



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 32 780 T2 2006.04.06

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 929 553 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 32 780.9

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP97/05369

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 911 163.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/014450

(86) PCT-Anmeldetag: 30.09.1997

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: 09.04.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 21.07.1999

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 16.03.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 06.04.2006

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/505 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

239996 02.10.1996 CH

(73) Patentinhaber:

Novartis AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Spott und Kollegen, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

BOLD, Guido, CH-5073 Gipf-Oberfrick, CH; FREI,  
Jörg, CH-4434 Höistien, CH; LANG, Marc, F-68200  
Mulhouse, FR; TRAXLER, Peter, CH-4124  
Schönenbuch, CH

(54) Bezeichnung: PYRIMIDERIVATE UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

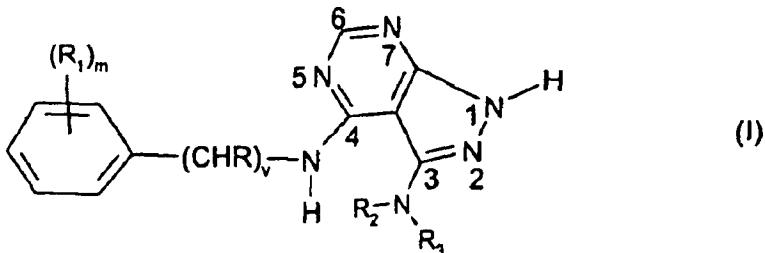
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet,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

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

## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung betrifft 4-Amino-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinderivate und Zwischenprodukte und Verfahren zur Herstellung hiervon und pharmazeutische Formulierungen, die solche Derivate umfassen.

**[0002]** Die Erfindung betrifft 4-Amino-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinderivate der Formel I

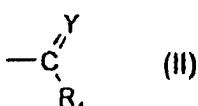


worin m für eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 3 steht,  
v für 0 oder 1 steht,

R für Wasserstoff oder Niederalkyl steht,

R<sub>1</sub> steht für Halogen, Cyano, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl, N,N-Diniederalkylcarbamoyl oder Niederalkyl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Cyano, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl oder durch N,N-Diniederalkylcarbamoyl, wobei es, wenn mehrere Phenylsubstituenten R<sub>1</sub> vorkommen, für diese Substituenten möglich ist, dass sie identisch oder voneinander unterschiedlich sind, und

- a) R<sub>2</sub> für Wasserstoff steht und R<sub>3</sub> steht für
- α) einen Rest der Formel II



worin Y für Sauerstoff oder Schwefel steht und

R<sub>4</sub> steht für

αα) einen Alkylrest, der unsubstituiert oder substituiert ist durch Amino, Niederalkanoylamino, Benzoylamino, Benzyloxycarbonylamino, Niederalkoxycarbonylamino, Phenylamino oder durch Benzylamino und einschließlich der Substituenten 4 bis 20 Kohlenstoffatome enthält,

αβ) Phenylamino, Benzylamino, Naphthylamino, Pyridylmethylamino oder Alkylamino mit 4 bis 11 Kohlenstoffatomen, oder

αγ) Phenyl oder monocyclisches Heterocycl, das über ein Kohlenstoffatom gebunden ist und 5 oder 6 Ringatome und 1 bis 4 Ringheteroatome aufweist, die ausgewählt sind aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel und alle Phenylreste, die im Rest R<sub>4</sub> vorhanden sind, unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste substituiert sind, ausgewählt aus Nitro, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl, Methylendioxy und Niederalkyl, wobei es, wenn mehrere Phenylsubstituenten vorkommen, für diese Substituenten möglich ist, dass sie identisch oder voneinander unterschiedlich sind,

β) Niederalkyl, das substituiert ist durch

βα) unsubstituiertes oder mit Niederalkyl substituiertes, monocyclisches Heterocycl mit 5 oder 6 Ringatomen und 1 bis 4 Ringheteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel,

ββ) Phenyl, das substituiert ist durch

i) Phenyl,

ii) unsubstituiertes oder mit Chlor substituiertes Phenoxy oder

iii) unsubstituiertes oder mit Niederalkyl substituiertes monocyclisches Heterocycl mit 5 bis 6 Ringatomen und 1 bis 4 Ringheteroatomen, die ausgewählt sind aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel,

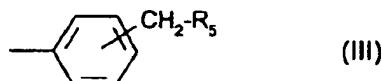
βγ) Naphthyl,

βδ) Cycloalkyl mit 3 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert oder durch Niederalkyl oder durch Niederalkoxy carbonyl substituiert ist, oder

βε) Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Benzyloxycarbonylamino, Niederalkoxycarbonylamino, Benzylamino, Phenylamino, Benzylamino, Ureido, N<sup>3</sup>-Phenylureido, N<sup>3</sup>-Nieder-

deralkylureido,  $N^3,N^3$ -Diniederalkylureido, Aminoniederalkanoylamino, (Niederalkoxycarbonylaminoniederalkanoyl)amino, (Benzoxycarbonylaminoniederalkanoyl)amino, Proylamino, ( $N$ -Niederalkoxycarbonylprolyl)amino,  $N^3$ -Niederalkylthioureido,  $N^3$ -Phenylthioureido, Cyano, Guanidino, Amidino, Toluolsulfonylamino, Niederalkansulfonylamino oder unsubstituiertes oder mit Niederalkyl substituiertes monocyclisches Heterocyclcarbonylamino mit 5 bis 6 Ringatomen und 1 bis 4 Ringheteroatomen, die ausgewählt sind aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel,

Reste, die in Abschnitt  $\beta\epsilon$ ) erwähnt sind, die einen Phenylrest enthalten, der unsubstituiert oder im Phenylrest substituiert ist durch Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino,  $N,N$ -Diniederalkylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl,  $N$ -Niederalkylcarbamoyl,  $N,N$ -Diniederalkylcarbamoyl oder durch Niederalkyl, oder  $\gamma$ ) einen Rest der Formel III



worin  $R_5$  steht für Carboxyniederalkanoylamino, Benzoxycarbonylamino, Ureido,  $N^3$ -Phenylureido,  $N^3$ -(Chlorphenyl)ureido,  $N^3$ -(Niederalkoxyphenyl)ureido,  $N^3$ -Niederalkylureido,  $N^3,N^3$ -Diniederalkylureido,  $N^3$ -Niederalkylthioureido, Aminoniederalkanoylamino, (Niederalkoxycarbonylaminoniederalkanoyl)amino, (Benzoxycarbonylaminoniederalkanoyl)amino, Proylamino, ( $N$ -Niederalkoxycarbonylprolyl)amino, Hydroxyniederalkanoylamino, Diniederalkylaminomethylenamino, Succinimido, Phthalimido, Guanidino oder Amidino,

$\delta$ ) unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes monocyclisches Heterocycl, das über ein Ringkohlenstoffatom gebunden ist und 5 oder 6 Ringatome und 1 bis 4 Ringheteroatome aufweist, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, oder

$\epsilon$ ) Niederalkansulfonyl oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Benzolsulfonyl oder  
b)  $R_2$  und  $R_3$  zusammen stehen für

Diniederalkylaminomethylenamino, 1,2-Ethylen, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, 3-(3-Aminopropionyl)-3-azapantan-1,5-diyl, 2-Aminobutan-1,4-diyl, 1-Aminomethylbutan-1,4-diyl, 1-Hydroxymethylbutan-1,4-diyl, 3-Hydroxypantan-1,5-diyl, 1-Hydroxyhexan-1,5-diyl, 3-(2-Aminoethyl)pentan-1,5-diyl, 3-Azapantan-1,5-diyl,  $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ , 3-Aza-2,4-dimethylpentan-1,5-diyl,  $(-\text{CH}_2-\text{CH}[\text{CH}_3]-\text{NH}-\text{CH}[\text{CH}_3]-\text{CH}_2)$ , 3-Amino-3-azapantan-1,5-diyl  $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}[\text{NH}_2]-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ , 1-Azapantan-1,5-diyl, 1-Aza-1-tolylaminocarbonylpantan-1,5-diyl, 1-Aza-1-(methylaminothiocarbonyl)pantan-1,5-diyl, 1-Aza-1-(tert-butylaminocarbonyl)pantan-1,5-diyl, 1-Aza-1-(cyclohexylaminocarbonyl)pantan-1,5-diyl, 3-Aza-1-hydroxyheptan-3,7-diyl, 3-Aza-1-cyanoheptan-3,7-diyl, 1-Amino-3-azaheptan-3,7-diyl, 3-(2-Aminoethyl)-3-azapantan-1,5-diyl  $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}[-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2]-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ , 1-Carbamoylbutan-1,4-diyl, 2-Formylaminopantan-1,4-diyl, 2-Azabutadien-1,4-diyl  $(-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-)$ , 2-Aza-3-hydroxymethylbutadien-1,4-diyl  $(-\text{CH}=\text{C}[\text{CH}_2\text{OH}]-\text{N}=\text{CH}-)$ , 2-Aza-1-hydroxy-1-(4-methoxyphenylamino)heptan-2,7-diyl  $\{(\text{CH}_2)_4-\text{N}[-\text{CH}(\text{OH})-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3]\}$ , 3-Oxapantan-1,5-diyl,  $N$ -Niederalkoxycarbonyl-3-azapantan-1,5-diyl,  $N$ -( $C_1-C_{12}$  Alkanoyl)-3-azapantan-1,5-diyl,  $N$ -Benzoyl-3-azapantan-1,5-diyl oder  $N$ -(Pyrid-2-ylcarbonyl)-3-aza-pantan-1,5-diyl, und Salze, Solvate und Tautomere hiervon.

**[0003]** Die vorher und später verwendeten allgemeinen Ausdrücke haben vorzugsweise innerhalb des Schutzmangangs der vorliegenden Erfindung die folgenden Bedeutungen:

Der Ausdruck "Nieder" steht für einen Rest mit bis zu und einschließlich maximal 7, speziell bis zu und einschließlich maximal 4 und vor allem 1 oder 2 Kohlenstoffatomen.

**[0004]** Wenn  $m$  für 0 steht, trägt der Phenylring keine  $R_1$  Substituenten. Vorzugsweise steht  $m$  für eine ganze Zahl von 0 bis zu und einschließlich 2. Wenn  $m$  für 1 steht, steht der  $R_1$  Substituent am Phenylring primär in der Position 4, das heißt in der para-Position oder speziell in der Position 3, das heißt in der meta-Position. Wenn  $m$  für 2 steht, befinden sich die zwei  $R_1$  Phenylsubstituenten vorzugsweise an den Positionen 3 und 4.

**[0005]** Wenn  $v$  für 0 steht, ist der  $(R_1)_m$  Phenylrest direkt an das Stickstoffatom an der Position 4 des 1H-Pyrazol[3,4-d]pyrimidinderivats gebunden.

**[0006]** Halogen  $R_1$  steht für Fluor, Brom, Iod oder vorzugsweise Chlor.

**[0007]** Niederalkoxy  $R_1$  steht beispielsweise für Methoxy.

**[0008]** Niederalkanoyloxy  $R_1$  steht beispielsweise für Acetoxy.

[0009] Niederalkoxycarbonyl R<sub>1</sub> steht beispielsweise für Methoxycarbonyl.

[0010] N-Niederalkylcarbamoyl R<sub>1</sub> steht beispielsweise für N-Methylcarbamoyl.

[0011] Mit Amino oder Cyano substituiertes Niederalkyl R<sub>1</sub> steht beispielsweise jeweils für -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>NH<sub>2</sub> oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-CN, worin x jeweils für 1 bis 4 steht.

[0012] Unsubstituiertes oder mit Niederalkyl substituiertes, monocyclisches Heterocycl mit 5 oder 6 Ringatomen und 1 bis 4 Ringheteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt sind, ist vorzugsweise über ein Ringkohlenstoffatom gebunden, beispielsweise Pyridyl, wie 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Niederalkylpyridyl, wie 2-Methylpyrid-6-yl, Niederalkylpyridiniumyl, wie N-Methylpyridinium-4-yl, Thienyl, wie 3-Thienyl, Thiazolyl, wie 2- oder 5-Thiazolyl, Pyrrolyl, wie 2-Pyrrolyl, N-Niederalkylpyrrolyl, wie N-Niederalkylpyrrol-2-yl, Imidazolyl, wie 2- oder 4-Imidazolyl, Furyl, wie 2- oder 3-Furyl, Tetrazolyl, wie 5-Tetrazolyl oder 2-Niederalkyltetrazolyl, wie Niederalkyltetrazol-5-yl.

[0013] Unsubstituiertes oder mit Niederalkyl substituiertes, monocyclisches Heterocyclcarbonylamino mit 5 oder 6 Ringatomen und 1 bis 4 Ringheteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt sind, enthält vorzugsweise einen der oben angegebenen Heterocyclreste und ist beispielsweise Furoylamino, wie speziell 2-Furoylamino.

[0014] Amidino ist ein Rest der Formel -C(=NH)NH<sub>2</sub>.

[0015] Guanidino steht für einen Rest der Formel -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>.

[0016] Ureido steht für einen Rest der Formel -NH-C(=O)-NH<sub>2</sub>.

[0017] N<sup>3</sup>-Niederalkylureido steht für einen Rest der Formel -NH-C(=O)-NH-Niederalkyl, vorzugsweise N<sup>3</sup>-Ethylureido.

[0018] N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-Diniederalkylureido steht für einen Rest der Formel -NH-C(=O)-N(Niederalkyl)<sub>2</sub>.

[0019] N<sup>3</sup>-Phenylureido steht für einen Rest der Formel -NH-C(=O)-NH-Phenyl.

[0020] N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-Diphenylureido steht für einen Rest der Formel -NH-C(=O)-N(Phenyl)<sub>2</sub>.

[0021] Thioureido steht für einen Rest der Formel -NH-C(=S)-NH<sub>2</sub>.

[0022] N<sup>3</sup>-Niederalkylthioureido steht für einen Rest der Formel -NH-C(=S)-NH-Niederalkyl, vorzugsweise N<sup>3</sup>-Methylthioureido.

[0023] N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-Diniederalkylthioureido steht für einen Rest der Formel -NH-C(=S)-N(Niederalkyl)<sub>2</sub>.

[0024] Niederalkoxycarbonylamino steht beispielsweise für Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, Isopropoxycarbonylamino oder 2-Methylpropoxycarbonylamino.

[0025] Morpholin-4-carbonyl wird auch als Morpholinocarbonyl bezeichnet.

[0026] 4-Niederalkylpiperazin-1-carbonyl ist vorzugsweise 4-Methylpiperazin-1-carbonyl.

[0027] Niederalkylsulfonylamino steht vorzugsweise für Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino oder Isopropylsulfonylamino.

[0028] Der Rest der Formel -N=C-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> wird als Diniederalkylaminomethylenamino bezeichnet. Entsprechende Reste, die anstelle des Diniederalkylaminorests Piperidino, 4-Niederalkylpiperazino oder Morpholino enthalten, werden als (Piperidino usw.)-Methylenaminoreste bezeichnet, beispielsweise Piperidinomethylenamino.

[0029] Niederalkanoylamino steht beispielsweise für Formylamino oder Acetylamino.

[0030] Da die Verbindungen der Formel I basische Eigenschaften aufweisen, sind Salze dieser Verbindungen

Säureadditionssalze mit organischen oder anorganischen Säuren, speziell die pharmazeutisch annehmbaren, nicht-toxischen Salze. Geeignete anorganische Säuren sind beispielsweise Kohlensäure (vorzugsweise in Form von Carbonaten oder Hydrogencarbonaten), Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure. Geeignete organische Säuren sind beispielsweise Carbon-, Phosphon-, Sulfon- oder Sulfaminsäuren, beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Octansäure, Decansäure, Dodecan-säure, Glycolsäure, Milchsäure, 2-Hydroxybuttersäure, Gluconsäure, Glucosemonocarbonsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Suberinsäure, Azelainsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Glucarsäure, Galactarsäure, Aminosäuren, wie Glutaminsäure, Asparaginsäure, N-Methylglycin, Acetylaminoessigsäure, N-Acetylasparagin oder N-Acetylcystin, Bernsteinsäure, Acetoessigsäure, Phosphoserin, 2- oder 3-Glycerophosphorsäure, Glucose-6-phosphorsäure, Glucose-1-phosphorsäure, Fructose-1,6-bisphosphorsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Methylmaleinsäure, Cyclohexancarbonsäure, Adamantan-carbonsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 1- oder 3-Hydroxynaphthyl-2-carbonsäure, 3,4,5-Trimethoxybenzoësäure, 2-Phenoxybenzoësäure, 2-Acetoxybenzoësäure, 4-Aminosalicylsäure, Phthalsäure, Phenylessigsäure, Mandelsäure, Zimtsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Glucuronsäure, Galacturonsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 2-Naphthalsulfonsäure, 1,5-Naphthalindisulfonsäure, 2-, 3- oder 4-Methylbenzolsulfonsäure, Methylschwefelsäure, Ethylschwefelsäure, Dodecylschwefelsäure, N-Cyclohexylsulfaminsäure, N-Methyl-, N-Ethyl- oder N-Propylsulfaminsäure oder andere organische Protonensäuren, wie Ascorbinsäure.

