylamin (12 ml, 70 mmol) in DCM (50 ml) gegeben, und der Ansatz wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft, und der Rückstand wurde in EtOAc (100 ml) gelöst, mit einer wässrigen 1M Citronensäurelösung (2 × 50 ml), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (50 ml) und anschließend Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet und eingedampft, wodurch man die Titelverbindung als ein farbloses Öl erhielt (7,64 g, 97%). NMR 3,34 (s, 3H), 3,42 (q, 2H), 3,61 (t, 2H), 4,60 (s, 3H), 5,14 (m, 3H), 7,34 (m, 5H); m/z 262 (M+Na)⁺.

Methode 39

N-[2-(Methoxymethoxy)ethyl]-4-iodbenzolsulfonamid

[0227] Eine Suspension von {N-[2-(Methoxymethoxy)ethyl]carbamoyloxymethyl}phenyl (Methode 38, 2,4 g, 10 mmol) und 10% Palladium-auf-Aktivkohle (300 mg) in THF (20 ml) wurde bei Raumtemperatur 18 Stunden lang unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde unter Stickstoff gegeben. Triethylamin (1 ml, 7,5 mmol) und 4-Iodphenylsulfonylchlorid (1,82 g, 6 mmol) wurden zugesetzt, und die Mischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in eine Mischung aus EtOAc (30 ml) und einer wässrigen 1M Citronensäurelösung (30 ml) gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (30 ml) gewaschen. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, mit einer wässrigen 1M Citronensäurelösung (2 × 30 ml), Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen und getrocknet und die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft, wodurch man die Titelverbindung als einen wachsartigen Feststoff erhielt (2,18 g, 98%). NMR 3,15 (q, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,96 (t, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,90 (d, 2H); m/z 370 (M-H)⁻.

Methode 40

N-(2-Methoxyethyl)-4-iodbenzolsulfonamid

[0228] Eine Lösung von 4-Iodphenylsulfonylchlorid (3,64 g, 12 mmol) in DCM (30 ml) wurde tropfenweise zu einer in einem Eisbad auf 0°C abgekühlten Lösung von 2-Methoxyethylamin (1,3 ml, 15 mmol) und Triethylamin (2 ml, 15 mmol) in DCM (60 ml) gegeben. Die Mischung wurde anschließend auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 1 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und das so erhaltene Öl wurde in EtOAc (100 ml) gelöst und mit einer wässrigen 1N Citronensäurelösung (2 × 100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen und getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft, wodurch man die Titelverbindung als ein klares Öl erhielt (4,1 g, 100%). NMR 3,12 (2H, q), 3,28 (3H, s), 3,44 (2H, t), 4,90 (1H, t), 7,57 (2H, d), 7,81 (2H, d); m/z 342.

Methoden 41–53

[0229] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der von Methode 40 dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z
41	N-(Cyclopropylmethyl)-4-iodbenzolsulfonamid	0,01 (m, 2H), 0,32 (m, 2H), 0,76 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,72 (t, 3H), 7,91 (d, 2H)	336
42	N-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl)-4-iodbenzolsulfonamid	1,20 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,71 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,80 (d, 2H)	396
43 ¹	N-(2-Benzoyloxyethyl)-4-iodbenzolsulfonamid	3,12 (q, 2H), 3,42 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,48 (d, 2H), 7,79 (d, 2H)	418

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z
44	N-(2,2-Dimethoxyethyl)-4-iodbenzolsulfonamid	3,00 (t, 2H), 3,28 (s, 6H), 4,24 (t, 1H), 4,64 (t, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,80 (d, 2H)	370
45	N-(Tetrahydro-2-furylmethyl)-4-iodbenzolsulfonamid	1,50 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 2,81 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 4,89 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,80 (d, 2H)	368
46	N-(3-Methoxypropyl)-4-iodbenzolsulfonamid	1,68 (m, 2H), 3,02 (q, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,38 (t, 2H), 5,10 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,80 (d, 2H)	356
47	N-(Cyclopropyl)-4-iodbenzolsulfonamid	0,60 (4H, d), 2,27 (1H, m), 4,85 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,90 (2H, d)	322 (M-H) ⁻
48	N-(4-Methyl-2-thiazolylmethyl)-4-iodbenzolsulfonamid	2,22 (s, 3H), 4,26 (d, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,60 (s, 1H)	395
49	N-(3-Methyl-5-isoxazolylmethyl)-4-iodbenzolsulfonamid	2,11 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,02 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,43 (t, 1H)	377 (M-H) ⁻
50	N-(1,4-Dioxan-2-ylmethyl)-4-iodbenzolsulfonamid	2,82 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,60 (m, 7H), 4,83 (t, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,83 (d, 2H)	382 (M-H) ⁻
51 ²	N-Propyl-4-iodbenzolsulfonamid	0,9 (t, 3H), 1,5 (q, 2H), 2,93 (q, 2H), 4,45 (t, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,87 (d, 2H)	324 (M-H) ⁻
52 ²	N-(tert.-Butyl)-4-iodbenzolsulfonamid	1,07 (s, 9H), 7,55 (m, 3H), 7,93 (d, 2H)	388 (M-H) ⁻

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z
53	N-Allyl-4-iodbenzolsulfonamid	3,20 (t, 2H), 5,00 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 5,66 (m, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,96 (d, 2H)	322

¹ Ausgangsmaterial hergestellt nach JACS 1966; Band 88, 2302.

² Das Triethylamin wurde durch einen Überschuß des Aminreagens ersetzt.

Methode 54

N-tert.-Butoxycarbonyl-4-iodbenzolsulfonamid

[0230] Eine Lösung von Di-tert.-butyldicarbonat (10 g, 46 mmol) in DCM (80 ml) wurde im Verlauf von 15 min zu einer gerührten Lösung von 4-Iodbenzolsulfonamid (11,3 g, 40 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (488 mg, 4 mmol) und Triethylamin (6,2 ml, 44 mmol) in DCM (50 ml) getropft. Der Ansatz wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel wurde anschließend abgedampft. Der Rückstand wurde in EtOAc (240 ml) gelöst, mit einer wäßrigen 1M Citronensäurelösung (2 x 160 ml) und Kochsalzlösung (160 ml) gewaschen und getrocknet und das Lösungsmittel wurde abgedampft, was einen orangefarbenen Feststoff lieferte. Das Rohprodukt wurde aus EtOAc/Isohexan umkristallisiert, abfiltriert, zweimal mit Isohexan gewaschen und getrocknet, wodurch man die Titelverbindung als schmutzigweiße Kristalle erhielt (10,25 g, 67%). NMR 1,40 (s, 9H), 7,71 (d, 2H), 7,90 (d, 2H); m/z 382 (M-H).