**[0031]** Zu Isolierungs- und Reinigungszwecken ist es auch möglich, pharmazeutisch ungeeignete Salze zu verwenden, beispielsweise Picrate oder Perchlorate. Es werden nur die pharmazeutisch annehmbaren (in den geeigneten Dosierungen) nicht-toxischen Salze therapeutisch verwendet und sind daher bevorzugt.

**[0032]** Unter bestimmten Bedingungen, wenn sie beispielsweise in bestimmten Lösemitteln gelöst sind, ist es für die Verbindungen der Formel I und für Zwischenprodukte, die zu ihrer Herstellung verwendet werden, welche einen Pyrazolrest enthalten, möglich, in einem gewissen Ausmaß in einer tautomeren Form vorzukommen, worin das Wasserstoffatom, das normalerweise am Stickstoffatom an der Position 1 vorkommt, anstelle dessen an einem anderen möglichen Stickstoffatom vorkommt, beispielsweise dem Stickstoff an der Position 2, 5 oder 7. Die Erfindung betrifft auch diese Tautomere.

**[0033]** Die Verbindungen der Formel I haben wertvolle pharmakologisch brauchbare Eigenschaften. Insbesondere zeigen sie spezifisch hemmende Aktivitäten, die von pharmakologischem Interesse sind. Sie sind speziell als Protein/Tyrosinkinaseinhibitoren und/oder (ferner) als Inhibitoren der Serin/Threonin-Proteinkinasen wirksam und sie zeigen beispielsweise eine starke Hemmung der Tyrosinkinaseaktivität des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) und der c-erbB2 Kinase. Diese Rezeptor-spezifischen Enzymaktivitäten spielen eine Schlüsselrolle bei der Signalübertragung bei einer großen Anzahl an Säugerzellen, einschließlich humaner Zellen, speziell Epithelzellen, Zellen des Immunsystems und Zellen des zentralen und peripheren Nervensystems. Beispielsweise ist in verschiedenen Zelltypen die durch EGF induzierte Aktivierung der Rezeptor-assoziierten Protein-Tyrosinkinase (EGF-R-PTK) eine Voraussetzung für die Zellteilung und so für die Proliferation der Zellpopulation. Die Verabreichung der für den EGF-Rezeptor spezifischen Tyrosinkinaseinhibitoren hemmt so die Proliferation der Zellen. Dasselbe trifft analog auf die anderen Proteinkinasen zu, die vorher und später erwähnt sind.

**[0034]** Die Hemmung der EGF-Rezeptor spezifischen Proteintyrosinkinase (EGF-R-PTK) kann mittels bekannter Verfahren gezeigt werden, beispielsweise mittels der rekombinanten, intrazellulären Domäne des EGF Rezeptors (EGF-R ICD, siehe beispielsweise E. McGlynn et al., Europ. J. Biochem. 207, 265–275 (1992)). Im Vergleich zu der Kontrolle ohne Inhibitor hemmen die Verbindungen der Formel I die Enzymaktivität um 50% ( $HK_{50}$ ), beispielsweise in einer Konzentration von 0,0005 bis 5 mM, speziell von 0,001 bis 0,1 mM.

**[0035]** Im mikromolaren Bereich zeigen die Verbindungen der Formel I beispielsweise eine Hemmung des Zellwachstums von EGF-abhängigen Zelllinien, beispielsweise der epidermoiden BALB/c Mauskeratinozytenzelllinie (siehe B. A. Weissmann und S. A. Aaronson, Cell 32, 599 (1983)) oder der A431 Zelllinie, die als brauchbare Standardquellen der EGF-abhängigen Epithelzellen bekannt sind (siehe G. Carpenter und J. Zendeigni, J. Anal. Biochem. 153, 279, 282 (1985)). In einem bekannten Testverfahren (siehe Meyer et al., Int. J. Cancer 43, 851 (1989)) wird die hemmende Aktivität der Verbindungen der Formel I kurz gesagt folgendermaßen bestimmt: BALB/MK Zellen (10 000 pro Mikrotiterplattenvertiefung) werden in Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen überführt. Die Testverbindungen werden (gelöst in DMSO) in einer Reihe an Konzentrationen (Verdünnungsreihe) so zugegeben, dass die Endkonzentration an DMSO nicht größer als 1% (V/V) ist. Nach der Zugabe werden die Platten für 3 Tage inkubiert, währenddessen die Kontrollkulturen ohne Testverbindung fähig sind, zumindest 3 Zellteilungszyklen durchzumachen. Das Wachstum der MK Zellen wird durch eine Me-

thiylenblaufärbung gemessen: Nach der Inkubation werden die Zellen mit Glutaraldehyd fixiert, mit Wasser gewaschen und mit 0,05% Methylenblau gefärbt. Nach dem Waschschnitt wird die Farbe mit 3% HCl eluiert und die optische Dichte pro Vertiefung der Mikrotiterplatte wird mittels eines Titertek Multiskan bei 665 nm gemessen. Die  $HK_{50}$  Werte werden durch ein Computer-unterstütztes System unter Verwendung der folgenden Formel bestimmt:

$$HK_{50} = [(OD_{Test} - OD_{Start}) / (OD_{Kontrolle} - OD_{Start})] \times 100$$

**[0036]** Der  $HK_{50}$  Wert wird in diesen Experimenten als die Konzentration der in Frage kommenden Testverbindung angegeben, die zu einer Zellzählung führt, die 50% niedriger ist, als die, welche unter Verwendung der Kontrolle ohne Inhibitor erhalten wird. Die Verbindungen der Formel I zeigen eine hemmende Aktivität im mikromolaren Bereich, beispielsweise eine  $HK_{50}$  von etwa 0,1 bis 10 mM, speziell von 0,4 bis 4 mM.

**[0037]** Die Verbindungen der Formel I zeigen eine Hemmung des Wachstums der Tumorzellen auch *in vivo*, wie dies beispielsweise durch den im folgenden beschriebenen Test gezeigt wird: Der Test basiert auf der Hemmung des Wachstums des humanen, epidermoiden Carzinoms A431 (ATCC Nr. CRL 1555, American Typ Culture Collection, Rockville, Maryland, USA, siehe J. B. Santon et al., Cancer Research 46, 4701–4705 (1986) und S. Ozawa et al., Int. J. Cancer 40, 706–710 (1987)), das in weibliche BALB/c Nacktmäuse transplantiert wird (Bomholtgard, Dänemark). Dieses Carzinom zeigt ein Wachstum, das mit dem Maß der Expression des EGF-Rezeptors korreliert. In dem Experiment werden Tumoren, die ein Volumen von etwa 1 cm<sup>3</sup> aufweisen und *in vivo* kultiviert wurden, operativ von den Versuchstieren unter sterilen Bedingungen entfernt. Die Tumoren werden zerkleinert und in 10 Volumina (G/V) Phosphatgepufferter Kochsalzlösung suspendiert. Die Suspension wird s.c. (0,2 ml pro Maus in Phosphatgepufferter Kochsalzlösung) in die linke Flanke der Tiere injiziert. Alternativ dazu können  $1 \times 10^6$  Zellen aus einer *in vitro* Kultur in 0,2 ml Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung injiziert werden. Die Behandlung mit den Testverbindungen der Formel I wird 5 oder 7 Tage nach der Transplantation gestartet, wenn die Tumoren einen Durchmesser von 4–5 mm aufweisen. Die in Frage kommende Testverbindung (in unterschiedlichen Dosen für unterschiedliche Tiergruppen) wird einmal am Tag für 15 aufeinanderfolgende Tage verabreicht. Die Tumogröße wird durch Messen des Durchmessers der Tumoren entlang von 3 Achsen bestimmt, die zueinander senkrecht sind. Die Tumorvolumina werden mittels der bekannten Formel  $p \times L \times D^2/6$  berechnet (siehe B. D. Evans et al., Brit. J. Cancer 45, 466–468 (1982)). Die Ergebnisse werden als Prozentsatz Behandlung/Kontrolle ( $T/C \times 100 = T/C\%$ ) angegeben. Bei einer Dosis von 3 bis 50 mg/kg Wirkstoff wird eine deutliche Hemmung des Tumorwachstums festgestellt, beispielsweise  $T/C$  Prozentwerte von weniger als 10, was eine starke Hemmung des Tumorwachstums anzeigt.

**[0038]** Zusätzlich oder anstelle der hemmenden EGF-Rezeptorproteintyrosinkinase hemmen die Verbindungen der Formel I auch andere Proteintyrosinkinasen, die bei der Signalübertragung beteiligt sind, welche durch trophische Faktoren vermittelt wird, beispielsweise abl Kinase, Kinasen aus der Familie der src Kinasen, speziell c-src Kinase ( $HK_{50}$  beispielsweise von 1 bis 10 mM) und c-erbB2kinase (HER-2), wie auch Serin/Threoninkinasen, beispielsweise Proteinkinase C, die alle eine Rolle bei der Wachstumsregulation und Transformation bei Säuerzellen, einschließlich Humanzellen, spielen.

**[0039]** Die Hemmung der c-erbB2 Tyrosinkinase (HER-2) kann beispielsweise analog zum Verfahren bestimmt werden, das für EGF-R-PTK verwendet wird (siehe C. House et al., Europ. J. Biochem. 140, 363–367 (1984)). Die c-erb-B2 Kinase kann isoliert werden und ihre Aktivität kann durch an sich bekannte Protokolle bestimmt werden, beispielsweise gemäß T. Akiyama et al., Science 232, 1644 (1986).

**[0040]** Die Verbindungen der Formel I, die die Tyrosinkinaseaktivität des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) oder auch die der anderen hierin erwähnten Proteintyrosinkinasen hemmen, sind daher beispielsweise zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren brauchbar. Sie sind zur Veranlassung der Tumorregression fähig und zur Prävention der Bildung von Tumormetastasen und des Wachstums von Mikrometastasen. Sie können speziell im Fall der epidermalen Hyperproliferation (Psoriasis), zur Behandlung einer Neoplasie mit Epithelcharakter, beispielsweise Brustcarzinomen und bei Leukämien verwendet werden. Zusätzlich können die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Tumorerkrankungen der Lungen, des Dünndarms und der Haut und zur Behandlung von Störungen des Immunsystems verwendet werden, falls mehrere oder speziell einzelne Proteintyrosinkinasen und/oder (ferner) Serin/Threoninproteinkinasen involviert sind, wobei die Verbindungen der Formel I auch zur Behandlung von Störungen des zentralen oder peripheren Nervensystems verwendet werden können, falls eine Signalübertragung durch mehrere oder speziell eine einzelne Proteintyrosinkinase und/oder (ferner) Serin/Threoninproteinkinase involviert ist.

**[0041]** Im allgemeinen betrifft die Erfindung auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Hem-

mung der erwähnten Proteinkinasen.

**[0042]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können sowohl alleine als auch in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen verwendet werden, beispielsweise zusammen mit Inhibitoren der Enzyme der Polyaminsynthese, Inhibitoren der Proteinkinase C, Inhibitoren anderer Tyrosinkinasen, Cytokinen, negativen Wachstumsregulatoren, beispielsweise TGF- $\beta$  oder IFN- $\beta$ , Aromataseinhibitoren, Antioestrogenen und/oder cytostatischen Mitteln.

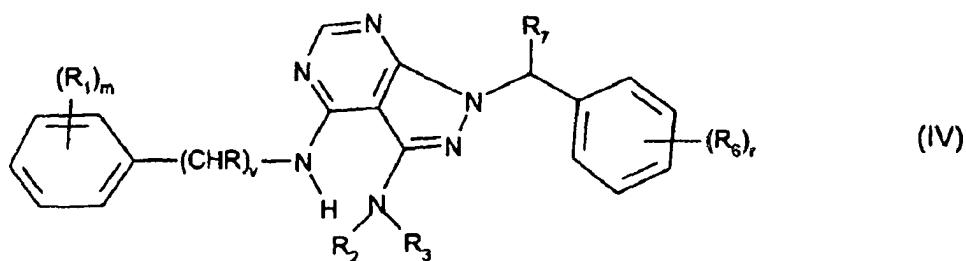
**[0043]** Im Fall der bevorzugten im folgenden erwähnten Gegenstände der Erfindung können die allgemeinen Definitionen durch spezifische Definitionen, die zu Beginn angegeben sind, ersetzt werden, wenn dies geeignet und erwünscht ist.

**[0044]** Am meisten bevorzugt sind die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen der Formel I und die pharmazeutisch annehmbaren Salze und Solvate hiervon.

**[0045]** Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze, Solvate und Tautomere können auf eine an sich bekannte Weise hergestellt werden.

**[0046]** Das erfindungsgemäße Herstellverfahren ist folgendes:

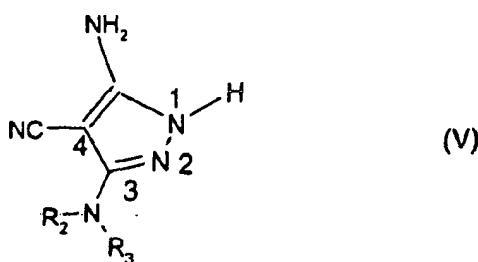
a) eine Verbindung der Formel IV



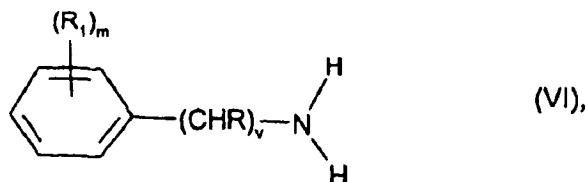
worin

$R_7$  für Wasserstoff oder Methyl steht,  $R_6$  für Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Nitro steht,  $r$  für eine ganze Zahl von 0 bis 2 steht und die anderen Substituenten und Symbole wie oben definiert sind, wird mit einer geeigneten Lewissäure behandelt, oder

b) eine Verbindung der Formel V

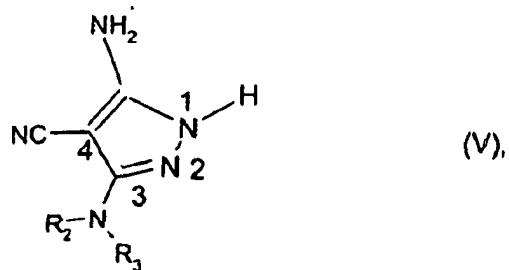


worin die Symbole wie oben definiert sind, wird mit einem Amin der Formel VI

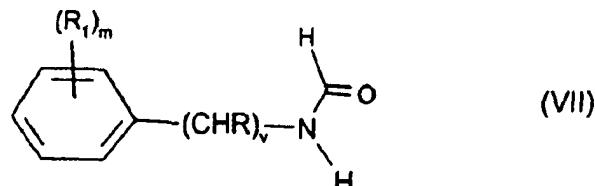


worin  $v$  für 1 steht und die anderen Symbole wie oben definiert sind, oder mit einem Salz hiervon in Gegenwart von Ameisensäure umgesetzt, oder

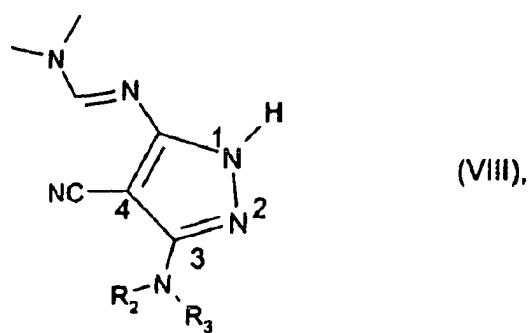
c) eine Verbindung der Formel V



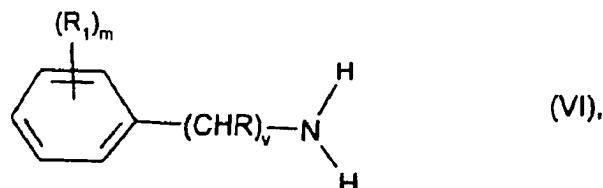
worin die Symbole wie oben definiert sind, wird mit einem Formamidderivat der Formel VII umgesetzt,



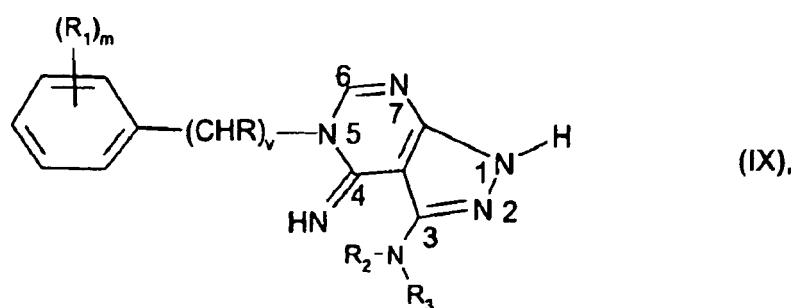
worin v für 1 steht und die anderen Symbole wie oben definiert sind, oder  
d) eine Verbindung der Formel VIII



worin die Symbole wie oben definiert sind, wird mit einem Amin der Formel VI umgesetzt



worin v für 0 oder 1 steht und die anderen Symbole wie oben definiert sind, oder mit einem Salz hiervon,  
oder  
e) eine Verbindung der Formel IX



worin v für 0 steht und die anderen Symbole wie oben definiert sind, wird den Bedingungen einer Dimrot-humlagerung unterzogen,

und erforderlichenfalls wird eine Verbindung der Formel I, die gemäß einem der Verfahren a) bis e) erhältlich ist, in ihr Salz umgewandelt oder ein entstehendes Salz einer Verbindung der Formel I wird in die freie Verbindung umgewandelt.

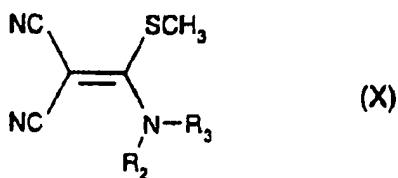
**[0047]** Weitere mögliche Wege zur Herstellung der Verbindungen der Formel I sind durch die Beispiele im Beispielteil erläutert und sind für den Fachmann durch die Verallgemeinerung der Beispiele und die Anwendung von Fachwissen naheliegend.

**[0048]** Das Verfahren zur Ausführung dieser Verfahrensvarianten und die Herstellung der Ausgangsmaterialien sind im folgenden im Detail weiter beschrieben:

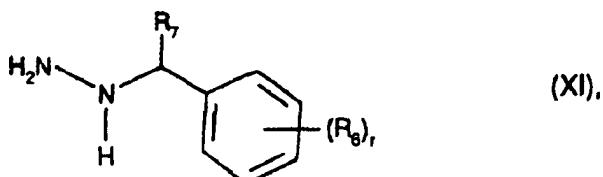
Allgemeine Anmerkungen: Erforderlichenfalls werden die störenden funktionellen Gruppen in den Ausgangsmaterialien auf an sich bekannte Weise vor der Reaktion durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt, die erneut entfernt werden, wenn die Reaktion vorbei ist.

**[0049]** Verfahren a): Wenn R<sub>7</sub> für Wasserstoff steht, ist eine geeignete Lewissäure speziell Aluminiumchlorid. Die Umsetzung wird in einem inerten organischen Lösemittel, beispielsweise einem Kohlenwasserstoff, wie vorzugsweise einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie speziell Benzol oder Toluol bei einer Temperatur von Raumtemperatur (etwa 20°C) bis +200°C erforderlichenfalls unter Schutzgas, wie Argon und/oder erhöhtem Druck, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels, das heißt unter Rückfluss ausgeführt. Wenn R<sub>7</sub> für Methyl steht, wird das Reaktionsgemisch vorzugsweise mit Polyphosphorsäure gekocht.

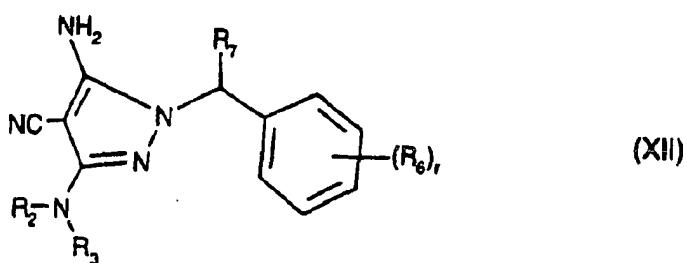
**[0050]** Das Ausgangsmaterial der Formel IV wird folgendermaßen erhalten: zuerst wird eine Verbindung der Formel X



mit einem Hydrazinderivat der Formel XI

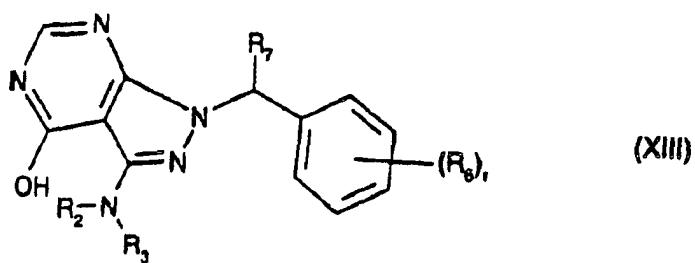


worin R<sub>7</sub> für Wasserstoff oder Methyl steht, R<sub>6</sub> für Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Nitro steht und r für eine ganze Zahl von 0 bis 2 steht oder mit einem Salz hiervon unter Bildung eines Pyrazolderivats der Formel XII umgesetzt



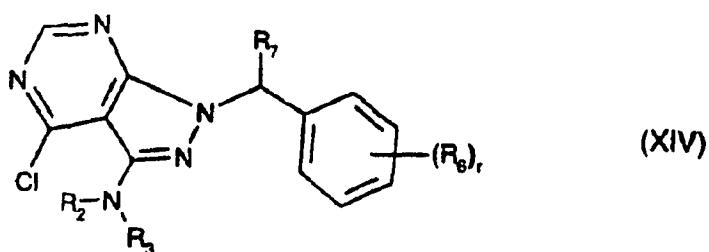
worin die Substituenten wie oben definiert sind. Beispielsweise wird als Ausgangsmaterial eine methanolische Lösung eines Hydrazinderivats der Formel XI in Form des Dihydrochlorids verwendet, zu der zuerst unter Kühlung, beispielsweise mit Eis, eine methanolische Natriummethanolatlösung gegeben wird und dann bei Raumtemperatur eine Lösung einer Verbindung der Formel X in einem geeigneten wasserfreien Alkohol, wie absolutem Ethanol zugegeben wird. Das Reaktionsgemisch wird dann für mehrere Stunden auf Rückfluss erhitzt.

**[0051]** Die entstehende Verbindung der Formel XII wird mit Ameisensäure unter Bildung des Pyrimidinrings unter Bildung einer Verbindung der Formel XIII umgesetzt



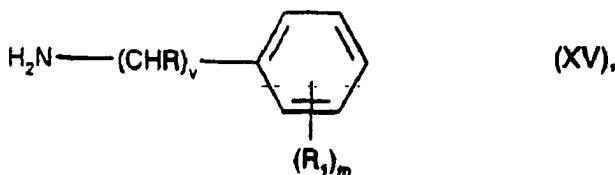
worin die Substituenten wie oben definiert sind. Vorzugsweise wird eine Verbindung der Formel XII am Rückfluss für mehrere Stunden in 85% wässriger Ameisensäure erhitzt.

**[0052]** Aus einer Verbindung der Formel XIII wird mit Phosphorylchlorid (Phosphoroxychlorid,  $\text{POCl}_3$ ) oder Phosphortrichlorid ( $\text{PCl}_3$ ) unter Austausch der Hydroxygruppe durch Chlor eine Verbindung der Formel XIV erhalten



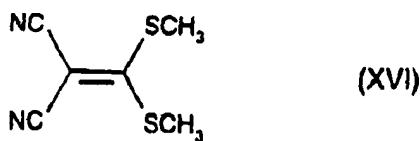
worin die Substituenten wie oben definiert sind. Vorzugsweise wird eine Verbindung der Formel XIII bei Rückfluss für mehrere Stunden in Phosphorylchlorid unter Schutzgas erhitzt, wie Argon.

**[0053]** Die Verbindung der Formel XIV wird dann mit einem Anilinderivat der Formel XV



worin die Symbole wie oben definiert sind, vorzugsweise in einem geeigneten Lösemittel, wie einem geeigneten Alkohol, beispielsweise Ethanol unter Schutzgas, wie Stickstoff bei erhöhter Temperatur, beispielsweise unter Rückfluss unter Bildung des gewünschten Ausgangsmaterials der Formel IV behandelt.

**[0054]** Das Ausgangsmaterial der Formel X wird beispielsweise durch die Umsetzung von 3,3-Bismethylmercapto-2-cyanoacrylonitril der Formel XVI



mit einem Amin der Formel XVII erhalten



worin die Symbole wie oben definiert sind. Das oben erwähnte 3,3-Bismethylmercapto-2-cyanoacrylonitril der Formel XVI ist unter dem Namen "2,2-Bismethylmercapto-1-cyanoacrylonitril" von R. Gompper und W. Töpel, Chem. Ber. 95, 2861–2870, speziell auf Seite 2868 in der Mitte beschrieben und kann bei einer Temperatur von 5 bis 20°C durch die Additionsreaktion zwischen Malonsäuredinitril der Formel  $\text{CH}_2(\text{CN})_2$  und Schwefelkohlenstoff in Gegenwart von Natriummethanolat in Methanol gefolgt von der Methylierung des so erhaltenen Zwischenprodukts mit Dimethylsulfat hergestellt werden.

**[0055]** Verfahren b): Das Ausgangsmaterial der Formel VI kann in Form eines Salzes, beispielsweise in Form

des Acetats verwendet werden. Zusätzlich zu Ameisensäure ist es auch möglich, weitere Säuren hinzuzufügen, wie Eisessig. Die Reaktion wird bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise von 100 bis 250°C, speziell bei 200°C ausgeführt.

**[0056]** Das Ausgangsmaterial der Formel V erhält man aus einer Verbindung der Formel X durch die Umsetzung mit Hydrazin in einem geeigneten Lösemittel, wie einem geeigneten Alkanol, speziell Methanol, beispielsweise bei Rückflusstemperatur.

**[0057]** Verfahren c): Die Umsetzung wird bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise von 100 bis 250°C, speziell 200°C in Gegenwart oder falls möglich in Abwesenheit eines Lösemittels ausgeführt, das heißt das Formamidderivat der Formel VII kann gleichzeitig als Lösemittel wirken.

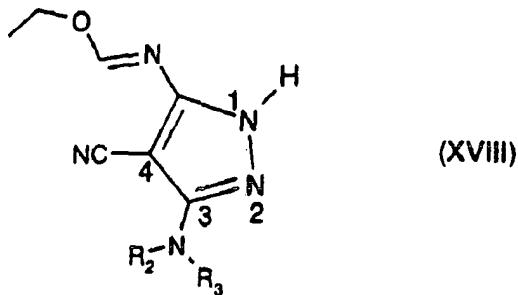
**[0058]** Verfahren d): Die Reaktion wird bei erhöhter Temperatur vorzugsweise von 50 bis 180°C, wie speziell bei 120°C in Gegenwart oder falls möglich in Abwesenheit eines Lösemittels ausgeführt, das heißt das Aminderivat der Formel VI kann gleichzeitig als Lösemittel dienen. Wenn v für 0 steht, wird das Aminderivat der Formel VI vorzugsweise in Form eines Salzes verwendet, beispielsweise in Form des Hydrochlorids. Wenn v für 1 steht, kann das Aminderivat der Formel VI vorzugsweise in Form des freien Amins verwendet werden.

**[0059]** Das Ausgangsmaterial der Formel VIII wird aus einer Verbindung der Formel V durch die Umsetzung mit einem geeigneten Dimethylformamidacetal, wie N,N-Dimethylformamidiethylacetal in einem geeigneten Lösemittel wie einem geeigneten aromatischen Kohlenwasserstoff, wie speziell Toluol, bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise von 50 bis 180°C, speziell unter Rückfluss erhalten.

**[0060]** Verfahren e): Die Dimrothumlagerung wird bei erhöhter Temperatur, beispielsweise von 70 bis 200°C, vorzugsweise von 80 bis 150°C, beispielsweise unter Rückfluss in einem geeigneten Wasser enthaltenden Lösemittelgemisch, beispielsweise einem Gemisch aus Wasser und einem geeigneten Ether, wie einem cyclischen Ether, beispielsweise Dioxan, beispielsweise einem Dioxan/Wasser-Gemisch in einem Volumenverhältnis von 1:1 ausgeführt.

**[0061]** Das Imin der Formel IX wird beispielsweise aus einer Verbindung der Formel V in zwei Schritten folgendermaßen erhalten:

Im ersten Schritt wird eine Verbindung der Formel V mit einem Triethylorthoformiat der Formel  $\text{HC}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$  unter Bildung einer Ethoxymethylenaminoverbindung der Formel XVIII umgesetzt



worin die Symbole wie oben definiert sind.

**[0062]** Die Umsetzung wird bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise von 50 bis 180°C, speziell 120°C, ausgeführt, wobei das Triethylorthoformiat gleichzeitig als Lösemittel dient. Das durch die Reaktion gebildete Ethanol wird kontinuierlich aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert.

**[0063]** Im zweiten Schritt wird die entstehende Verbindung der Formel XVIII mit einem Amin der Formel VI umgesetzt, worin v für 0 oder 1 steht und die anderen Symbole wie oben definiert sind, um das gewünschte Imin der Formel IX zu bilden. Diese Umsetzung wird in einem geeigneten Lösemittel wie einem geeigneten Alkohol, beispielsweise einem Alkanol, speziell Ethanol bei einer erhöhten Temperatur, vorzugsweise von 50 bis 180°C, wie speziell von 70 bis 120°C beispielsweise bei Rückflusstemperatur ausgeführt.

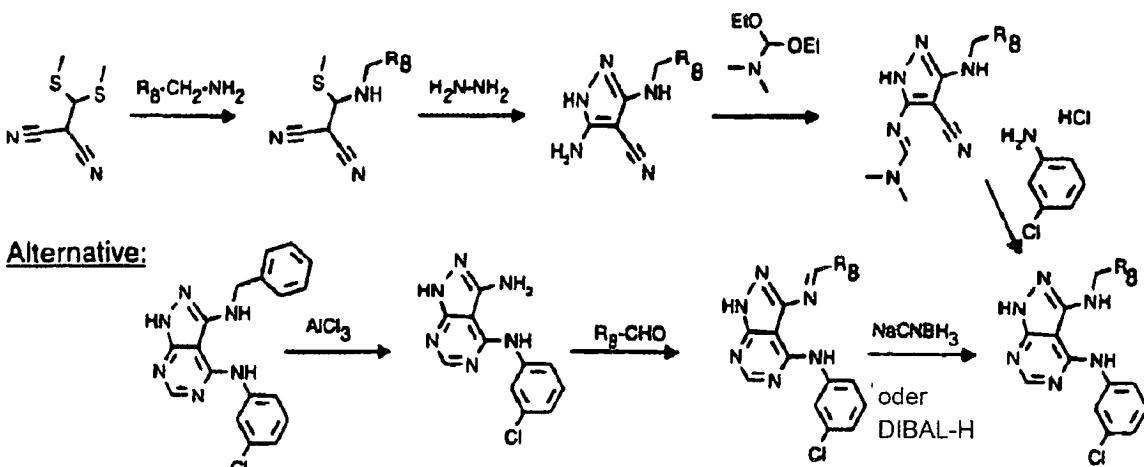
**[0064]** Alternativ dazu wird das Imin der Formel IX direkt aus einer Verbindung der Formel VIII durch die Umsetzung mit einem Amin der Formel VI [ähnlich zu Verfahren d)] im Gemisch mit dem Endprodukt der Formel I erhalten. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösemittel, wie einem geeigneten Alkohol, beispielsweise einem Alkanol, speziell Ethanol, bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise von 50 bis 180°C, speziell von 70 bis 120°C, beispielsweise bei Rückflusstemperatur ausgeführt.

**[0065]** Säureadditionssalze der Verbindung der Formel I werden auf eine an sich bekannte Weise erhalten, beispielsweise durch die Behandlung mit einer Säure oder einem geeigneten Anionenaustauschreagenz.

**[0066]** Säureadditionssalze können in die freien Verbindungen auf herkömmliche Weise umgewandelt werden, beispielsweise durch die Behandlung mit einem geeigneten basischen Mittel.

**[0067]** Isomerengemische können in die einzelnen Isomere auf an sich bekannte Weise getrennt werden, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation, Chromatographie usw..

**[0068]** Das folgende Reaktionsschema erläutert einige mögliche Wege zur Synthese von bestimmten Verbindungen der Formel I.



Allgemeine Verfahrensbedingungen:

**[0069]** Freie Verbindungen der Formel I, die durch das Verfahren erhalten werden können und salzbildende Eigenschaften aufweisen, können auf eine an sich bekannte Weise in ihre Salze umgewandelt werden, beispielsweise durch Behandlung mit Säuren oder geeigneten Derivaten hiervon, beispielsweise durch die Zugabe der in Frage kommenden Säure zur Verbindung der Formel I, die in einem geeigneten Lösemittel gelöst ist, beispielsweise einem Ether, wie einem cyclischen Ether, insbesondere Dioxan und speziell Tetrahydrofuran.