Methode 55

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-(tert.-butoxycarbonyl)-N-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]sulfamoyl}anilino)-pyrimidin

[0231] 2-(2-Methoxyethoxy)ethanol (50 µl, 0,4 mmol) und anschließend Diisopropylazodicarboxylat (0,1 ml, 0,4 mmol) wurden unter Stickstoff bei 0°C zu einer gerührten Lösung von 4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-(N-(tert.-butoxycarbonyl)sulfamoyl}anilino}pyrimidin (Beispiel 36; 90 mg, 0,2 mmol) in Triphenylphosphin (105 mg, 0,4 mmol) in wasserfreiem THF (4 ml) gegeben. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 1 Stunde lang gerührt. Die Mischung wurde direkt auf eine Isolute SCX-2-Säule aufgetragen und zunächst mit MeOH (8 x 15 ml) eluiert, und anschließend wurde das Produkt mit 2% methanolischer Ammoniaklösung (6 x 15 ml) eluiert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand wurde in EtOAc (25 ml) gelöst, mit einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 25 ml) gewaschen und getrocknet und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wodurch man die Titelverbindung als ein gelbes Öl erhielt (77 mg, 71%). NMR 1,38 (s, 9H), 2,49 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,06 (t, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,40 (d, 1H); m/z 547.

Methoden 56-57

[0232] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der von Methode 55 dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
56	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-(tert.-butoxycarbonyl)-N{2-[2-(2-methoxy-	1,38 (s, 9H), 2,48 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,65 (m, 8H), 3,79 (t, 2H), 3,96 (s,	591	Bsp. 36

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
	ethoxy)ethoxy]-ethyl)sulfamoyl)-anilino}pyrimidin	3H), 4,04 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,40 (d, 1H)		
57	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(tert.-butoxycarbonyl)-N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]ethoxy)-ethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,38 (s, 9H), 2,48 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,65 (m, 12H), 3,79 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,40 (d, 1H)	635	Bsp. 36

Methode 58

4-Iodbenzolsulfonylfluorid

[0233] 18-Krone-6 (0,5 g) und Kaliumfluorid (11,6 g, 200 mmol) wurden zu einer Lösung von Iodbenzolsulfonylchlorid (30,3 g, 100 mmol) in Acetonitril (100 ml) gegeben, und die Suspension wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die unlöslichen Bestandteile wurden abfiltriert, und vom Filtrat wurde das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in EtOAc (300 ml) gelöst, mit Wasser (2 × 150 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen und getrocknet und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wodurch man die Titelverbindung als einen weißen Feststoff erhielt (27,54 g, 96%). NMR 7,70 (d, 2H), 8,01 (d, 2H); m/z 286.

Methode 59

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(fluorsulfonyl)anilino]pyrimidin

[0234] Caesiumcarbonat (2,3 g, 7,2 mmol) wurde unter Stickstoff zu einer entgasten Lösung von 2-Amino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidin (Methode 26; 756 mg, 4 mmol), 4-Iodsulfonylfluorid (Methode 58; 1,50 g, 5,2 mmol), Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (92 mg, 0,18 mmol) und 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (124 mg, 0,18 mmol) in Dioxan (36 ml) gegeben. Die Mischung wurde 18 Stunden lang auf

80°C erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die Mischung wurde in Wasser (50 ml) gegossen und mit DCM (2 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen und getrocknet, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde zunächst an Kieselgel vorabsorbiert und dann unter Verwendung von DCM/2%iger methanolischer Ammoniaklösung (100:0 mit zunehmender Polarität auf 97:3) als Laufmittel an Kieselgel säulenchromatographisch aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff erhielt (984 mg, 71%). NMR 2,38 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,13 (s, 2H), 8,47 (d, 1H), 10,32 (s, 1H); m/z 348.

Methode 60

4-[1-(2-Methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-N-(4-fluorsulfonylanilino)pyrimidin

[0235] Die Titelverbindung wurde aus Methode 28 nach einer Vorschrift analog Methode 59 synthetisiert, wobei allerdings der Ansatz vor der wässrigen Aufarbeitung eingedampft wurde und mit EtOAc extrahiert wurde. Das Rohprodukt wurde unter Verwendung von DCM/MeOH (98:2 mit zunehmender Polarität auf 96:4) als Laufmittel säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. NMR: (CDCl₃) 2,52 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,61 (t, 2H), 4,68 (t, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,41 (d, 1H); m/z 392.

Methode 61

2-Amino-5-brom-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidin

[0236] Die Titelverbindung wurde aus Methode 26 nach einer Vorschrift analog Methode 145 synthetisiert, wobei allerdings der Ansatz 1,5 Stunden lang auf 60°C erhitzt, mit Wasser verdünnt und mit einer wässrigen 2M Natriumhydroxidlösung basisch gestellt wurde. Der so erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und in einem Vakuumofen bei 60°C getrocknet. NMR: 2,38 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 6,84 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,38 (s, 1H); m/z 269.

Methode 62

N-(2-Methoxyethyl-N-methyl)-4-iodbenzolsulfonamid

[0237] Natriumhydrid (144 mg, 3,6 mmol) wurde portionsweise zu einer Lösung von N-(2-Methoxyethyl)-4-iodbenzolsulfonamid (Methode 40, 1 g, 3 mmol) in THF (10 ml) gegeben, und die Mischung wurde 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Iodmethan (230 µl, 3,6 mmol) wurde zugesetzt, und der Ansatz wurde 18 Stunden lang gerührt. Es wurde vorsichtig mit Wasser (30 ml) versetzt, und die Mischung wurde mit Ether (40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen und getrocknet und die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Isohexan/EtOAc (100:0 mit zunehmender Polarität auf 10:1) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als ein klares Öl erhielt (730 mg, 69%). NMR 2,78 (s, 3H), 3,16 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,45 (t, 3H), 7,42 (d, 2H), 7,80 (d, 2H); m/z 356.

Methoden 63–74

[0238] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der von Methode 62 dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
63	N-(3-Morpholino-propyl)-N-methyl-4-iodbenzolsulfonamid	1,77 (m, 2H), 2,41 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,11 (t, 2H), 3,69 (m, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,87 (d, 2H)	425	Meth. 66
64	N-(tert.-Butyl)-N-methyl-4-iodbenzolsulfonamid	(CDCl ₃): 1,35 (s, 9H), 2,96 (s, 3H), 7,53 (d, 2H), 7,83 (d, 2H)	n/a	Meth. 52

Methode 65

4-Mesylobrombenzol

[0239] m-Chlorperoxybenzoesäure (40 g, 23 mmol) wurde in Portionen von 10 g zu einer Lösung von 4-Bromthioanisol (22,3 g, 11 mmol) in DCM (250 ml) gegeben. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der so erhaltene Feststoff aus EtOH (ungefähr 180 ml) umkristallisiert, wodurch man die Titelverbindung als farblose Kristalle erhielt (11,7 g, 45%). Schmp. 103-106°C.

Methode 66

N-(3-Morpholinopropyl)-4-iodbenzolsulfonamid

[0240] 4-Iodphenylsulfonylchlorid (3,03 g, 10 mmol) in DCM (30 ml) wurde im Verlauf von 15 Minuten zu einer in einem Eisbad gekühlten Lösung von 4-(3-Aminopropyl)morpholin (1,75 ml, 12 mmol) und Triethylamin (1,7 ml, 12 mmol) in DCM (50 ml) getropft. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 15 Minuten lang gerührt. Wasser (50 ml) wurde zugegeben, und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser (50 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Chemelut-Säule 1010) und eingedampft, wodurch man die Titelverbindung als einen beigefarbenen Feststoff erhielt (4,10 g, 100%). NMR 1,70 (m, 2H), 2,43 (m, 6H), 3,14 (t, 2H), 3,71 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,85 (d, 2H); m/z 411.

Methode 67

1-[3-(N,N-Dimethylamino)propylthio]-4-brombenzol

[0241] 3-(Dimethylamino)propylchlorid-hydrochlorid (3,48 g, 22 mmol) wurde portionsweise zu einer Suspension von 4-Bromthiophenol (3,78 g, 20 mmol) und Kaliumcarbonat (5,52 g, 40 mmol) in DMF (40 ml) gegeben, und die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten lang auf 60°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, in Wasser (100 ml) gegossen und mit EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung (3 × 100 ml) gewaschen, getrocknet (Chemelut-Säule 1010) und eingedampft, wodurch man die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhielt (5,25 g, 96%). NMR 1,76 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,35 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,38 (d, 2H); m/z 276.

Methode 68

1-(3,3,3-Trifluorpropylthio)-4-brombenzol

[0242] 3-Brom-1,1,1-trifluorpropan (640 µl, 6 mmol) wurde zu einer Mischung von 4-Bromthiophenol (945 mg, 5 mmol) und Kaliumcarbonat (760 mg, 5,5 mmol) in DMF (5 ml) gegeben, und die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang auf 40°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, in Wasser (50 ml) gegossen und mit EtOAc (2 × 30 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung (3 × 30

ml) gewaschen, getrocknet (Chemelut-Säule 1010) und eingedampft, wodurch man die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhielt (1,36 g, 95%). NMR (2,56 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,51 (d, 2H); m/z 285 (M⁺).

Methode 69

1-(1-Butylthio)-4-brombenzol

[0243] Die Titelverbindung wurde nach einer Vorschrift analog Methode 68 dargestellt. NMR 0,85 (t, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 2,96 (t, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,46 (d, 2H); m/z 244 (M⁺).

Methode 70

1-[3-(N,N-Dimethylamino)propylsulfonyl]-4-brombenzol

[0244] Oxone (14 g, 23 mmol) wurde zu einer Lösung von 1-[3-(N,N-Dimethylamino)propylthio]-4-brombenzol (Methode 67; 5,24 g, 19,1 mmol) in MeOH (150 ml) und Wasser (30 ml) gegeben, und die Mischung wurde 90 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf eine Isolute SCX-2-Säule gegeben und mit MeOH (6 × 40 ml) gewaschen, und das Produkt wurde mit 2%iger methanolischer Ammoniaklösung (10 × 40 ml) eluiert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von DCM/2%iger methanolischer Ammoniaklösung (100:0 mit zunehmender Polarität auf 94:6) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhielt (4,68 g, 80%). NMR 1,62 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 2,19 (t, 2H), 3,32 (m, 2H), 7,81 (m, 4H); m/z 306.

Methode 71

1-(3,3,3-Trifluorpropylsulfonyl)-4-brombenzol

[0245] Oxone (3,7 g, 6 mmol) wurde zu einer Lösung von 1-(3,3,3-Trifluorpropylthio)-4-brombenzol (Methode 68; 1,36 g, 4,75 mmol) in MeOH (25 ml) und Wasser (5 ml) gegeben, und die Mischung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das MeOH wurde abgedampft, Wasser (20 ml) wurde zugegeben und die Mischung wurde mit DCM extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet (Chemelut-Säule CE1005) und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wodurch man die Titelverbindung als einen weißen Feststoff erhielt (1,43 g, 95%). NMR 2,62 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 7,86 (s, 4H); m/z 316 (M⁺).

Methode 72

1-(1-Butylsulfonyl)-4-brombenzol

[0246] Die Titelverbindung wurde aus Methode 69 nach einer Vorschrift analog Methode 71 dargestellt. NMR: 0,80 (t, 3H), 1,31 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 3,29 (t, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,86 (d, 2H); m/z 276 (M⁺).

Methode 73

Methansulfonsäure-3-methoxy-1-propylester

[0247] Methansulfonylchlorid (1,75 ml, 22 mmol) wurde zu einer in einem Eisbad gekühlten Lösung von 3-Methoxy-1-propanol (1,81 g, 20 mmol) und Triethylamin (3,35 ml, 24 mmol) in DCM (40 ml) gegeben, und die Mischung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. DCM (25 ml) und Wasser (50 ml) wurden zugeetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM (25 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser (50 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Chemelut-Säule CE1010) und eingedampft, wodurch man die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhielt (3,25 g, 97%). NMR 2,00 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 4,38 (t, 2H).

Methode 74

1-(3-Methoxypropylsulfonyl)-4-brombenzol

[0248] Kaliumcarbonat (2,8 g, 20 mmol) wurde zu einer Lösung von Methansulfonsäure-3-methoxypropan-1-ylester (Methode 73; 3,25 g, 19,3 mmol) und 4-Bromthiophenol (3,48 g, 18,4 mmol) in DMF (30 ml) gegeben, und die Mischung wurde 4 Stunden lang auf 40°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur

abkühlen gelassen, in Wasser (100 ml) gegossen und mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (50 ml) und Kochsalzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und getrocknet (Chemelut-Säule CE1010), und die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft. Der Rückstand wurde in MeOH (150 ml) und Wasser (30 ml) gelöst, und Oxone (13,4 g, 21,6 mmol) wurde portionsweise zugesetzt. Die Mischung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das MeOH wurde abgedampft, Wasser (50 ml) wurde zugegeben und die Lösung wurde mit DCM (3 × 50 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Chemelut-Säule CE1010) und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Isohexan:EtOAc (100:0 mit zunehmender Polarität auf 90:10) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als ein farbloses Öl erhielt (3,32 g, 62%). NMR 1,95 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,78 (d, 2H).