**[0070]** Isomerengemische, die gemäß der Erfindung erhalten werden können, können in die einzelnen Isomere auf eine an sich bekannte Weise getrennt werden: Beispielsweise können Razemate durch die Bildung von Salzen mit optisch reinen salzbildenden Reagenzien und der Herstellung des so erhaltenen Diastereomerengemisches getrennt werden, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation.

**[0071]** Die oben erwähnten Reaktionen können unter Reaktionsbedingungen ausgeführt werden, die an sich bekannt sind, wie in Abwesenheit oder gewöhnlich in Gegenwart von Lösemitteln oder Verdünnungsmitteln, vorzugsweise den Lösemitteln oder Verdünnungsmitteln, die gegenüber den verwendeten Reagenzien inert sind und diese lösen, in Abwesenheit oder Anwesenheit von Katalysatoren, Kondensationsmitteln (beispielsweise Phosphorpentoxid) oder Neutralisierungsmitteln, beispielsweise Basen, insbesondere Stickstoffbasen, wie Triethylaminhydrochlorid, in Abhängigkeit der Art der Reaktion und/oder der Reaktionspartner bei einer verringerten, normalen oder erhöhten Temperatur, beispielsweise im Temperaturbereich von etwa -80°C bis etwa 200°C, vorzugsweise bei etwa -20°C bis etwa 150°C, beispielsweise beim Siedepunkt des verwendeten Lösemittels, unter atmosphärischem Druck oder in einem geschlossenen Gefäß, erforderlichenfalls unter Druck und/oder in einer inerten Atmosphäre, beispielsweise unter einer Stickstoffatmosphäre.

**[0072]** Die Reaktionsbedingungen, die spezifisch in jedem Fall angegeben sind, sind bevorzugt.

**[0073]** Lösemittel und Verdünnungsmittel sind beispielsweise Wasser, Alkohole, beispielsweise Niederalkylhydroxide, wie Methanol, Ethanol, Propanol oder insbesondere Butanol, Diole, wie Ethylen glycol, Triole, wie Glycerin oder Arylalkohole, wie Phenol, Säureamide, beispielsweise Carbonsäureamide, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), Carbonsäuren, insbesondere Ameisensäure oder Essigsäure, Amide von anorganischen Säuren, wie Hexamethylphosphorsäuretriamid, Ether, beispielsweise cyclische Ether, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan oder acyclische Ether, wie Diethylether oder Ethylenglycoldimethylether, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Halogen niederkohlsane,

beispielsweise Methylchlorid oder Chloroform, Ketone, wie Aceton, Nitrile, wie Acetonitril, Säureanhydride, wie Essigsäureanhydrid, Ester, wie Ethylacetat, Bisalkansulfine, wie Dimethylsulfoxid, Stickstoff-enthaltende heterocyclische Verbindungen, wie Pyridin, Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Niederalkane, wie Heptan oder Aromaten, wie Benzol, Toluol oder Xylol(e) oder Gemische dieser Lösemittel, wobei es für das geeignete Lösemittel möglich ist, dass es in jedem Fall für die obigen Reaktionen ausgewählt wird.

**[0074]** Es werden die herkömmlichen Verfahren zur Aufarbeitung der erhaltenen Verbindungen der Formel I oder ihrer Salze verwendet, wie beispielsweise Solvolyse von überschüssigen Reagenzien, Umkristallisation, Chromatographie, beispielsweise Verteilungs-, Ionen- oder Gelchromatographie, Verteilung zwischen einer anorganischen und organischen Lösemittelphase, einfache oder mehrfache Extraktionen, insbesondere nach einer Ansäuerung oder Erhöhung der Basizität oder des Salzgehalts, Trocknen über hygroskopischen Salzen, Behandlung, Filtration, Waschung, Auflösung, Eindampfung (erforderlichenfalls in einem Vakuum oder Hochvakuum), Destillation, Kristallisation, beispielsweise von Verbindungen, die in Form eines Öls oder aus der Mutterlauge erhalten werden, wobei es auch möglich ist, das Produkt mit einem Kristall des Endprodukts anzuimpfen, oder eine Kombination von zwei oder mehr der erwähnten Aufarbeitungsschritte, die auch wiederholt verwendet werden können, usw..

**[0075]** Die Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte können in reiner Form verwendet werden, beispielsweise nach einer Aufarbeitung, wie zuletzt erwähnt, in partiell gereinigter Form oder alternativ dazu ohne weitere Verarbeitung beispielsweise in Form des Rohprodukts.

**[0076]** Die Verbindungen, einschließlich ihrer Salze, können auch in Form von Hydraten erhalten werden oder ihre Kristalle können beispielsweise das zur Kristallisation verwendete Lösemittel enthalten. Die vorliegende Erfindung betrifft auch solche Hydrate oder Solvate der Verbindungen der Formel I und die als Teil der Erfindung beschriebenen Ausgangsmaterialien.

**[0077]** Als Ergebnis der engen Beziehung zwischen den Verbindungen der Formel I in freier Form und den Formen ihrer Salze, sollen die freien Verbindungen und ihre Salze vorher und später so verstanden werden, dass sie auch die entsprechenden Salze oder die freien Verbindungen umfassen, falls die Verbindungen salzbildende Gruppen enthalten. Dasselbe gilt analog für die Hydrate und Solvate.

**[0078]** Im Verfahren der vorliegenden Erfindung ist es bevorzugt, die Ausgangsmaterialien zu verwenden, die zu den neuen Verbindungen der Formel I führen, die zu Beginn als besonders wertvoll beschrieben wurden.

**[0079]** Die Erfindung betrifft auch die Formen des Verfahrens, worin eine Verbindung, die an jeder Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhalten werden kann, als Ausgangsverbindung verwendet wird und die fehlenden Verfahrensschritte ausgeführt werden oder worin ein Ausgangsmaterial unter den Reaktionsbedingungen gebildet wird oder in Form eines Derivats verwendet wird, beispielsweise als Salz hiervon.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die Herstellung hiervon und die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der Formel I und von Zusammensetzungen, die diese Verbindungen als Wirkstoff enthalten

**[0080]** Die vorliegende Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine der Verbindungen der Formel I als Wirkstoff enthalten und insbesondere zur Behandlung der zu Beginn erwähnten Erkrankungen verwendet werden können. Besonders bevorzugte Zusammensetzungen sind die für enterale, wie nasale, bukkale, rektale oder insbesondere orale, wie auch für die parenterale, wie intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Verabreichung an Warmblüter, insbesondere Menschen. Die Zusammensetzungen enthalten den Wirkstoff alleine oder vorzugsweise zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der zu behandelnden Erkrankung und von der Spezies, dem Alter, dem Gewicht und dem individuellen Zustand hiervon, den individuellen pharmakokinetischen Umständen und der Verabreichungsart ab.

**[0081]** Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers und ein Verfahren zur Herstellung hiervon (insbesondere als Zusammensetzungen für die Tumorbehandlung).

**[0082]** Es wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bevorzugt, die zur Verabreichung an einen Warmblüter, insbesondere Menschen, geeignet ist, die an einer Erkrankung leiden, welche auf die Hemmung einer Proteinkinase anspricht, beispielsweise Psoriasis oder ein Tumor, und eine Verbindung der Formel I oder ein Salz hiervon, falls salzbildende Gruppen vorhanden sind, in einer Menge, die zur Hemmung der Proteinkinase

fähig ist, zusammen mit zumindest einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

**[0083]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen umfassen etwa 1% bis etwa 95% des Wirkstoffs, wobei Einmaldosierungsformen zur Verabreichung etwa 20% bis etwa 90% des Wirkstoffs enthalten und Verabreichungsformen, die keine Einmaldosis darstellen, etwa 5% bis etwa 20% des Wirkstoffs enthalten. Einheitsdosierungsformen sind beispielsweise Dragees, Tabletten, Ampullen, Gläschchen, Zäpfchen oder Kapseln. Andere Formen der Verabreichung sind beispielsweise Salben, Cremes, Pasten, Schäume, Tinkturen, Lippenstifte, Tropfen, Sprays, Dispersionen und dergleichen. Beispiele sind Kapseln, die etwa 0,05 g bis etwa 1,0 g des Wirkstoffs enthalten.

**[0084]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung werden auf eine an sich bekannte Weise hergestellt, beispielsweise durch herkömmliche Misch-, Granulier-, Konfektionier-, Lösungs- oder Lyophilisierverfahren.

**[0085]** Vorzugsweise werden Lösungen des Wirkstoffs und auch Suspensionen oder Dispersionen, speziell isotonische, wässrige Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen verwendet, wobei es für solche Lösungen, Suspensionen oder Dispersionen möglich ist, diese vor der Verwendung herzustellen, beispielsweise im Fall von lyophilisierten Zusammensetzungen, die den Wirkstoff alleine oder zusammen mit einem Träger, beispielsweise Mannit enthalten. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können sterilisiert werden und/oder enthalten Hilfsstoffe, beispielsweise Konservierungsmittel, Stabilisierungsmittel, Netzmittel und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Drucks und/oder Puffer und sie werden auf eine an sich bekannte Weise hergestellt, beispielsweise durch herkömmliche Löse- oder Lyophilisierungsverfahren. Die erwähnten Lösungen oder Suspensionen können Viskositäts-erhöhende Substanzen enthalten, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Dextran, Polyvinylpyrrolidon oder Gelatine.

**[0086]** Suspensionen in Öl enthalten als Ölkomponente die pflanzlichen, synthetischen oder halbsynthetischen Öle, die herkömmlich für Injektionszwecke verwendet werden. Öle, die erwähnt werden können, sind insbesondere flüssige Fettsäureester, die als Säurekomponente eine langkettige Fettsäure mit 8–22, insbesondere 12–22 Kohlenstoffatomen enthalten, beispielsweise Laurinsäure, Tridecylsäure, Myristinsäure, Pentadecylsäure, Palmitinsäure, Margarinsäure, Stearinsäure, Arachidinsäure, Behensäure oder entsprechende ungesättigte Säuren, beispielsweise Ölsäure, Elaidinsäure, Eurinsäure, Brasidinsäure oder Linolensäure, erforderlichenfalls unter Zugabe von Antioxidantien, beispielsweise Vitamin E, β-Carotin oder 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxytoluol. Die Alkoholkomponente dieser Fettsäureester hat nicht mehr als 6 Kohlenstoffatome und ist ein mono- oder polyhydrischer, beispielsweise mono-, di- oder trihydrischer Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol oder Pentanol oder Isomere hiervon, aber insbesondere Glycol und Glycerin. Daher werden die folgenden Beispiele der Fettsäureester erwähnt: Ethyoleat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat "Labrafil M 23 75" (Polyoxyethylenglycerintrioleat von Gattefossé, Paris), "Labrafil M 1944 CS" (ungesättigte polyglycolierte Glyceride, die durch eine Alkoholyse von Aprikosenkernöl hergestellt wurden und aus Glyceriden und Polyethylenglycolestern bestehen, Gattefossé, Frankreich), "Labrasol" (ungesättigte polyglycolierte Glyceride, hergestellt durch Alkoholyse von TCM, die aus Glyceriden und Polyethylenglycolestern bestehen, Gattefossé, Frankreich) und/oder "Miglyol 812" (Triglyceride von gesättigten Fettsäuren mit einer Kettenlänge von C<sub>8</sub> bis C<sub>12</sub> von Hüls AG, Deutschland) und insbesondere pflanzliche Öle, wie Baumwollsamenöl, Mandelöl, Olivenöl, Rizinusöl, Sesamöl, Sojabohnenöl und insbesondere Erdnussöl.

**[0087]** Die Injektionszusammensetzungen werden auf herkömmliche Weise unter sterilen Bedingungen hergestellt, wobei dasselbe auch für das Abfüllen der Zusammensetzungen in Gefäße, beispielsweise in Ampullen oder Gläschchen und das Verschließen der Gefäße zutrifft.

**[0088]** Beispielsweise können pharmazeutische Zusammensetzungen für eine orale Verwendung durch die Vereinigung des Wirkstoffs mit einem oder mehreren festen Trägern erhalten werden, erforderlichenfalls durch Granulierung des entstehenden Gemisches und erforderlichenfalls Verarbeitung des Gemisches oder der Granula zu Tabletten- oder Drageekernen, erforderlichenfalls durch Zugabe von zusätzlichen Hilfsstoffen.

**[0089]** Geeignete Träger sind insbesondere Füllstoffe, wie Zuckerarten, beispielsweise Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparationen und/oder Calciumphosphate, beispielsweise Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat und ferner Bindemittel, wie Stärkearten, beispielsweise Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon und/oder falls gewünscht Zerfallshilfsmittel, wie die oben erwähnten Stärkearten und auch Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Alginsäure oder ein Salz hiervon wie Natriumalginat. Zusätzliche Hilfsstoffe sind insbesondere Fließregulatoren und Gleitmittel, beispielsweise Siliciumdioxid,

Talkum, Stearinsäure und Salze hiervon, wie Magnesiumstearat oder Calciumstearat und/oder Polyethylenglycol oder Derivate hiervon.

**[0090]** Drageekerne können mit geeigneten Ummantelungen bereitgestellt werden, die geeignetenfalls gegenüber Magensaftresistant sind, wobei die verwendeten Ummantelungen konzentrierte Zuckerlösungen sind, die erforderlichenfalls Gummi Arabicum, Talkum, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglycol und/oder Titandioxid enthalten, Ummantelungslösungen in geeigneten organischen Lösemitteln oder Lösemittelgemischen oder zur Herstellung von Ummantelungen, die gegenüber Magensaftresistant sind, Lösungen geeigneter Cellulosepräparationen, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat. Farbstoffe oder Pigmente können zu den Tabletten- oder Drageeummantelungen gegeben werden, um beispielsweise unterschiedliche Dosierungen des Wirkstoffs zu identifizieren oder anzuzeigen.

**[0091]** Oral verabrechbare pharmazeutische Zusammensetzungen umfassen trocken gefüllte Kapseln, die aus Gelatine bestehen, und auch weichverschlossene Kapseln, die aus Gelatine und einem Weichmacher wie Glycerin oder Sorbit bestehen. Die trocken gefüllten Kapseln können den Wirkstoff in Form von Granula enthalten, beispielsweise im Gemisch mit Füllstoffen, wie Maisstärke, Bindemitteln und/oder Gleitmitteln wie Talkum oder Magnesiumstearat und falls erwünscht Stabilisatoren. In weichen Kapseln wird der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten flüssigen Hilfsstoffen gelöst oder suspendiert, wie einem Fettöl, Paraffinöl oder einem flüssigen Polyethylenglycol, oder einem Fettsäureester von Ethylenglycol oder Propylenglycol, wobei es auch möglich ist, Stabilisatoren und Detergenzien zuzugeben, beispielsweise vom Polyoxyethylensorbitanfettsäureestertyp.

**[0092]** Andere orale Formen zur Verabreichung sind beispielsweise Sirupe, die auf herkömmliche Weise hergestellt werden, die den Wirkstoff enthalten, beispielsweise in suspendierter Form und in einer Konzentration von etwa 5% bis 20%, vorzugsweise etwa 10% oder in einer ähnlichen Konzentration, die zu einer geeigneten individuellen Dosis führt, beispielsweise wenn sie in Messbechern mit 5 oder 10 ml verabreicht werden. Andere Formen sind beispielsweise pulverisierte oder flüssige Konzentrate zur Herstellung von Mischgetränken, beispielsweise in Milch. Solche Konzentrate können auch in Einheitsdosierungsmengen verpackt werden.

**[0093]** Geeignete rektal verabrechbare pharmazeutische Zusammensetzungen sind beispielsweise Zäpfchen, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einer Zäpfchengrundlage enthalten. Geeignete Zäpfchengrundlagen sind beispielsweise natürlich vorkommende oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyethylenglycole oder höhere Alkanole.

**[0094]** Für eine parenterale Verabreichung sind speziell wässrige Lösungen des Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, beispielsweise in Form eines wasserlöslichen Salzes, oder wässrige Injektionssuspensionen geeignet, die Viskositätsverhöhung Substanzen enthalten, beispielsweise Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und falls erwünscht auch Stabilisatoren. Der Wirkstoff kann auch in Form eines Lyophilisats vorhanden sein, wahlweise zusammen mit Hilfsstoffen und kann vor der parenteralen Verabreichung durch die Zugabe von geeigneten Lösemitteln in eine Lösung umgewandelt werden.

**[0095]** Die Erfindung beschreibt ein Verfahren oder eine Methode zur Behandlung der oben erwähnten pathologischen Zustände, speziell der Erkrankungen, die auf die Hemmung der Proteinkinasen ansprechen. Die Verbindungen der Formel I können prophylaktisch oder therapeutisch als solche oder in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen, vorzugsweise in einer Menge, die gegen die erwähnten Erkrankungen wirksam ist, bei einem Warmblüter, vorzugsweise einem Menschen verwendet werden, der einer solchen Behandlung bedarf, wobei die Verbindungen insbesondere in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden. Bei einer Behandlung eines Individuums mit etwa 70 kg Körpergewicht wird eine Tagesdosis von etwa 0,1 bis etwa 5 g, vorzugsweise etwa 0,5 g bis etwa 2 g einer Verbindung der Formel I verabreicht.