Methode 75

3-Hydroxyisoxazol

[0249] Hydroxyamin-hydrochlorid (35 g, 0,5 mol) wurde zu einer Lösung von Natriumhydroxid (58 g, 1,45 mol) in Wasser (580 ml) gegeben. Es wurde mit MeOH (600 ml) und dann portionsweise mit Propionsäureethylester (38 ml, 0,37 mol) versetzt, und die so erhaltene Lösung wurde anschließend 6 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 angesäuert und anschließend mit Natriumchlorid gesättigt. Die Lösung wurde mit DCM (8 × 500 ml) extrahiert, die Extrakte wurden vereinigt und getrocknet und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der feste Rückstand wurde mit heißem Isohexan (3 × 300 ml) gewaschen, die letztendlich erhaltene Suspension wurde abkühlen gelassen und der so erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet, wodurch man die Titelverbindung als einen weißen kristallinen Feststoff erhielt (11,16 g, 35%). NMR 6,04 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 11,16 (s, 1H); m/z 85 (M⁺).

Methode 76

3-Oxo-2,3-dihydro-isothiazol

[0250] Glycinamid-HCl (1 mol) wurde in DMF (500 ml) suspendiert und im Verlauf von 1,5 Stunden tropfenweise mit SO₂Cl₂ (300 ml) versetzt, wobei durch Kühlen sichergestellt wurde, daß die Reaktionstemperatur zwischen 5–10°C blieb. Der Ansatz wurde 6 Stunden lang bei 10–15°C gerührt und dann vorsichtig mit Wasser (500 ml) versetzt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat mit Ether (2 l) extrahiert. Die etherische Lösung wurde mit Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen und im Vakuum eingedampft, was einen gelben Feststoff (132 g)-A lieferte. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2 × 600 ml) extrahiert. Die DCM-Portionen wurden vereinigt und mit Ether und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und im Vakuum eingedampft, was einen cremefarbenen Feststoff (18 g)-B lieferte. A & B wurden vereinigt, in Ether gelöst, getrocknet und mit Aktivkohle versetzt. Die Lösung wurde filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum zu einem hellgelben Feststoff (104,3 g) eingedampft. Dieser Feststoff wurde mit Isohexan verrieben, wodurch man die Titelverbindung (91,3 g, 90%) erhielt. Schmp.: 102–5 °C.

Methode 77

Ethinylcarbamoyl

[0251] Flüssiges Ammoniak (300 ml) wurde im Verlauf von 2 Stunden mit Propionsäuremethylester (52,4 g, 0,62 mol) versetzt, wobei die Temperatur auf –70°C gehalten wurde. Das Ammoniak wurde abgedampft und die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingedampft, wodurch man die Titelverbindung (43 g) erhielt, die ohne weitere Aufreinigung verwendet wurde. Schmp. 54–55°C.

Methode 78

3-Oxo-2,3-dihydro-1,2,5-thiadiazol

[0252] Eine gerührte, in einem Eisbad gekühlte Lösung von Ethinylcarbamoyl (Methode 77; 43 g, 0,62 mol) in Wasser (310 ml) wurde in einer Portion mit Ammoniumthiosulfat (92,35 g, 0,62 mol) versetzt. Der Ansatz wurde über 5 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde schnell im Verlauf von 10 Minuten mit einer Lösung von Iod (79,2 g, 0,31 mol) in MeOH (1 l) versetzt, wodurch man eine

dunkle Lösung erhielt. Ammoniumthiosulfat wurde zugegeben, bis man eine gelbe Lösung erhielt. Das Lösungsmittel wurde auf ungefähr 400 ml abgedampft und es wurde mit Ether (3 × 300 ml) extrahiert. Die etherische Lösung wurde mit Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Phasentrennpapier gegeben und im Vakuum eingedampft, wodurch man die Titelverbindung als einen hellorangefarbenen Feststoff erhielt (32,8 g, 52%). Schmp.: 70–71°C.

Methode 79

3-(2-(tert.-Butoxycarbonylamino)ethoxy]isoxazol

[0253] Diisopropylazodicarboxylat (1,1 ml, 5,5 mmol) wurde tropfenweise zu einer Lösung von 2-(tert.-Butoxycarbonylamino)ethanol (850 µl, 5,5 mmol), 3-Hydroxyisoxazol (Methode 75; 425 mg, 5 mmol) und Triphenylphosphin (1,44 g, 5,5 mmol) in THF (20 ml) gegeben, und die Mischung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Isohexan:EtOAc (100:0 mit zunehmender Polarität auf 4:1) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als einen weißen Feststoff erhielt (506 mg, 44%). NMR 1,43 (s, 9H), 3,56 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 8,16 (s, 1H); m/z 229.

Methoden 80–84

[0254] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog Methode 79 unter Verwendung des entsprechenden Amins und Heterocyclus als Ausgangsmaterialien dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
80	3-[2-(tert.-Butoxycarbonylamino)-ethoxy]isothiazol	1,38 (s, 9H), 3,30 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,93 (m, 1H), 8,81 (d, 1H)	245	Meth. 76

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
81	3-[2-(tert.-Butoxycarbonylamino)ethoxy]-1,2,5-thiadiazol	1,38 (s, 9H), 3,31 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 6,96 (m, 1H), 8,35 (s, 1H)	246	Meth. 78
82	3-[3-(tert.-Butoxycarbonylamino)propoxy]isoxazol	1,36 (s, 9H), 1,80 (m, 2H), 3,04 (q, 2H), 4,17 (t, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 8,61 (s, 1H)	243	Meth. 75
83	3-[3-(tert.-Butoxycarbonylamino)propoxy]isothiazol	1,36 (s, 9H), 1,80 (m, 2H), 3,04 (q, 2H), 4,17 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,80 (m, 1H), 8,82 (d, 1H)	259	Meth. 76
84	3-[3-(tert.-Butoxycarbonylamino)propoxy]-1,2,5-thiadiazol	1,36 (s, 9H), 1,80 (m, 2H), 3,04 (q, 2H), 4,17 (t, 2H), 6,80 (m, 1H), 8,36 (s, 1H)	260	Meth. 78

Methode 85

3-(2-Aminoethoxy)isoxazol-hydrochlorid

[0255] 4M Chlorwasserstoff in Dioxan (10 ml) wurde zu einer Lösung von 3-[2-(tert.-Butoxycarbonylamino)ethoxy]isoxazol (Methode 79; 500 mg, 2,2 mmol) in Dioxan (10 ml) gegeben, und die Mischung wurde 3 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Der so erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet, wodurch man die Titelverbindung als einen weißen Feststoff erhielt (298 mg, 83%). NMR 3,20 (m, 2H), 4,39 (t, 2H), 6,13 (s, 1H), 8,30 (s, 3H), 8,69 (s, 1H); m/z 129.

Methoden 86–90

[0256] Die folgenden Verbindungen wurden nach einer Vorschrift analog der von Methode 85 dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/z	AM
86	3-(2-Aminoethoxy)-isothiazolhydrochlorid	3,19 (m, 2H), 4,46 (t, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 8,40 (s, 3H), 8,87 (d, 1H)	145	Meth. 80
87	3-(2-Aminoethoxy)-1,2,5-thiadiazolhydrochlorid	3,20 (m, 2H), 4,58 (t, 2H), 8,36 (m, 4H)	146	Meth. 81
88	3-(3-Aminopropoxy)isoxazolhydrochlorid	2,02 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 6,29 (s, 1H), 8,20 (s, 3H), 8,61 (s, 1H)	143	Meth. 82
89	3-(3-Aminopropoxy)isothiazolhydrochlorid	2,02 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 4,36 (t, 2H), 6,78 (d, 1H), 8,10 (s, 3H), 8,81 (d, 1H)	159	Meth. 83
90	3-(3-Aminopropoxy)-1,2,5-thiadiazolhydrochlorid	2,02 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 4,43 (t, 2H), 8,10 (s, 3H), 8,39 (s, 1H)	160	Meth. 84

Methoden 91-94

[0257] Die folgenden Verbindungen wurden nach der in JOC 1987, 2714-2716 beschriebenen Vorschrift dargestellt.

Methode	Verbindung
91	5-Methyl-4-(methylamino)isoxazolhydrochlorid

92	5-Acetyl-2-(trifluormethyl)imidazol
93	5-Acetyl-2-(methoxymethyl)imidazol
94	N-(5-Methyl-4-isoxazolyl)-2,2,2-trifluoracetamid

Methoden 95-109

[0258] Die folgenden Verbindungen wurden unter Anwendung von Vorschriften analog den in JOC 1987, 2714-2716 beschriebenen dargestellt.

Bsp.	Verbindung	NMR	m/ z	AM
95	5-Methyl-4-(N-methyl-N-propionylamino)isoxazol	1,09 (t, 3H), 2,08 (q, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 8,16 (s, 1H)	16 9	Meth. 91
96	1-Methyl-2-ethyl-5-acetylimidazol	1,36 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,72 (q, 2H), 3,82 (s, 3H), 7,72 (s, 1H)	15 3	Meth. 95
97	5-Methyl-4-(N-methyl-N-isobutyrylamino)isoxazol	1,03 (d, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 8,20 (s, 1H)	18 3	Meth. 91
98	1-Methyl-2-isopropyl-5-acetylimidazol	1,36 (d, 6H), 2,42 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 7,75 (s, 1H)	16 7	Meth. 97
99	4-(Isopropylamino)-5-methylisoxazol	CDCl ₃ 1,12 (d, 6H), 2,30 (s, 3H), 3,21 (1H, Septett), 8,01 (s, 1H)	14 1	4-Amino-5-methylisoxazol
100	5-Methyl-4-(N-isopropylacetamido)isoxazol	CDCl ₃ 1,02 (brs, 6H), 1,80 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 4,99 (1H, Septett), 8,09 (s,	18 3	Meth. 99

Bsp.	Verbindung	NMR	m/ z	AM
		1H)		
101	5-Acetyl-1-isopropyl-2-methylimidazol	1,40 (d, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 5,08 (brm, 1H), 7,81 (s, 1H)	16 7	Meth. 100
102	3,5-Dimethyl-4-aminoisoxazol	2,04 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,78 (s, 2H)	11 2	
103	N-(2,2,2-Trifluorethyl)-5-methyl-4-aminoisoxazol	(CDCl ₃) 2,32 (s, 3H), 2,80 (s, 1H), 3,52 (q, 2H), 8,06 (s, 1H)	18 1	Meth. 94
104	3,5-Dimethyl-4-formamidoisoxazol	2,08 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 8,10 (s, 1H), 9,50 (s, 1H)	14 0	Meth. 102
105	3,5-Dimethyl-4-methylamidoisoxazol	2,08 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,60 (d, 3H), 3,84 (s, 1H)	n/ a	Meth. 104
106	3,5-Dimethyl-4-(N-methylacetamido)isoxazol	1,75 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,00 (s, 3H)	16 8	Meth. 105
107	1,2,4-Trimethyl-5-acetylimidazol	2,26 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 3,65 (s, 3H)	15 2	Meth. 106
108	N-(2,2,2-Trifluorethyl)-N-(5-methyl-4-isoxazolyl)acetamid	1,82 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 4,36 (q, 2H), 8,62 (s, 1H)	22 3	Meth. 103
109	1-(2,2,2-Trifluorethyl)-2-methyl-5-acetylimidazol	2,38 (s, 6H), 5,31 (q, 2H), 7,96 (s, 1H)	20 7	Meth. 108

Methode 110

N-Methyl-4-aminobenzolsulfonamid

[0259] 4-Aminobenzolsulfonylfluoride (200 mg, 1,14 mmol) wurde in einer Lösung von Methylamin in EtOH (3 ml, Überschuß) gelöst und 45 Minuten lang auf 80°C erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und azeotrop mit Ether abdestilliert, wodurch man die Titelverbindung als einen Feststoff erhielt (160 mg, 75%). NMR: 2,12 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,59 (d, 2H), 7,37 (d, 2H); m/z 187.

Methode 111

2-Amino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-5-chlorpyrimidin

[0260] 2-Amino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidin (Methode 26; 378 mg, 2 mmol) und N-Chlorsuccinimid (267 mg, 2 mmol) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in Eisessig (7 ml) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden lang auf 65°C erhitzt, worauf weiteres N-Chlorsuccinimid (89 mg, 0,66 mmol) zugesetzt und der Ansatz noch 2 Stunden lang auf 65°C erhitzt wurde. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft und der Rückstand wurde in Wasser (10 ml) gelöst. Die Lösung wurde durch Zugabe einer 40%igen Natronlauge auf einen pH-Wert von 11–12 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und im Vakuum bei 60°C getrocknet, wodurch man die Titelverbindung als einen gelben Feststoff erhielt (344 mg, 77%). NMR 2,35 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,83 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,27 (s, 1H); m/z 224.