**[0096]** Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

**[0097]** Falls nichts anderes angegeben ist, wird das Verhältnis der Lösemittel zueinander in Teile pro Volumen (V/V) angegeben.

**[0098]** Die verwendeten Kurznamen und Abkürzungen haben die folgenden Bedeutungen:

## HPLC Gradienten:

Grad <sub>20-100/20</sub> :	20% → 100% a) in b) über 20 Minuten.
Grad <sub>20-100</sub> :	20% → 100% a) in b) über 13 Minuten + 5 Minuten 100% a).
Grad <sub>5-40</sub> :	5% → 40% a) in b) über 7,5 Minuten + 7 Minuten 40% a).

Eluent a): Acetonitril + 0,05% TFA, Eluent b): Wasser + 0,05% TFA.

**[0099]** Säule (250 × 4,6 mm) gefüllt mit "Umkehrphasenmaterial" C<sub>18</sub>-Nucleosil® (5 µm mittlere Partikelgröße, Silicagel kovalent mit Octadecylsilanen derivatisiert, Macherey & Nagel, Düren, Deutschland). Die Detektion erfolgt durch UV Absorption bei 254 nm. Die Retentionszeiten (t<sub>ret</sub>) werden in Minuten angegeben. Die Flussrate beträgt 1 ml/Minute.

## Abkürzungen:

abs.	absolut (wasserfrei)
BOC	tert-Butyloxycarbonyl
Kochsalzlösung	Gesättigte Natriumchloridlösung
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid, 1,00 M in Methylenchlorid
DIPE	Diisopropylether
DMEU	1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon
DMF	Dimethylformamid
ESI-MS	Elektrosprayionisationsmassenspektroskopie
HV	Hochvakuum
min	Minute(n)
FAB-MS	Massenspektroskopie mit schnellem Atombeschuss
NMM	N-Methylmorpholin
RT	Raumtemperatur
RV	Rotationsverdampfer
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran (destilliert über Natrium/Benzophenon)

**[0100]** Falls nichts anderes angegeben ist werden die kristallinen (Smp. > etwa 80°C) Zwischenprodukte und Endprodukte, die in den folgenden Beispielen erwähnt sind, unter Hochvakuum von 60°C bis maximal 120°C für 6 Stunden bis maximal 24 Stunden getrocknet.

**[0101]** Beispiel 1: Unter Ausschluss von Feuchtigkeit werden 171 µl (0,84 mmol) Pivalinsäureanyhdrid bei 0°C zu 200 mg (0,767 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol-[3,4-d]pyrimidin in 4 ml Pyridin/Methylenchlorid (1:1) gegeben und bei RT für 3 Tage gerührt. Die entstehende dicke Suspension wird filtriert. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid gewaschen und unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(2,2-dimethylpropionylamino)-1H-pyrazol-[3,4-d]pyrimidin getrocknet.

HPLC: t<sub>ret</sub>(grad<sub>20-100/20</sub>) = 15,0.

FAB-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 345.

**[0102]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0103]** Schritt 1: Es werden 43,6 ml (400 mmol) Benzylamin zu einer Suspension aus 68,4 g (400 mmol) an 3,3-Bis(methylsulfanyl)-2-cyanoacrylonitril (Maybridge) in 400 ml Ethylacetat gegeben. Die klare Lösung wird langsam auf 70°C (→Entwicklung von MeSH!) erhitzt, bei dieser Temperatur für 1,5 Stunden gerührt, auf RT gekühlt und durch Eindampfung unter Bildung von kristallinem 3-Benzylamino-3-methylsulfanyl-2-cyanoacrylonitril konzentriert.

<sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD) 7,36 (m, 5H), 4,77 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

**[0104]** Schritt 1.2: Es werden 24 ml (0,48 mol) an Hydrazinhydrat tropfenweise zu einer Lösung aus 92 g (0,4 mol) an 3-Benzylamino-3-methylsulfonyl-2-cyanoacrylonitril in 400 ml Methanol gegeben und die Temperatur wird auf 40°C erhöht. Das Reaktionsgemisch wird langsam zum Sieden erhitzt (→Entwicklung von MeSH!), für 2 Stunden gekocht, auf RT gekühlt und durch Eindampfung zu einem restlichen Volumen von 200 ml konzentriert. Eine Verdünnung mit Diethylether, Filtration und Waschen mit Diethylether ergibt 5-Amino-3-benzylami-

no-1H-pyrazol-4-carbonitril [Spectrochimica Acta, 47A, 1635 (1991)].

Smp. 150–152°C. TLC:  $R_f$  = 0,41 (Ethylacetat).

**[0105]** Schritt 1.3: Unter einer Stickstoffatmosphäre wird eine Suspension aus 74,3 g (348 mmol) an 5-Amino-3-benzylamino-1H-pyrazol-4-carbonitril in 1,0 Liter Toluol unter Rückfluss für 2 Stunden mit 70,1 ml (95%, 409 mmol) an N,N-Dimethylformamiddiethylacetalsalz gekocht. Das Abkühlen auf RT, Unterdruckfiltration und Waschen mit Diethylether ergibt N'-(3-Benzylamino-4-cyano-1H-pyrazol-5-yl)-N,N-dimethylformamidin. Smp. 197–200°C. TLC:  $R_f$  = 0,50 (Ethylacetat).

**[0106]** Schritt 1.4: Es werden 60 g (0,47 mol) an 3-Chloranilin in 255 ml (0,56 mol) an 2,2 N methanolischem HCl gelöst. Eine Konzentration und Rühren des Rückstands in Diethylether ergibt nach der Filtration und Trocknung 3-Chloranilinhydrochlorid.

**[0107]** Schritt 1.5: Unter Ausschluss von Feuchtigkeit werden 79,2 g (295 mmol) an N'-(3-Benzylamino-4-cyano-1H-pyrazol-5-yl)-N,N-dimethylformamidin in 700 ml Methanol suspendiert. Dann werden 60,6 g (369 mmol) an 3-Chloranilinhydrochlorid zugegeben und das Gemisch wird unter Rückfluss für 22 Stunden gekocht. Die entstehende gelbe Reaktionslösung wird auf ~50°C gekühlt und in 2 Liter Eiswasser, 200 ml gesättigte  $\text{NaHCO}_3$  Lösung und 1 Liter Ethylacetat gegossen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden zweimal mit Wasser, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$  Lösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und durch Eindampfung zu einem restlichen Volumen von 1,5 Litern konzentriert. Ein Animpfen und Verdünnen mit 300 ml Diethylether ergibt das kristalline 3-Benzylamino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

Smp. 214–217°C. TLC:  $R_f$  = 0,29 (Ethylacetat:Hexan = 1:1).

**[0108]** Schritt 1.6: Ausgehend von einer Suspension aus 75,8 g (216 mmol) an 3-Benzylamino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin in 1,5 Liter Benzol wird ein Teil des Lösemittels abdestilliert um das restliche Wasser zu entfernen. Dann wird unter Ausschluss von Feuchtigkeit die Suspension zu 84 g Aluminiumchlorid (Fluka, Buchs/Schweiz) in 500 ml Benzol gegeben und bei 80°C für 2,5 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT gekühlt, die überstehende Benzolphase wird in 2 kg Eiswasser (hinterlässt einen grünen ölichen Rückstand) gegossen und der sich abtrennende Feststoff wird mit Unterdruck abfiltriert und sorgfältig mit Wasser ( $\rightarrow \text{K}_1$ ) gewaschen. Mittels eines Rotationsverdampfers wird das Benzol aus dem Filtrat verdampft und die verbleibende wässrige Phase wird zu dem grünen ölichen Rückstand zusammen mit 1 kg Eis gegeben und bei 40°C für 2 Stunden hydrolysiert. Das kristalline Produkt wird unter Vakuum abfiltriert und mit Wasser ( $\rightarrow \text{K}_2$ ) gewaschen. Es werden  $\text{K}_1$  und  $\text{K}_2$  in 1 Liter Methanol aufgenommen, mit 4 N wässrigem HCl angesäuert und teilweise durch Eindampfung konzentriert. Wasser wird zugegeben und das Methanol wird vollständig verdampft. Die Kristalle werden abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Dasselbe Reinigungsverfahren wird unter Verwendung von halbgesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  Lösung/Methanol und Wasser/Methanol wiederholt. Ein Rühren bei 50°C in Methanol, Ausfällung mit Diethylethyl, Filtration und Trocknung ergibt 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

Smp. 232–234°C. TLC:  $R_f$  = 0,50 (Ethylacetat).

**[0109]** Beispiel 2: Analog zu Beispiel 1 werden 197 mg (0,84 mmol) Benzoësäureanhydrid bei 0°C zu 200 mg (0,767 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) in 4 ml Pyridin/Methylenchlorid (1:1) gegeben und für 6 Stunden bei 0°C umgesetzt und schließlich für 16 Stunden bei RT unter Bildung von 3-Benzoylamino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}$ : (grad<sub>20-100/20</sub>) = 14,7. FAB MS: (M + H)<sup>+</sup> = 365.

**[0110]** Beispiel 3: Unter Ausschluss von Luft werden 83 µl (0,84 mmol) an 2-Furancarbonsäurechlorid bei 0°C zu 200 mg (0,767 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) in 4 ml Pyridin/Methylenchlorid (1:1) gegeben und bei 0°C für 1 Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 30 ml Eiswasser gegossen und mit einer großen Menge (geringe Löslichkeit) an Methylenchlorid/ Methanol/Ethanol extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und durch Eindampfung konzentriert. Das Rühren in 2 ml heißem Ethanol und eine Filtration ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(fur-2-yl-carbonylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}$ : (grad<sub>20-100/20</sub>) = 12,7. FAB-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 355.

**[0111]** Beispiel 4: Analog zu Beispiel 1 werden 200 mg (0,767 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) in 4 ml Pyridin/Methylenchlorid 1:1 bei 0°C mit 251 mg (1,05 mmol) Thiophen-2-carbonsäureanhydrid umgesetzt. Eine Ausfällung aus einer Lösung in 2 ml DMSO mit 200 ml Zitronensäurelösung (0,5 g/200 ml) ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(thien-2-yl-carbonylamino)-1H-pyra-

zol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 14,4$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 371$ .

**[0112]** Beispiel 5: Unter einer Stickstoffatmosphäre werden 337  $\mu\text{l}$  (3,07 mmol) NMM und 219  $\mu\text{l}$  (1,68 mmol) Isobutylchlorformiat bei  $-20^\circ\text{C}$  zu 189 mg (1,53 mmol) Picolinsäure in 3,2 ml THF ( $\rightarrow$  weiße Suspension) gegeben und dann für 30 min gerührt. Es werden 400 mg (1,53 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) dann zugegeben und das Reaktionsgemisch kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird für 1 Stunde zur Vervollständigung der Reaktion gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Wasser gegossen und das rohe Produkt wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Anschließendes Röhren bei  $100^\circ\text{C}$  in 5 ml DMSO, die Zugabe von 25 ml Ethanol und eine Filtration ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(pyrid-2-yl-carbonylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

Smp. 276–279°C. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{10-100/20}) = 15,2$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 366$ .

**[0113]** Beispiel 6: Unter einer Stickstoffatmosphäre werden 320  $\mu\text{l}$  (2,9 mmol) NMM und 210  $\mu\text{l}$  (1,6 mmol) Isobutylchlorformiat bei  $-20^\circ\text{C}$  zu 250 mg (1,5 mmol) an 2,3-Methylendioxybenzoësäure [zur Herstellung siehe: Chem. Ber. 104 (1971) 2347] in 3,2 ml THF gegeben und dann für 45 min gerührt. Es werden 378 mg (1,45 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol-[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) dann zugegeben und das Reaktionsgemisch kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird für 1 Stunde zur Vervollständigung der Reaktion gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Wasser gegossen und für 1 Stunde gerührt und das rohe Produkt wird abfiltriert und mit Wasser und Ethanol gewaschen. Das Lösen in 3 ml DMSO bei  $\sim 110^\circ\text{C}$ , Abkühlen, Filtration und Waschen mit Ethanol ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(2,3-methylendioxybenzoylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 16,5$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 409$ .

**[0114]** Beispiel 7: Analog zu Beispiel 5 werden 263 mg (1,53 mmol) Piperonylsäure (Fluka, Buchs/Schweiz) in 3,4 ml THF und 337  $\mu\text{l}$  (3,07 mmol) NMM mit 219  $\mu\text{l}$  (1,68 mmol) Isobutylchlorformiat aktiviert und dann mit 400 mg (1,53 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) umgesetzt. Eine Kristallisation auf einem heißen Gemisch aus 2 ml DMSO und 16 ml Ethanol ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(3,4-methylendioxybenzoylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

Smp. 304–305°C. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 14,8$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 409$ .

**[0115]** Beispiel 8: Analog zu Beispiel 5 werden 386 mg (1,53 mmol) an N-Benzylloxycarbonyl-(D,L)-valin in 3,2 ml THF und 337  $\mu\text{l}$  (3,07 mmol) NMM mit 219  $\mu\text{l}$  (1,68 mmol) Isobutylchlorformiat aktiviert und dann mit 400 mg (1,53 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch Eindampfung konzentriert. Dann wird Ethylacetat zu dem Rückstand gegeben und die Ethylacetatsuspension wird mit 2 N HCl Lösung, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$  Lösung und Kochsalzlösung gewaschen und schließlich wird das unlösliche rohe Produkt abfiltriert. Eine Kristallisation aus einem heißen Gemisch von 1,1 ml DMSO und 10 ml Ethanol ergibt razemisches 3-([N-Benzylloxycarbonylvalyl]amino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{10-100/20}) = 14,9$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 494$ .

**[0116]** Beispiel 9: Analog zu Beispiel 5 werden 514 mg (2,3 mmol) an N-Benzylloxycarbonyl-(D/L)-alanin in 4,8 ml THF und 506  $\mu\text{l}$  (4,6 mmol) NMM mit 349  $\mu\text{l}$  (2,6 mmol) Isobutylchlorformiat aktiviert und dann mit 600 mg (2,3 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) umgesetzt. Ein Lösen des rohen Produkts in 2 ml DMSO bei  $100^\circ\text{C}$ , Zugabe von 30 ml Ethanol und Abkühlen ergibt razemisches 3-((N-Benzylloxycarbonylalanyl)amino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

Smp. 238–240°C. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 13,5$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 466$ .

**[0117]** Beispiel 10: Analog zu Beispiel 5 werden 436 mg (2,3 mmol) an N-Ethoxycarbonyl-(D/L)-valin [hergestellt aus (D/L)-Valin wie in J. Org. Chem. 60, 7256 (1995) beschrieben] in 4,8 ml THF und 506  $\mu\text{l}$  (4,6 mmol) NMM mit 349  $\mu\text{l}$  (2,6 mmol) Isobutylchlorformiat aktiviert und mit 600 mg (2,3 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) umgesetzt. Ein Lösen in DMSO (2 ml) bei  $100^\circ\text{C}$ , Zugabe von 25 ml Ethanol und Abkühlen ergibt razemisches 4-(3-Chlorphenylamino)-3-((N-ethoxycarbonylvalyl)amino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 13,2$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 432$ .

**[0118]** Beispiel 11: Analog zu Beispiel 5 werden 180 mg (1,03 mmol) an N-Methoxycarbonyl-(D/L)-valin [hergestellt aus (D/L)-Valin wie in Chem. Lett. 705 (1980) beschrieben] in 3,2 ml THF und 260  $\mu\text{l}$  (2,4 mmol) NMM mit 156  $\mu\text{l}$  (1,13 mmol) Isobutylchlorformiat aktiviert und dann mit 268,5 mg (1,03 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) umgesetzt. Das Röhren in DMSO (1 ml) bei  $100^\circ\text{C}$ ,

Zugabe von 7 ml Ethanol und 7 ml DIPE und Abkühlen ergeben razemisches 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(N-methoxycarbonylvalyl)amino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 12,4$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 418$ .

**[0119]** Beispiel 12: In 4 ml THF/DMEU 1:3, werden 40 mg (0,08 mmol) eines razemischen 3-[(N-Benzyl oxy carbonylvalyl)amino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidins (siehe Beispiel 8) in Anwesenheit von 10 mg Pd/C (10%) und 10  $\mu\text{l}$  an 1,2-Dichlorbenzol hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat wird teilweise durch Eindampfen in einem Rotationsverdampfer konzentriert, in 30 ml Wasser gegossen und wieder filtriert und das Filtrat wird durch Eindampfung unter einem Hochvakuum zuerst bei RT und schließlich bei 50°C unter Bildung eines razemischen 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(valylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidins konzentriert.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 8,2$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 360$ .

**[0120]** Beispiel 13: (S)-3-[3-(Dimethylaminocarbonylaminomethyl)phenylamino]-4-(1-phenylethylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin wird in Übereinstimmung mit den in diesem Text beschriebenen Verfahren erhalten.

**[0121]** Beispiel 14: Analog zu Beispiel 5 werden 501 mg (2,86 mmol) an N-Isobutyloxycarbonylglycin in 5,9 ml THF und 580  $\mu\text{l}$  (5,3 mmol) NMM mit 375  $\mu\text{l}$  (2,86 mmol) Isobutylchlorformiat aktiviert und dann mit 745 mg (2,86 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) umgesetzt. Das Rühren in 7,5 ml siedendem Ethanol und eine Heißfiltration ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(N-isobutyloxycarbonylglycyl)amino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 12,8$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 418$ .

**[0122]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0123]** Schritt 14.1: Es werden 4,3 ml Dioxan und 872  $\mu\text{l}$  (6,66 mmol) Isobutylchlorformiat zu einer Lösung aus 500 mg (6,66 mmol) Glycin in 14 ml an 2 N NaOH Lösung gegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt und dann mit Methylenechlorid extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 4 N HCl Lösung angesäuert und zweimal mit Methylenechlorid extrahiert. Das Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und die Konzentration der Extrakte durch Eindampfung ergibt N-Isobutyloxycarbonylglycin.

FAB-MS:  $(M + H)^+ = 176$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,0 (sb), 6,93 und 5,21 (2m, 1H), 4,02 und 3,88 (2m, jeweils 2H), 1,93 (m, 1H), 0,94 (d,  $J = 7, 6\text{H}$ ).

**[0124]** Beispiel 15: Analog zu Beispiel 5 werden 283 mg (1,49 mmol) an N-Methoxycarbonyl-(D/L)-tert-leucin in 3,3 ml THF und 329  $\mu\text{l}$  (2,99 mmol) an NMM mit 214  $\mu\text{l}$  (1,64 mmol) Isobutylchlorformiat aktiviert und dann mit 388 mg (1,49 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) für 20 Stunden umgesetzt. Eine Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Toluol/Ethylacetat: 1:1) ergibt razemisches 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(2-methoxycarbonylamo-3,3-dimethylbutyryl)amino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 12,1$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 432$ .

**[0125]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0126]** Schritt 15.1: Es werden 293  $\mu\text{l}$  (3,81 mmol) an Methylchlorformiat zu einer Lösung aus 0,500 g (3,81 mmol) an (D/L)-tert-Leucin in einem Gemisch aus 8 ml an 2 N wässriger Natriumhydroxidlösung und 2,5 ml Dioxan gegeben und die Reaktionslösung wird bei 60°C für 14 Stunden erhitzt. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit Methylenchlorid gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 4 N wässriger Chlorwasserstoffsäure angesäuert, mit Natriumchlorid gesättigt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und durch Eindampfung unter Bildung von N-(Methoxycarbonyl)-(D/L)-tert-Leucin konzentriert.

FAB-MS:  $(M + H)^+ = 190$ .

**[0127]** Beispiel 16: Analog zu Beispiel 5 werden 365 mg (1,58 mmol) an N-Isobutyloxycarbonyl-(D/L)-tert-Leucin in 3,3 ml THF und 347  $\mu\text{l}$  (3,15 mmol) NMM mit 226  $\mu\text{l}$  (1,73 mmol) Isobutylchlorformiat aktiviert und dann mit 411 mg (1,58 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) für 20 Stunden umgesetzt. Eine Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ : Toluol/Ethylacetat 1:1) und Rühren in Ethylacetat/DIPE ergibt razemisches 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(2-isobutyloxycarbonylamo-3,3-dimethylbutyryl)amino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 15,5$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 474$ .

**[0128]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0129]** Schritt 16.1: Es werden 498  $\mu$ l (3,81 mmol) Isobutylchlorformiat zu einer Lösung aus 0,500 g (3,81 mmol) an (D/L)-tert-Leucin in einem Gemisch aus 8 ml an 2 N wässriger Natriumhydroxidlösung und 2,5 ml Dioxan gegeben und die Reaktionslösung wird für 14 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird dann mit Methylenchlorid gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 4 N wässriger Chlorwasserstoffsäure angesäuert, mit Natriumchlorid gesättigt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und durch Eindampfung unter Bildung von N-Isobutyloxycarbonyl-(D/L)-tert-Leucin konzentriert.

FAB-MS:  $(M + H)^+ = 232$ .

**[0130]** Beispiel 17: Analog zu Beispiel 1 werden 400 mg (1,53 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) in 8 ml Pyridin/Methylenchlorid 1:1 bei 0°C mit 401  $\mu$ l (1,73 mmol) Capronsäureanhydrid unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-hexanoylamino-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (18 Stunden RT) umgesetzt.

$t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 12,4$ , MS:  $(M^+) = 358, 259$  ( $M-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}$ ).

**[0131]** Beispiel 18: Analog zu Beispiel 1 werden 400 mg (1,53 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) in 8 ml Pyridin/Methylenchlorid 1:1 bei 0°C mit 288  $\mu$ l (1,68 mmol) Octansäurechlorid unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-octanoylamino-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (18 Stunden RT) umgesetzt.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 14,5$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 387$ .

**[0132]** Beispiel 19: Unter Ausschluss von Feuchtigkeit werden 196 mg (1,12 mmol) Methansulfonsäureanhydrid bei 0°C zu 200 mg (0,767 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) in 4 ml Pyridin 1 Methylenchlorid 1:1 gegeben und das Gemisch wird für 2 Stunden in einem Eisbad und über Nacht bei RT gerührt. Es werden 9 ml DIPE und 2 ml Hexan zu der entstehenden gelben Lösung gegeben und das ausfallende Produkt wird abfiltriert, in 2 ml siedendem Ethanol gelöst und durch die Zugabe von 1 ml Wasser unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-methansulfonylamino-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin kristallisiert.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 11,3$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 339$ .

**[0133]** Beispiel 20: Unter Ausschluss von Feuchtigkeit werden 275 mg (0,844 mmol) Toluol-4-sulfonsäureanhydrid bei 0°C zu 200 mg (0,767 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) in 4 ml Pyridin/Methylenchlorid 1:1 gegeben und in einem Eisbad für 7 Stunden gerührt. Weitere 275 mg Toluol-4-sulfonsäureanhydrid werden zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur zur Vervollständigung der Reaktion gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen und mit 3 Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und durch Eindampfung konzentriert. Eine fraktionierte Kristallisation aus heißem Ethanol und heißem DMSO/Ethanol (1:10) ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-toluolsulfonylamino-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 14,7$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 415$ .

**[0134]** Beispiel 21: Unter Ausschluss von Feuchtigkeit werden 200 mg (0,767 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) in 3,2 ml Toluol suspendiert. Es werden dann 150  $\mu$ l (0,87 mmol) an N,N-Dimethylformamiddiethylacetal in 6 ml Toluol zugegeben und das Reaktionsgemisch wird zum Sieden erhitzt. Nach 5 Stunden wird die Filtration ausgeführt, gefolgt von sorgfältigem Waschen mit Toluol. Es wird 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(dimethylaminomethylenamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin erhalten.

Smp. 243–245°C. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 9,7$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 316$ .

**[0135]** Beispiel 22: Unter Ausschluss von Luft werden 1,86 g (7,49 mmol) an N'-(3-(Morpholin-4-yl)-4-cyano-1H-pyrazol-5-yl)-N,N-dimethylformamidin in 45 ml Methanol mit 1,84 g (11,2 mmol) an 3-Chloranilinhydrochlorid zum Sieden erhitzt, währenddessen sich der Feststoff vorübergehend löst. Nach etwa 30 min fällt wieder ein Niederschlag aus. Nach 8 Stunden wird die Reaktion abgekühlt, filtriert und mit Methanol und DIPE gewaschen. Das Rühren des rohen Produkts in einem siedenden Gemisch aus 40 ml Ethanol, 20 ml Chlorform und 20 ml Dioxan ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(morpholin-4-yl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

Smp. 275–276°C. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 11,6$ .

**[0136]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0137]** Schritt 22.1: Eine Suspension aus 8,51 g (50 mmol) an 3,3-Bis(methylsulfonyl)-2-cyanoacrylonitril (Maybridge) und 4,36 ml (50 mmol) Morpholin in 100 ml Isopropanol wird bei 80°C unter einer Stickstoffatmosphäre für 3 Stunden erhitzt. Abkühlen, Filtration und Waschen mit Isopropanol und DIPE ergibt 3-(Morpholin-4-yl)-3-methylsulfanyl-2-cyanoacrylonitril.

Smp. 140–141°C. TLC:  $R_f$  = 0,39 (Ethylacetat/Toluol = 1:1).

**[0138]** Schritt 22.2: Es werden 2,78 ml (56 mmol) Hydrazinhydrat zu einer Aufschlämmung aus 9,8 g (46,8 mmol) an 3-(Morpholin-4-yl)-3-methylsulfanyl-2-cyanoacrylonitril in 60 ml Methanol gegeben und zum Sieden erhitzt, wobei sich der Feststoff löst. Nach 3,5 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf RT gekühlt, zur Eindampfung konzentriert und aus 70 ml siedendem Ethanol unter Bildung von 5-Amino-3-(morpholin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbonitril umkristallisiert.

Smp. 199–201°C. TLC:  $R_f$  = 0,19 (Ethylacetat/Toluol = 3:1).

**[0139]** Schritt 22.3: Unter einer Stickstoffatmosphäre wird eine Suspension aus 4,00 g (20,7 mmol) an 5-Amino-3-(morpholin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbonitril in 85 ml Toluol unter Rückfluss für 5 Stunden mit 4,17 ml (97%, 23,6 mmol) an N,N-Dimethylformamiddiethylacetale gekocht, während sich der Feststoff auflöst. Kühlen auf RT (→ Kristallisation), Unterdruckfiltration und Waschen mit Toluol und Hexan ergibt N'-(3-(Morpholin-4-yl)-4-cyano-1H-pyrazol-5-yl)-N,N-dimethylformamidin.

Smp. 182–183°C. TLC:  $R_f$  = 0,20 (Ethylacetat).

**[0140]** Schritt 22.4: Es werden 60 g (0,47 mol) an 3-Chloranilin in 255 ml (0,56 mol) HCl (2,2 N in Methanol) gelöst. Eine Konzentration und Röhren des Rückstands in Diethylether ergibt nach der Filtration und Trocknung (40°C, HV) 3-Chloranilinhydrochlorid.

**[0141]** Beispiel 23: Unter Ausschluss von Luft werden 496,6 mg (2,00 mmol) an N'-(3-(Morpholino-4-yl)-4-cyano-1H-pyrazol-5-yl)-N,N-dimethylformamidin in 30 ml Methanol mit 543 mg (3,00 mmol) 3-Chlor-4-fluoranilinhydrochlorid zum Sieden erhitzt. Nach 9 Stunden wird das Reaktionsgemisch gekühlt und 4-(3-Chlor-4-fluorophenylamino)-3-(morpholin-4-yl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin wird abfiltriert und mit Methanol und DIPE gewaschen.

Smp. 262–264°C.

HPLC:  $t_{\text{Ref}}(\text{grad}_{20-100/20})$  = 11,8.

**[0142]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0143]** Schritt 23.1: Es werden 1,75 g (12 mmol) an 3-Chlor-4-fluoranilin in 20 ml Methanol gelöst und 3 ml (12 mmol) HCl (4,0 N) werden zugegeben. Eine Konzentration und Trocknung (40°C, HV) ergibt 3-Chlor-4-fluoranilinhydrochlorid.

**[0144]** Beispiel 24: Unter Ausschluss von Luft werden 16,2 g (46,6 mmol) an N'-(3-(4-tert-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-4-cyano-1H-pyrazol-5-yl)-N,N-dimethylformamid in 130 ml Methanol mit 11,47 g (70 mmol) an 3-Chloranilinhydrochlorid zum Sieden erhitzt. Nach 9 Stunden wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, filtriert und mit Methanol und DIPE gewaschen. Das Röhren des rohen Produkts in siedendem Ethanol, Abkühlen und die Filtration ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ref}}(\text{grad}_{20-100/20})$  = 15,7.

IR (KBr) unter anderem 1706s, 1631s, 1610s, 1589s, 1508m, 1482s, 1425m, 1364m, 1304m, 1283m, 1245m, 1170m, 1122m.

**[0145]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0146]** Schritt 24.1: Unter Ausschluss von Luft werden 7,22 g (42,4 mmol) an 3,3-Bis-(methylsulfonyl)-2-cyanoacrylonitril (Maybridge), 7,90 g (42,4 mmol) Piperazin-N-carbonsäure-tert-butylester (Aldrich, Milwaukee/USA) und 0,24 g (3 mmol) Pyridin zum Sieden in 75 ml Isopropanol für 4 Stunden erhitzt. Das Kühlen, eine Konzentration durch Eindampfung und Trocknen unter einem Hochvakuum ergeben 3-(4-tert-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-3-methylsulfanyl-2-cyanoacrylonitril.

$C_{14}H_{20}N_4SO_2$ : Berechnet: C 54,52%, H 6,54%, N 18,17%, S 10,40%. Gefunden: C 54,37%, H 6,50%, N 17,85%, S 10,25%.

**[0147]** Schritt 24.2: Unter Ausschluss von Luft werden 15,0 g (48,7 mmol) an 3-(4-tert-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-3-methylsulfanyl-2-cyanoacrylonitril und 2,93 g (58,4 mmol) Hydrazinhydrat in 85 ml Methanol zum

Sieden erhitzt. Nach 5,5 Stunden wird das Reaktionsgemisch gekühlt und durch Eindampfung unter Bildung von 5-Amino-3-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-1H-pyrazol-4-carbonitril konzentriert. Analyse berechnet für  $C_{13}N_{20}N_6O_2$  (+0,18H<sub>2</sub>O): C 52,83%, N 6,94%, N 28,43%, H<sub>2</sub>O 1,10%. Gefunden: C 52,64%, N 6,87%, N 28,35%, H<sub>2</sub>O 1,07%.

**[0148]** Schritt 24.3: Unter einer Stickstoffatmosphäre wird eine Suspension aus 12,87 g (44 mmol) an 5-Amino-3-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-1H-pyrazol-4-carbonitril in 150 ml Toluol unter Rückfluss für 6 Stunden mit 18,1 ml (90%, 94 mmol) an N,N-Dimethylformamiddiethylacetale gekocht. Das Abkühlen, Konzentration durch Eindampfung und Röhren in DIPE ergibt N'-(3-(4-tert-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-4-cyano-1H-pyrazol-5-yl)-N,N-dimethylformamidin. Analyse berechnet für  $C_{16}H_{25}N_7O_2$  (+0,07H<sub>2</sub>O): C 55,12%, N 7,27%, N 28,12%, H<sub>2</sub>O 0,36%. Gefunden: C 55,14%, N 7,24%, N 27,74%, H<sub>2</sub>O 0,34%.

**[0149]** Beispiel 25: Unter einer Stickstoffatmosphäre werden 2,0 g (4,65 mmol) an 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Beispiel 24) in 80 ml Dioxan und 80 ml HCl/Dioxan (4 N) bei 60°C für 2 Stunden gerührt. Das Abkühlen und eine Filtration ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(piperazin-1-yl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidindihydrochlorid. Analyse berechnet für  $C_{15}H_{16}N_7Cl \times 2HCl$  (+0,14H<sub>2</sub>O + 5% Dioxan): C 44,93%, H 4,78%, N 22,97%, Cl 24,91%, H<sub>2</sub>O 0,68%. Gefunden: C 45,12%, N 4,73%, N 23,16%, Cl 24,67%, H<sub>2</sub>O 0,68%. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 8,0$ .

**[0150]** Beispiel 26: Unter Kühlen mit Eis wird eine Lösung aus 48,5 mg (0,37 mmol) Propionsäureanhydrid in 10 ml Dioxan zu 100 mg (0,248 mmol) an 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(piperazin-1-yl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidindihydrochlorid (siehe Beispiel 25) und 103 mg (0,74 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wird langsam auf RT erhitzt, für 5 Stunden gerührt, dann mit Methylenechlorid verdünnt und zweimal mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die anorganischen Phasen werden zweimal mit Methylenechlorid extrahiert und die organischen Phasen werden getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und durch Eindampfung konzentriert. Das Röhren in ~10 ml Ethanol ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(4-propionylpiperazin-1-yl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin. Smp. 247–250°C. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 11,8$ . FAB-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 386.