Beispiel 166

[0261] Im folgenden werden repräsentative pharmazeutische Dosierungsformen, die die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in-vivo hydrolysierbaren Ester davon enthalten (im folgenden Verbindung X) zur therapeutischen oder prophylaktischen Anwendung beim Menschen erläutert:

(a): Tablette I	mg/Tablette
Verbindung X	100
Lactose Ph.Eur	182,75
Croscarmellose-Natrium	12,0
Maisstärkepaste (5%ige Paste w/v)	2,25
Magnesiumstearat	3,0

(b): Tablette II	mg/Tablette
Verbindung X	50
Lactose Ph.Eur.	223,75
Croscarmellose-Natrium	6,0
Maisstärke	15,0
Polyvinylpyrrolidon (5%ige Paste w/v)	2,25
Magnesiumstearat	3,0

(c): Tablette III	mg/Tablette
Verbindung X	1,0
Lactose Ph.Eur	93,25
Croscarmellose-Natrium	4,0
Maisstärkepaste (5%ige Paste w/v)	0,75
Magnesiumstearat	1,0

(d): Kapsel	mg/Kapsel
Verbindung X	10
Lactose Ph.Eur	488,5
Magnesiumstearat	1,5

(e): Injektionslösung I	(50 mg/ml)
Verbindung X	5,0% w/v
1 M Natronlauge	15,0% w/v
0,1 M Salzsäure	(zum Einstellen des pH-Wertes auf 7,6)
Polyethylenglykol 400	4,5% w/v
Wasser für Injektionszwecke	ad 100%

(f): Injektionslösung II	10 mg/ml
Verbindung X	1,0% w/v
Natriumphosphat BP	3,6% w/v
0,1 M Natronlauge	15,0% w/v
Wasser für Injektionszwecke	ad 100%

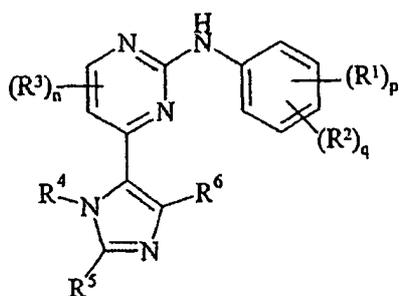
(g): Injektionslösung III	(1 mg/ml, gepuffert auf pH 6)
Verbindung X	0,1% w/v
Natriumphosphat BP	2,26% w/v
Citronensäure	0,38% w/v
Polyethylenglykol 400	3,5% w/v
Wasser für Injektions- zwecke	ad 100%

Anmerkung

[0262] Die obigen Formulierungen lassen sich durch im Stand der pharmazeutischen Technik gut bekannte Vorschriften erhalten. Die Tabletten (a) – (c) können auf herkömmliche Weise magensaftresistent beschichtet werden, beispielsweise durch einen Überzug aus Celluloseacetatphthalat.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I):



(I)

in welcher:

R¹ für Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₂₋₆-Alkenyl oder C₂₋₆-Alkinyl steht;

p für 0–4 steht; wobei die Werte von R¹ gleich oder verschieden sein können;

R² für Sulfamoyl oder eine Gruppe R^a-R^b- steht;

q für 0–2 steht; wobei die Werte von R² gleich oder verschieden sein können; und wobei

p + q = 0–5;

R³ für Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C₁₋₃-Alkyl, C₂₋₃-Alkenyl, C₂₋₃-Alkinyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkanoyl, N-(C₁₋₃-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₃-Alkyl)₂amino, C₁₋₃-Alkanoylamino, N-(C₁₋₃-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₃-Alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₃-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, N-(C₁₋₃-Alkyl)sulfamoyl oder N,N-(C₁₋₃-Alkyl)₂sulfamoyl steht; wobei

R³ gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^c substituiert sein kann;

n für 0 bis 2 steht, wobei die Werte von R³ gleich oder verschieden sein können;

R⁴ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl oder eine über Kohlenstoff gebundene heterocyclische Gruppe steht; wobei R⁴ gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^d substituiert sein kann; und wobei, wenn die heterocyclische Gruppe eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch eine aus Rⁿ ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkanoyl, C₁₋₆-Alkanoyloxy, N-(C₁₋₆-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkanoylamino, N-(C₁₋₆-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, N-(C₁₋₆-Alkyl)sulfamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂sulfamoyl, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino, C₃₋₈-Cycloalkyl oder einer 4-7gliedrige gesättigten heterocyclischen Gruppe; wobei R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^e substituiert sein können; und wobei, wenn die 4-7gliedrige gesättigte heterocyclische Gruppe eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch eine aus R^f ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

R^a ausgewählt ist aus C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, Phenyl, einer heterocyclischen Gruppe, Phenyl-C₁₋₆-alkyl oder (heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl; wobei R^a gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^g substituiert sein kann; und wobei, wenn die heterocyclische Gruppe eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch eine aus R^h ausgewählte Gruppe substituiert sein kann.

R^b für -C(O)-, -N(R^m)C(O)-, -C(O)N(R^m)-, -S(O)_r-, -OC(O)N(R^m)SO₂-, -SO₂N(R^m)- oder -N(R^m)SO₂- steht; wobei R^m für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch einen oder mehrere Reste Rⁱ substituiertes C₁₋₆-Alkyl steht und r für 1–2 steht;

R^d, R^g und Rⁱ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkanoyl, C₁₋₆-Alkanoyloxy, N-(C₁₋₆-Alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkanoylamino, N-(C₁₋₆-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 0 bis 2 steht, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, N-(C₁₋₆-Alkyl)sulfamoyl, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂sulfamoyl, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, einer heterocyclischen Gruppe, Phenyl-C₁₋₆-alkyl-R^o-, (heterocyclische Gruppe)-C₁₋₆-alkyl-R^o-, Phenyl-R^o- oder (heterocyclische Gruppe)-R^o-; wobei R^d, R^g und Rⁱ unabhängig voneinander jeweils an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^j substituiert sein können; und wobei wenn die heterocyclische Gruppe eine -NH-Einheit enthält, der Stickstoff gegebenenfalls durch eine aus R^h ausgewählte Gruppe substituiert sein kann;

R^o für -O-, -N(R^p)-, C(O)-, -N(R^p)C(O)-, -C(O)N(R^p)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^p)- oder -N(R^p)SO₂- steht; wobei R^p für

Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht und s für 0–2 steht;

R^f, R^h, R^k und Rⁿ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkanoyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-(C₁₋₄-Alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₄-Alkyl)carbamoyl, Benzyl, Benzylloxycarbonyl, Benzoyl und Phenyl sulfonyl; wobei R^f, R^h, R^k und Rⁿ unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^l substituiert sein können; und

R^c, R^e, Rⁱ und R^j unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, Trifluormethyl, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Mercapto, Sulfamoyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Acetyl, Acetoxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Acetylamino, N-Methylcarbamoyl, N-Ethylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, N,N-Diethylcarbamoyl, N-Methyl-N-ethylcarbamoyl, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Mesyl, Ethylsulfonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, N-Methylsulfamoyl, N-Ethylsulfamoyl, N,N-Dimethylsulfamoyl, N,N-Diethylsulfamoyl oder N-Methyl-N-ethylsulfamoyl;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, wobei R¹ für Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkoxy steht, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester.