**[0151]** Beispiel 27: Analog zu Beispiel 26 werden 100 mg (0,248 mmol) an 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(piperazin-1-yl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidindihydrochlorid und 103 mg (0,74 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml Wasser mit 38 mg (0,37 mmol) Essigsäureanhydrid in 10 ml Dioxan unter Bildung von 3-(4-Acetyl

pip

erazin-1-yl)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 10,8$ . FAB-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 372

**[0152]** Beispiel 28: Unter einer Stickstoffatmosphäre werden 57,6 mg (0,41 mmol) Benzoylchlorid bei 0°C zu 150 mg (0,373 mmol) an 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(piperazin-1-yl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidindihydrochlorid in 6 ml Methylenechlorid/Pyridin (1:1) gegeben. Nach 17 Stunden Röhren bei 0°C wird ein weiteres Äquivalent Benzoylchlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch wird dann für weitere 6 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit Methylenechlorid verdünnt und zweimal mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die anorganischen Phasen werden zweimal mit Methylenechlorid extrahiert und die organischen Phasen werden getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und durch Eindampfung konzentriert. Das Röhren in einer kleinen Menge Ethylacetat ergibt 3-(4-Benzoylpiperazin-1-yl)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin. Smp. 277–281°C. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 13,5$ . FAB-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 434.

**[0153]** Beispiel 29: In einer Ampulle werden 150 mg (1,25 mmol) Pivalinsäurechlorid und 10 mg an 4-Dimethylaminopyridin zu 150 mg (0,373 mmol) an 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(piperazin-1-yl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidindihydrochlorid in 6 ml Methylenechlorid/Pyridin (1:1) gegeben. Nach 8 Tagen Röhren bei 70°C wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, filtriert und mit Methylenechlorid gewaschen. Das Filtrat wird durch Eindampfung konzentriert und der Rückstand wird in DMSO gelöst und in Wasser gegossen. Eine Filtration und Waschen mit Wasser ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(4-pivaloylpiperazin-1-yl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 13,8$ . FAB-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 414.

**[0154]** Beispiel 30: Analog zu Beispiel 26 werden 100 mg (0,248 mmol) an 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(piperazin-1-yl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidindihydrochlorid und 103 mg (0,74 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml Wasser mit 81,5 mg (0,37 mmol) an Laurinsäurechlorid in 10 ml Dioxan umgesetzt und extrahiert. Eine Säulenchromatographie ( $SiO_2$ , Methylenechlorid/Ethylacetat/Essigsäure = 50:50:1) ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(4-[n-decanoyl]piperazin-1-yl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 22,6$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 512$ .

**[0155]** Beispiel 31: Unter einer Stickstoffatmosphäre werden 75 mg (0,74 mmol) an NMM und 110  $\mu\text{l}$  (0,84 mmol) Isobutylchlorformiat bei 0°C zu 92 mg (0,74 mmol) Picolinsäure in 4 ml THF gegeben und das Gemisch wird auf RT erhitzt und dann für 35 min gerührt. Dann werden 100 mg (0,248 mmol) an 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(piperazin-1-yl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidindihydrochlorid und 103 mg (0,74 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Dioxan (1:1) zugegeben und das Gemisch wird für 1 Stunde zur Vervollständigung der Reaktion gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 200 ml Wasser gegossen und die gewünschte Verbindung wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Es wird 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(4-[pyridyl-2-carbonyl]piperazin-1-yl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin erhalten.

Smp. 233–235°C. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 11,6$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 435$ .

**[0156]** Beispiel 32: Unter einer Stickstoffatmosphäre und unter Eiskühlung werden 8 ml (8 mmol) an DIBAL-H zu 345 mg an 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(pyrid-2-yl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin in 30 ml DMEU gegeben und das Gemisch wird für 2 Stunden gerührt, während sich die Suspension löst. Es werden 15 ml Ethylacetat zugegeben und das Gemisch wird für 30 min gerührt und mit 150 ml Methanol verdünnt. Es werden 1 ml Wasser und 10 g  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  zu dem Niederschlag gegeben, gefolgt von Rühren für 15 min und anschließender Filtration. Der Methylalkohol wird aus dem Filtrat in einem Rotationsverdampfer eingedampft. Die entstehende DMEU Lösung wird in 400 ml Wasser gegossen, bis zur Vervollständigung der Reaktion gerührt und filtriert. Der Filterrückstand wird in DMSO aufgenommen, wieder filtriert und das Filtrat wird in 200 ml Wasser gegossen. Eine Filtration und Waschen mit Wasser ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(pyrid-2-yl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

Smp. 235–239°C. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 7,9$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 352$ .

**[0157]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0158]** Schritt 32.1: Unter mildem Erhitzen werden 522 mg (2,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 360 mg Essigsäure in 52 ml Methanol gelöst. Dann werden bei RT 321 mg (3,0 mmol) Pyridin-2-carbaldehyd zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht zur Vervollständigung der Reaktion gerührt, während 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(pyrid-2-yl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin sich abtrennt. Der Letztere wird abfiltriert, mit Methanol gewaschen und unter einem Hochvakuum getrocknet.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) 9,22 (s, 1H), 8,79 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 8$ , 1H), 8,16 (m, 1H), 8,05 (t,  $J = 8$ , 1H), 7,70 (d,  $J = 8$ , 1H), 7,59 (m, 1H), 7,42 (t,  $J = 8$ , 1H), 7,17 (d,  $J = 8$ , 1H).

**[0159]** Beispiel 33: Analog zu Schritt 32.1 werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 180 mg Essigsäure in 26 ml Methanol gelöst und mit 161 mg (1,5 mmol) Pyridin-4-carbaldehyd unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(pyrid-4-yl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Eine Reduktion des obigen Zwischenprodukts in 25 ml DMEU mit 8 ml (8 mmol) DIBAL-H analog zu Beispiel 32 und eine analoge Aufarbeitung ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(pyrid-4-yl)methylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 7,7$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 352$ .

**[0160]** Beispiel 34: Unter einer Stickstoffatmosphäre werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6), 161 mg (1,5 mmol) Pyridin-3-carbaldehyd und 180 mg Essigsäure in 39 ml DMEU/Methanol (1:2) bei RT für 1 Stunde gerührt. Es werden 440 mg (7 mmol) an  $\text{NaCNBH}_3$  dann zugegeben und das Reaktionsgemisch wird zum Sieden erhitzt. Nach 20 Stunden werden weitere 440 mg  $\text{NaCNBH}_3$  zugegeben und das Reaktionsgemisch wird bei einer Siedetemperatur für 15 Stunden gerührt, dann in 0,6 Liter einer 1% wässrigen  $\text{K}_2\text{B}_4\text{O}_7 \times 4\text{H}_2\text{O}$  Lösung gegossen und über Nacht zur Vervollständigung der Reaktion gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Eine Umkristallisation aus siedendem Ethylacetat ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(pyrid-3-yl)methylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

Smp. 204–206°C. MS  $(M)^+ = 351$ . HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 7,6$ .

**[0161]** Beispiel 35: Unter einer Stickstoffatmosphäre werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6), 261 mg (1,5 mmol) an 4-(Tetrazol-5-yl)benzaldehyd und 180 mg Essigsäure in 39 ml DMEU/Methanol (1:2) bei RT für 1 Stunde gerührt. Dann werden 440 mg (7 mmol)  $\text{NaCNBH}_3$  zugegeben und das Reaktionsgemisch wird zum Sieden erhitzt. Nach 15 Stunden werden weitere 440 mg  $\text{NaCNBH}_3$  zugegeben und das Reaktionsgemisch wird wieder bei einer Siedetemperatur für 15 Stunden gerührt, dann in 0,6 Liter einer 1% wässrigen  $\text{K}_2\text{B}_4\text{O}_7 \times 4\text{H}_2\text{O}$  Lösung gegossen und über Nacht

zur Vervollständigung der Reaktion gerührt. Das Gemisch wird auf pH 3,9 mit 2 N HCl angesäuert und das Produkt das ausfällt wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Erhitzen in 20 ml Ethanol und eine Filtration ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(tetrazol-5-yl)benzylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 9,8$ . MS:  $(M + H)^+ = 418$ .

**[0162]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0163]** Schritt 35.1: Es werden 20,0 g (0,47 mol) Lithiumchlorid und 20,5 g (0,315 mol) Natriumazid zu 41,2 g (0,315 mol) an 4-Cyanobenzaldehyd in 310 ml Methoxyethanol gegeben und das Gemisch wird für 6 Stunden (Argonatmosphäre) zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wird es in 1 Liter an Eis/HCl 37% (10:1) gegossen und sorgfältig zur Vervollständigung der Reaktion gerührt. Eine Filtration und Waschen mit Wasser ergibt 4-(Tetrazol-5-yl)benzaldehyd. Smp. 180–182°C.

**[0164]** Beispiel 36: Unter einer Stickstoffatmosphäre werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6), 273 mg (1,5 mmol) Biphenyl-4-carbaldehyd und 180 mg Essigsäure in 39 ml DMEU/Methanol (1:2) bei RT für 1 Stunde gerührt. Es werden 440 mg (7 mmol) an  $\text{NaCNBH}_3$  zugegeben und das Reaktionsgemisch wird auf 50°C erhitzt. Nach 15 Stunden werden weitere 440 mg  $\text{NaCNBH}_3$  zugegeben und das Reaktionsgemisch wird bei Siedetemperatur für 15 Stunden gerührt, dann in 0,6 Liter einer 1% wässrigen  $\text{K}_2\text{B}_4\text{O}_7 \times 4\text{H}_2\text{O}$  Lösung gegossen und über Nacht zur Vervollständigung der Reaktion gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Ein Erhitzen in 20 ml Ethanol und eine Filtration ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(4-phenylbenzylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

Smp. 250–252°C. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 14,1$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 427$ .

**[0165]** Beispiel 37: Analog zu Beispiel 34 werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6), 282 mg (1,5 mmol) an 4-(2-Methyl-2H-tetrazol-5-yl)benzaldehyd und 180 mg Essigsäure in 39 ml DMEU/Methanol (1:2) bei RT für 1 Stunde gerührt und dann mit zwei 440 mg (7 mmol) Portionen an  $\text{NaCNBH}_3$  umgesetzt. Es wird 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(2-methyltetrazol-5-yl)-benzylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin erhalten.

Smp. 232–235°C. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 11,4$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 433$ .

**[0166]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0167]** Schritt 37.1: Unter Eiskühlung wird eine Lösung aus 75,5 g (0,434 mol) an 4-(Tetrazol-5-yl)-benzaldehyd (Schritt 35.1) in 550 ml DMF/Dioxan (1:1) tropfenweise zu 179,7 g (1,30 mol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in 200 ml DMF/Dioxan (1:1) gegeben, für 30 min gerührt und dann werden 40 ml (0,64 mol) Methyliodid tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 3 Stunden in einem Eisbad gerührt und schließlich für 15 Stunden bei RT gerührt, in 2,8 Liter Eiswasser gegossen und für 10 min gerührt und die Verbindung wird abfiltriert und mit Wasser unter Bildung von 4-(2-Methyl-2H-tetrazol-5-yl)benzaldehyd gewaschen.

Smp. 137–139°C.

**[0168]** Beispiel 38: Analog zu Beispiel 32 werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 180 mg Essigsäure in 26 ml Methanol gelöst und mit 168 mg (1,5 mmol) Thiophen-3-carbaldehyd unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(thien-3-yl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Eine Reduktion dieses Zwischenprodukts in 15 ml DMEU mit 8 ml (8 mmol) DIBAL-H, eine analoge Aufarbeitung und ein Verdau in DIPE ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(thien-3-yl)methylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 11,4$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 357$

**[0169]** Beispiel 39: Analog zu Beispiel 32 werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 180 mg Essigsäure in 26 ml Methanol gelöst und mit 170 mg (1,5 mmol) Thiazol-2-carbaldehyd unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(thiazol-2-yl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Die Reduktion des obigen Zwischenprodukts in 15 ml DMEU mit 8 ml (8 mmol) DIBAL-H, eine analoge Aufarbeitung und ein Verdau in DIPE ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(thiazol-2-yl)methylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 9,8$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 358$ .

**[0170]** Beispiel 40: Analog zu Beispiel 32 werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 180 mg Essigsäure in 26 ml Methanol gelöst und mit 143 mg (1,5 mmol) Pyrrol-2-carbaldehyd unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(1H-pyrrol-2-yl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

mino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Die Reduktion des obigen Zwischenprodukts in 15 ml DMEU mit 8 ml (8 mmol) DIBAL-H, eine analoge Aufarbeitung und ein Verdau in DIPE ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(1H-pyrrol-2-yl)methylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 8,2$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 340$ .

**[0171]** Beispiel 41: Analog zu Beispiel 32 werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 180 mg Essigsäure in 26 ml Methanol gelöst und mit 144 mg (1,5 mmol) Imidazol-2-carbaldehyd unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(1H-imidazol-2-yl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Die Reduktion des obigen Zwischenprodukts in 15 ml DMEU mit 8 ml (8 mmol) DIBAL-H, eine analoge Aufarbeitung und ein Verdau in Ethanol ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(1H-imidazol-2-yl)methylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 5,8$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 341$ .

**[0172]** Beispiel 42: Analog zu Beispiel 32 werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 180 mg Essigsäure in 26 ml Methanol gelöst und mit 144 mg (1,5 mmol) 3-Furaldehyd unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(fur-3-yl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Die Reduktion des obigen Zwischenprodukts in 15 ml DMEU mit 8 ml (8 mmol) DIBAL-H, eine analoge Aufarbeitung und ein Verdau in DIPE ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(fur-3-yl)methylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

Smp. 207–209°C. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 8,4$ . MS:  $(M)^+ = 340$ ,  $(M - H)^+ = 339$ .

**[0173]** Beispiel 43: Analog zu Beispiel 32 werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 180 mg Essigsäure in 26 ml Methanol gelöst und mit 144 mg (1,5 mmol) Imidazol-4-carbaldehyd (zur Herstellung siehe: Ph. D. Stein und St. E. Hall, US Patent 4 977 174, 11 th Dec. 1990) unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(1H-imidazol-4-yl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Die Reduktion des obigen Zwischenprodukts in 15 ml DMEU mit 8 ml (8 mmol) DIBAL-H, eine analoge Aufarbeitung und ein Verdau in Ethylacetat ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(1H-imidazol-4-yl)methylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) = 5,9$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 341$ .

**[0174]** Beispiel 44: Analog zu Beispiel 32 werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 180 mg Essigsäure in 26 ml Methanol gelöst und mit 144 mg (1,5 mmol) Furfural unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(fur-2-yl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Die Reduktion des obigen Zwischenprodukts in 15 ml DMEU mit 8 ml (8 mmol) DIBAL-H und eine analoge Aufarbeitung ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(fur-2-yl)methylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) = 8,4$ . MS:  $(M)^+ = 340$ .

**[0175]** Beispiel 45: Analog zu Beispiel 32 werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 180 mg Essigsäure in 26 ml Methanol gelöst und mit 164 mg (1,5 mmol) an 1-Methylpyrrol-2-carbaldehyd unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(1-methylpyrrol-2-yl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Die Reduktion des obigen Zwischenprodukts in 15 ml DMEU mit 8 ml (8 mmol) DIBAL-H und eine analoge Aufarbeitung ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(1-methylpyrrol-2-yl)methylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) = 6,7$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 354$ .

**[0176]** Beispiel 46: Analog zu Beispiel 32, wird 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(3-phenoxybenzylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin erhalten.

**[0177]** Beispiel 47: Analog zu Beispiel 32, wird 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(3-4-chlorphenoxybenzylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin erhalten.

**[0178]** Beispiel 48: Analog zu Beispiel 32, wird 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(naphth-2-yl-methylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin erhalten.

**[0179]** Beispiel 49: Analog zu Beispiel 32 werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin und 190 mg Essigsäure in 26 ml Methanol gelöst und mit 182 mg (1,5 mmol) an 6-Methylpyridin-2-carbaldehyd unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(6-methylpyrid-2-yl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Eine Reduktion des obigen Zwischenprodukts in 15 ml DMEU mit 8 ml (8 mmol) DIBAL-H, analoge Aufarbeitung und Verdau in Ethylacetat ergeben 4-(3-Chlorphe-

nylamino)-3-[(6-methylpyrid-1-yl)methylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

Smp: 231–233°C. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) = 6,6$  MS:  $(M)^+ = 365$ .

**[0180]** Beispiel 50: Analog zu Beispiel 34 wird 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(2-ethoxycarbonylcycloprop-1-yl)methylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin erhalten.