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, wobei p für 0–2 steht; wobei die Werte von R¹ gleich oder verschieden sein können, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester.

4. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1–3, wobei R² für Sulfamoyl oder eine Gruppe R^a-R^b steht, wobei

R^a ausgewählt ist aus C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl oder einer heterocyclischen Gruppe; wobei R^a gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^g substituiert sein kann; R^b für -C(O)-, -N(R^m)C(O)-, -C(O)N(R^m)-, -S(O)_r-, -OC(O)N(R^m)SO₂-, -SO₂N(R^m)- oder -N(R^m)SO₂- steht; wobei R^m für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht und r für 2 steht;

R^g ausgewählt ist aus Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, N,N-(C₁₋₆-Alkyl)₂amino, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_a, wobei a für 2 steht, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, einer heterocyclischen Gruppe, Phenyl-C₁₋₆-alkyl-R^o-, oder (heterocyclische Gruppe) -R^o-; wobei R^g gegebenenfalls an Kohlenstoff durch eine oder mehrere Reste R^l substituiert sein kann;

R^o für -O- steht; und

R^l ausgewählt ist aus Halogen, Hydroxy, Methyl oder Methoxy;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester.

5. Verbindungen der Formel (I), nach einem der Ansprüche 1–4, wobei q für 0 oder 1 steht, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester.

6. Verbindungen der Formel (I), nach einem der Ansprüche 1–5, wobei q für 1 steht und R² sich in der para-Stellung zum -NH- des Anilins der Formel (I) befindet, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester.

7. Verbindungen der Formel (I), nach einem der Ansprüche 1–6, wobei R³ für Halogen steht, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester.

8. Verbindungen der Formel (I), nach einem der Ansprüche 1–7, wobei n für 0 oder 1 steht, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester.

9. Verbindungen der Formel (I), nach einem der Ansprüche 1–8, wobei R⁴ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder C₂₋₆-Alkenyl steht, wobei R⁴ gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^d substituiert sein kann; wobei R^d ausgewählt ist aus Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkanoylamino, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino, Phenyl oder einer heterocyclischen Gruppe; und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester.

10. Verbindungen der Formel (I), nach einem der Ansprüche 1–9, wobei R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl; wobei R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls an Kohlenstoff durch einen oder mehrere Reste R^e substituiert sein können; wobei

R^e ausgewählt ist aus Halogen oder Methoxy;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester.

11. Verbindungen der Formel (I) (wie in Anspruch 1 gezeigt), wobei:

R¹ für Chlor, Amino, Methyl oder Methoxy steht;

p für 0–2 steht; wobei die Werte von R¹ gleich oder verschieden sein können;

R² für Sulfamoyl, N-(Tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Cyclopropylmethyl)sulfamoyl, N-(Fur-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Cyanomethyl)sulfamoyl, N-(Carbamoylmethyl)sulfamoyl, N-Methylsulfamoyl, N-(4-Fluorbenzyl)sulfamoyl, N-(Pyridin-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Pyridin-3-ylmethyl)sulfamoyl, N-(4-Methylthiazol-2-yl)sulfamoyl, N-(3-Methylisoxazol-5-ylmethyl)sulfamoyl, N-(Tetrahydropyran-2-ylmethyl)sulfamoyl, N-(2-Methylpyrazin-5-yl)sulfamoyl, N-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]sulfamoyl, N-(2-Hydroxyethyl)sulfamoyl, N-(2,2,2-Trifluorethyl)sulfamoyl, N-(2-Methoxyethyl)sulfamoyl, N-(2-Mesylyethyl)sulfamoyl, N-(2-Benzoyloxyethyl)sulfamoyl, N-(2,2-Dimethoxyethyl)sulfamoyl, N-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]-sulfamoyl, N-(2-Piperidin-1-ylethyl)sulfamoyl, N-[2-(Methoxymethoxy)ethyl]sulfamoyl, N-Ethylsulfamoyl, N-[2-(2-Methoxyethoxy)ethyl]sulfamoyl, N-{2-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]ethyl}sulfamoyl, N-(2-{2-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy}ethyl)sulfamoyl, N-(2-Pyridin-2-ylethyl)sulfamoyl, N-(2-Pyridin-4-ylethyl)sulfamoyl, N-(2-Isoxazol-3-yloxyethyl)sulfamoyl, N-(2-Isothiazol-3-yloxyethyl)sulfamoyl, N-(2-1,2,5-Thiadiazol-3-yl-oxyethyl)sulfamoyl, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl, N-[3-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)propyl]sulfamoyl, N-(3-Methoxypropyl)sulfamoyl, N-Propylsulfamoyl, N-(2,3-Dihydroxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Morpholinopropyl)sulfamoyl, N-[3-(N,N-Dimethylamino)propyl]sulfamoyl, N-(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfamoyl, N-(2,2-Dimethyl-3-hydroxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Hydroxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Ethoxypropyl)sulfamoyl, N-(2-Hydroxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Isopropoxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Isopropoxy-2-hydroxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Isoxazol-3-yloxypropyl)sulfamoyl, N-(3-Isothiazol-3-yloxypropyl)sulfamoyl, N-(3-1,2,5-Thiadiazol-3-yloxypropyl)sulfamoyl, N-(1,1-Dimethylpropyl)sulfamoyl, N-Methyl-N-(3-morpholinopropyl)sulfamoyl, N-Butylsulfamoyl, N-tert.-Butylsulfamoyl, N-(2-Hydroxybutyl)sulfamoyl, N-Methyl-N-tert.butylsulfamoyl, N-Pentylsulfamoyl, N-(5-Hydroxypentyl)sulfamoyl, N-(4,5-Dimethylloxazol-2-yl)sulfamoyl, N-(Cyclopropyl)sulfamoyl, N-(Cyclobutyl)sulfamoyl, N-(3-Trifluormethylphenyl)sulfamoyl, N-Allylsulfamoyl, N-(2-Propinyl)sulfamoyl, N-Methylcarbamoyl, Acetamido, Mesylamino oder Mesyl steht;

q für 0 oder 1 steht;

R³ für Brom oder Chlor steht;

n für 0 oder 1 steht;

R⁴ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, 3-Butenyl, Benzyl, 2-Phthalimidoethyl, 2-Aminoethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Acetamidoethyl, 2-Mesy laminoethyl oder 2,2,2-Trifluorethyl steht;

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl oder Methoxymethyl;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester.