**[0181]** Beispiel 51: Analog zu Beispiel 32 werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 180 mg Essigsäure in 26 ml Methanol gelöst und mit 345 mg (1,5 mmol) an 4-(2-tert-Butyltetrazol-5-yl)benzaldehyd unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(4-(2-tert-butyl-tetrazol-5-yl)-phen-1-yl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Eine Reduktion des obigen Zwischenprodukts in 15 ml DMEU mit 8 ml (8 mmol) DIBAL-H, eine analoge Aufarbeitung und Rühren in DIPE ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(2-tert-butyl-tetrazol-5-yl)benzylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

Smp: 168–170°C. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) = 10,4$ . MS:  $(M)^+ = 474$ .

**[0182]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0183]** Schritt 51.1: In einem Autoklaven werden 5,0 g (28,7 mmol) an 4-(Tetrazol-5-yl)benzaldehyd (Schritt 35.1) in 33 ml Toluol bei 110°C für 2 Stunden mit ~2,4 g Isobuten und 377 µl Methansulfinsäure erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml Ethylacetat verdünnt, zweimal mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$  Lösung, einmal mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und durch Eindampfung konzentriert. Eine Kristallisation aus Ethanol ergibt 4-(2-tert-Butyltetrazol-5-yl)benzaldehyd.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 10,11 (s, HCO), 8,31 (d,  $J = 8$ , 2H), 8,11 (d,  $J = 8$ , 2H), 1,78 (s, 9H).

**[0184]** Beispiel 52: Unter Ausschluss von Luft werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin und 180 mg Essigsäure unter mildem Erhitzen in 26 ml Methanol gelöst und mit 419 mg (1,5 mmol) an 4-Formyl-1-methylpyridiniumbenzolsulfonat umgesetzt. Nach 20 Stunden Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch durch Eindampfung konzentriert. Der Rückstand wird in 15 ml DMEU aufgenommen, auf 0°C gekühlt und 8 ml (8 mmol) DIBAL-H werden zugegeben. Nach 2 Stunden werden 15 ml Ethylacetat zugegeben und das Reaktionsgemisch wird für 1 Stunde gerührt und mit 150 ml Methanol verdünnt. Es werden 1 ml Wasser und 10 g  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  zugegeben, gefolgt von Röhren für 1 Stunde und anschließender Filtration. Das Filtrat wird durch Eindampfung (RV, HV) konzentriert und der Rückstand wird in 12 ml Methanol/HCl 1 N (1:1) aufgenommen und filtriert. Eine Konzentration des Filtrats durch Eindampfung und Trennung mittels präparativer Hochdruckchromatographie (C18-Nucleosil, Wasser/Acetonitril + 0,05% TFA) ergeben 4-[(4-(3-Chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin-3-ylamino)methyl]-1-methylpyridiniumtrifluoracetat.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{5-40}) = 11,6$ .

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 9,17 (d,  $J = 6$ , 2H), 8,64 (d,  $J = 6$ , 2H), 8,41 (s, 1H), 7,85 (sb, 1H), 7,55 (d,  $J = 8$ , 1H), 7,35 (t,  $J = 8$ , 1H), 7,17 (d,  $J = 8$ , 1H), 4,53 (s, 3H).

**[0185]** Beispiel 53: Analog zu Beispiel 32 werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 180 mg Essigsäure in 26 ml Methanol gelöst und mit 168 mg (1,5 mmol) an Thiophen-2-carbaldehyd unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(thien-2-yl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Eine Reduktion des obigen Zwischenprodukts in 15 ml DMEU mit 8 ml (8 mmol) DIBAL-H, analoge Aufarbeitung und Kristallisation aus Ethylacetat ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(thien-2-yl)methylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

Smp: 228–229°C. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) = 8,9$ . MS:  $(M)^+ = 356$ .

**[0186]** Beispiel 54: Analog zu Beispiel 32 werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 180 mg Essigsäure in 26 ml Methanol gelöst und mit 293 mg (1,5 mmol) an 4-(Pyrid-2-yl)benzaldehyd unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(4-(pyrid-2-yl)phen-1-yl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Eine Reduktion des obigen Zwischenprodukts in 36 ml DMEU mit 9,6 ml (9,6 mmol) DIBAL-H und eine analoge Aufarbeitung ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(pyrid-2-yl)benzylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 9,0$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 428$ .

**[0187]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0188]** Schritt 54.1: Es werden 6,93 g (29,9 mmol) an 4-Brombenzaldehyddimethylacetal in 40 ml THF bei 40–50°C tropfenweise zu einer Suspension aus 0,8 g (31,6 mmol) Magnesiumspänen und einer kleinen Menge

Iod in 10 ml THF gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 65°C erhitzt und bei dieser Temperatur für etwa 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT gekühlt und das Grignard Reagenz wird tropfenweise zu einer Lösung aus 4,46 g (28,2 mmol) an 2-Brompyridin (Fluka, Buchs, Schweiz) und 0,4 g (0,74 mmol) an [1,3-Bis(diphenylphosphin)propan]nickel(II)chlorid (DPPE, Fluka, Buchs, Schweiz) in 100 ml THF (leicht exotherm) gegeben. Nachdem die Zugabe vollständig ist, wird das Reaktionsgemisch am Rückfluss für 4 Stunden gekocht, kann sich dann abkühlen und 100 ml Wasser werden zugegeben. Das Gemisch wird auf etwa 50 ml in einem Rotationsverdampfer konzentriert mit Ethylacetat verdünnt und mit 0,1 N Chlorwasserstoffsäure (3 mal) extrahiert. Die vereinigten HCl Extrakte werden bei RT für 20 min gerührt, mit konz. Ammoniaklösung basisch gemacht und mit Methylchlorid extrahiert. Nach der Entfernung des Lösemittels wird der Rückstand auf Silicagel (Hexan : Ethylacetat = 2:1) chromatographiert. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden konzentriert und 4-(Pyrid-2-yl)benzaldehyd kristallisiert spontan aus.

TLC:  $R_f = 0,22$  (Hexan/Ethylacetat = 2:1).

**[0189]** Beispiel 55: Unter Eiskühlung werden 10,3 ml (10,3 mmol) DIBAL-H zu 550 mg (1,29 mmol) an 4-(3-Chlorphenylamino)-3-{{[4-(pyrid-3-yl)phenyl]methyleneamino}-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin gegeben, das in 25 ml DMEU gelöst wurde und das Reaktionsgemisch wird für 60 min gerührt. Es werden 15 ml Ethylacetat zugegeben und das Gemisch wird für 5 min gerührt und mit 300 ml Methanol und 1 ml Wasser verdünnt. Dann werden 20 g an  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  zugegeben und nach 15 min wird das Gemisch filtriert und das Filtrat wird durch Eindampfung in einem Rotationsverdampfer konzentriert. Der Rückstand wird in 0,5 Liter Wasser und 0,7 Liter Ethylacetat gegossen und die wässrige Phase wird abgetrennt und zwei weitere Male mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden 20 mal mit Wasser (bis DMEU-frei) und schließlich mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und durch Eindampfung konzentriert. Das Rühren in Methanol und eine Filtration bis zur Klarheit und Rühren in Ethylacetat und Diethylether ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(pyrid-3-yl)benzylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

TLC:  $R_f = 0,47$  ( $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}/\text{H}_2\text{O}/\text{Essigsäure} = 85:13:1,5:0,5$ ).

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-110}) = 6,4$ . FAB-MS:  $(\text{M} + \text{H})^+ = 428$ .

**[0190]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0191]** Schritt 55.1: Eine Lösung aus 7,05 g (102 mmol) Natriumnitrit in 16 ml Wasser wird tropfenweise bei 5°C über einen Zeitraum von 30 min zu einer Suspension aus 11,8 g (0,10 mol) an 4-Aminobenzonitril in 40 ml Wasser und 36,2 ml konz. HCl gegeben. Die trübe gelbe Reaktionslösung wird dann tropfenweise bei 35–40°C über einen Zeitraum von 100 min zu 121 ml Pyridin gegeben. Nach 45 Minuten Rühren bei 90°C wird das überschüssige Pyridin eingedampft (RV, 60°C) und der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und durch Eindampfung konzentriert. Eine Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/Ethylacetat 4:1→3:2→1:1→Ethylacetat) ergibt 4-(Pyridin-2-yl)benzonitril, gefolgt von 4-(Pyrid-3-yl)-benzonitril [ $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,86 (dd,  $J = 2, 1, 1\text{H}$ ), 8,68 (dd,  $J = 5, 2, 1\text{H}$ ), 7,89 (m, 1H), 7,79 (d,  $J = 9, 2\text{H}$ ), 7,69 (d,  $J = 9, 2\text{H}$ ), 7,43 (dd,  $J = 8, 5, 1\text{H}$ )] und schließlich 4-(Pyridin-4-yl)benzonitril.

**[0192]** Schritt 55.2: In Anwesenheit von 1 g Raney Nickel werden 783 mg (4,34 mmol) an 4-(Pyrid-3-yl)benzonitril und 2,71 g (10,4 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin in 200 ml Methanol und 1,87 g Essigsäure hydriert (normaler Druck RT). Die entstehende graue Suspension wird mit 0,3 Litern THF verdünnt, auf 50°C erhitzt und filtriert. Aus dem Filtrat wird so nach einer Konzentration durch Eindampfung und Rühren in Ethylacetat und dann in Methanol 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(pyrid-3-yl)phenyl]methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin erhalten.

TLC:  $R_f = 0,57$ . ( $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}/\text{H}_2\text{O}/\text{Essigsäure} = 85:13:1,5:0,5$ ). FAB-MS:  $(\text{M} + \text{H})^+ = 426$ .

**[0193]** Beispiel 56: Analog zu Beispiel 55 wird 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(pyrid-4-yl)benzylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin aus 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin und 4-(Pyrid-4-yl)benzonitril (Schritt 55.2) erhalten.

**[0194]** Beispiel 57: Analog zu Beispiel 32 werden 521 mg (2,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 343  $\mu\text{l}$  Essigsäure in 50 ml Methanol gelöst und mit 567 mg (3,0 mmol) an 4-(Thiazol-2-yl)benzaldehyd unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(thiazol-2-yl)phen-1-yl]methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Das obige Zwischenprodukt wird in 30 ml DMEU mit 16 ml (16 mmol) DIBAL-H reduziert und analog aufgearbeitet. Das rohe Produkt wird in THF/Methanol gelöst, 20 g Silicagel werden zugegeben und das Gemisch wird zu einem Pulver getrocknet. Eine Auftragung auf eine Silicagelsäule und Elution mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}/\text{H}_2\text{O}/\text{Essigsäure}$  (85:13:1,5:0,5) ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(thiazol-2-yl)benzylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

Smp: 241–243°C. TLC:  $R_f = 0,44$  ( $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}/\text{H}_2\text{O}/\text{Essigsäure} = 85:13:1,5:0,5$ ). HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) =$

9,0. FAB-MS:  $(M + H)^+ = 434$ .

**[0195]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0196]** Schritt 57.1: Unter Argon werden 9,2 g (379 mmol) Magnesium in 84 ml THF gegeben und auf 60°C erhitzt. Eine Lösung aus 82,6 g (357 mmol) an 4-Brombenzaldehyddimethylacetal (zur Herstellung siehe J. Org. Chem. 56, 4280 (1991)) in 677 ml THF wird dann tropfenweise über einen Zeitraum von 30 min zugegeben und das Gemisch wird bei einer Siedetemperatur für weitere 40 min erhitzt. Die Grignardlösung wird abgekühlt, in einen Tropftrichter dekantiert und tropfenweise über einen Zeitraum von 30 min zu einer rötlichen Suspension aus 31,7 ml (338 mmol) an 2-Bromthiazol und 5,39 g (9,95 mmol) an 1,3-Bis(diphenylphosphin)propan-nickel(II)chlorid (Aldrich, Milwaukee/USA) in 1,68 Liter THF gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei RT für 12 Stunden gerührt, weitere 5,39 g an 1,3-Bis(diphenylphosphin)propan-nickel(II)chlorid werden zugegeben und das Rühren wird für weitere 7 Stunden fortgesetzt. Dann werden 840 ml Wasser zugegeben, das Rühren wird für 10 min ausgeführt, das THF wird in einem Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand wird in 1,0 Liter Diethylether und 340 ml an 2 N HCl für 1,5 Stunden gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden zweimal mit 0,5 N HCl, Wasser, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$  Lösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und durch Eindampfung konzentriert. Eine Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/Ethylacetat = 4:1) und ein Verdau in Hexan ergeben 4-(Thiazol-2-yl)benzaldehyd.

TLC:  $R_f = 0,21$  (Hexan/Ethylacetat = 3:1). Smp. 91–92°C.

**[0197]** Beispiel 58: Analog zu Beispiel 32 werden 521 mg (2,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 343 µl Essigsäure in 50 ml Methanol gelöst und mit 567 mg (3,0 mmol) an 4-(Thiazol-5-yl)benzaldehyd unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(4-(thiazol-5-yl)phenyl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Eine Reduktion des obigen Zwischenprodukts in 30 ml DMEU mit 16 ml (16 mmol) DIBAL-H, analoge Aufarbeitung und ein Verdau in Diethylether ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(thiazol-5-yl)benzylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

Smp: 235°C. TLC:  $R_f = 0,42$  ( $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}/\text{H}_2\text{O}/\text{Essigsäure} = 85:13:1,5:0,5$ ). HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) = 8,5$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 434$ .

**[0198]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0199]** Schritt 58.1: In ein Druckrohr wird ein Gemisch aus 3,7 g (20 mmol) an 4-Brombenzaldehyd, 6,64 ml (93 mmol) Thiazol, 2,94 g Kaliumacetat und 1,16 g (1 mmol)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  in 50 ml Dimethylacetamid bei 150°C für 12 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch Eindampfung konzentriert, Wasser wird zu dem Rückstand gegeben und das Gemisch wird dreimal mit Methylenechlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden durch Baumwollwatte filtriert, durch Eindampfung konzentriert und chromatographiert ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/Ethylacetat = 1:2): Es wird 4-(Thiazol-5-yl)benzaldehyd erhalten.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 11,4$ .

**[0200]** Beispiel 59: Analog zu Beispiel 32 werden 521 mg (2,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 343 µl Essigsäure in 50 ml Methanol gelöst und mit 565 mg (3,0 mmol) an 3-(2-Methyltetrazol-5-yl)benzaldehyd unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(3-(2-methyltetrazol-5-yl)phenyl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Eine Reduktion des obigen Zwischenprodukts in 30 ml DMEU mit 16 ml (16 mmol) DIBAL-H, analoge Aufarbeitung und ein Verdau in Methanol ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[3-(2-methyltetrazol-5-yl)benzylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

TLC:  $R_f = 0,51$  ( $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}/\text{H}_2\text{O}/\text{Essigsäure} = 85:13:1,5:0,5$ ). HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) = 8,7$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 433$ .

**[0201]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0202]** Schritt 59.1: Es werden 5,8 g (42,1 mmol) Triethylaminhydrochlorid und 6,0 g (92,3 mmol) Natriumazid zu einer Lösung aus 4,0 g (30,5 mmol) an 3-Cyanobenzaldehyd in 100 ml an 1-Methyl-2-pyrrolidon gegeben und für 1,5 Stunden bei 110°C erhitzt (Argonatmosphäre). Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 0,6 Liter an Eis/37% HCl (20:1) gegossen und sorgfältig zur Vervollständigung der Reaktion gerührt. Eine Extraktion mit 3 Portionen Ethylacetat, Waschen der organischen Phasen mit 3 × Wasser und Kochsalzlösung, Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), Konzentration durch Eindampfung und Rühren in Diethylether ergibt 3-(Tetrazol-5-yl)benzaldehyd.

Smp. 185–189°C. TLC:  $R_f = 0,13$  ( $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}/\text{H}_2\text{O}/\text{Essigsäure} = 85:13:1,5:0,5$ ).

**[0203]** Schritt 59.2: Unter Ausschluss von Luft werden 10,0 g (57,4 mmol) an 3-(Tetrazol-5-yl)benzaldehyd zu 23,7 g (172 mmol) Kaliumcarbonat in 120 ml DMF/Dioxan (1:1) in einem Eisbad gegeben. Es werden 5,37 ml (86 mmol) Methyliodid tropfenweise hierzu gegeben und das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden in dem Eisbad gerührt und für 1 Stunde bei RT. Das Reaktionsgemisch wird in 0,5 Liter Wasser gerührt und das rohe Produkt wird unter Vakuum abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Ein Lösen in 0,3 Liter Ethylacetat, Waschen mit Kochsalzlösung, Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), Konzentration durch Eindampfung und Rühren in Diethylether ergibt 3-(2-Methyltetrazol-5-yl)benzaldehyd.

TLC:  $R_f = 0,47$  (Hexan/Ethylacetat = 3:1).

**[0204]** Beispiel 60: Analog zu Beispiel 32 werden 521 mg (2,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 343  $\mu\text{l}$  Essigsäure in 50 ml Methanol gelöst und mit 691 mg (3,0 mmol) an 3-(2-Tert-butyl-tetrazol-