12. Verbindungen der Formel (I), ausgewählt aus:

2-{4-[N-(Cyclopropylmethyl)sulfamoyl]anilino}-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidin;

4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino]pyrimidin;

4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino]pyrimidin;

4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-[N-(cyclopropylmethyl)sulfamoyl]anilino]pyrimidin;

4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyclopropylsulfamoyl)anilino]pyrimidin;

4-(1-Methyl-2-isopropylimidazol-5-yl)-2-[4-[N-(cyclopropylmethyl)sulfamoyl]anilino]pyrimidin;

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyclopropylsulfamoyl)anilino]pyrimidin;

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyclobutylsulfamoyl)anilino]pyrimidin;

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-[N-(2,2,2-trifluorethyl)sulfamoyl]anilino]pyrimidin und

4-(1-Isopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyclobutylsulfamoyl)anilino]pyrimidin;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in-vivo hydrolysierbaren Ester davon, nach einem der Ansprüche 1–12, zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

14. Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester nach einem der Ansprüche 1–12 zur Verwendung als Medikament.

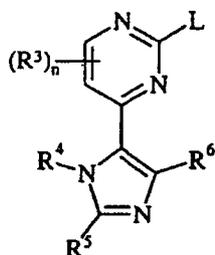
15. Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und in-vivo hydrolysierbare Ester nach einem der Ansprüche 1–12 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung beim Hervorrufen einer den Zellcyclus hemmenden (antizellproliferativen) Wirkung in einem warmblütigen Tier wie dem Menschen.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeu-

tisch annehmbares Salz oder einen in-vivo hydrolysierbaren Ester davon nach einem der Ansprüche 1–12 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger zur Verwendung bei Hervorrufen einer den Zellcyclus hemmenden (antizellproliferativen) Wirkung in einem warmblütigen Tier wie dem Menschen.

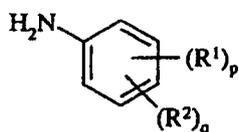
17. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in-vivo hydrolysierbaren Esters davon, bei dem man (wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , n , p und q , wenn nicht anders angegeben, wie in Anspruch 1 definiert sind):

Verfahren a) ein Pyrimidin der Formel (II):



(II)

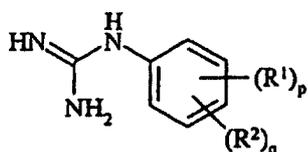
in welcher L für eine Abgangsgruppe steht; mit einem Anilin der Formel (III):



(III)

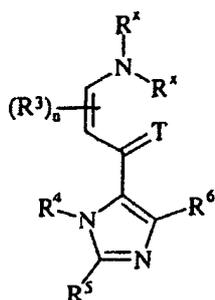
umsetzt oder

Verfahren b) eine Verbindung der Formel (IV):



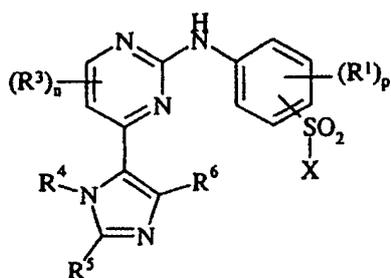
(IV)

mit einer Verbindung der Formel (V):



(V)

in welcher T für O oder S steht und die Reste R^x gleich oder verschieden sein können und aus C_{1-6} -Alkyl ausgewählt sind, umsetzt; oder Verfahren c) bei Verbindungen der Formel (I), in denen R^2 für Sulfamoyl oder Gruppe R^a-R^b - steht und R^b für $-NSO_2-$ steht, ein Pyrimidin der Formel (VI):



(VI)

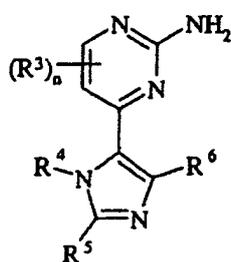
in welcher X für eine Abgangsgruppe steht; mit einem Amin der Formel (VII):



(VII)

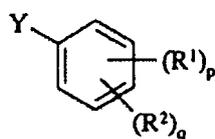
umsetzt oder

Verfahren d) bei Verbindungen der Formel (I) ein Pyrimidin der Formel (VIII)



(VIII)

mit einer Verbindung der Formel (IX)



(IX)

in welcher Y für eine Abgangsgruppe steht; umsetzt;
und anschließend gegebenenfalls:

- i) eine Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I) umwandelt;
- ii) gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen entfernt;
- iii) ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in-vivo hydrolysierbaren Ester bildet.

18. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in-vivo hydrolysierbaren Esters davon nach einem der Ansprüche 1–12 bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs.

19. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in-vivo hydrolysierbaren Esters davon nach einem der Ansprüche 1–12 bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von Leukämie und Brustkrebs, Lungenkrebs, Dickdarmkrebs, Mastdarmkrebs, Magenkrebs, Prostatakrebs, Blasenkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs und Eierstockkrebs.

20. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in-vivo hydrolysierbaren Esters davon nach einem der Ansprüche 1–12 bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von Leukämien, lymphoiden Malignitäten und festen Tumoren wie Karzinomen und Sarkomen in Geweben wie der Leber, der Niere, der Prostata und der Bauchspeicheldrüse.

21. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in-vivo hydrolysierbaren Esters davon nach einem der Ansprüche 1–12 bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung beim Verlangsamen des Wachstums von primären und rezidivierenden festen Tumoren, beispielsweise des Dickdarms, der Brust, der Prostata, der Lungen und der Haut.

22. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in-vivo hydrolysierbaren Esters davon nach einem der Ansprüche 1–12 bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Hemmung des Wachstums von primären und rezidivierenden festen Tumoren, beispielsweise bestimmten Tumoren des Dickdarms, der Brust, der Prostata, der Lungen, der Vulva und der Haut.

23. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in-vivo hydrolysierbaren Esters davon nach einem der Ansprüche 1–12 bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs (festen Tumoren und Leukämien), fibroproliferativen und differentiativen Erkrankungen, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, Kaposi-Sarkom, Hämangiom, akuten und chronischen Nephropathien, Atherom, Atherosklerose, arterieller Restenose, Autoimmunerkrankungen, akuten und chronischen Entzündungen, Knochenkrankheiten und Augenkrankheiten mit Proliferation der Netzhautgefäße.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen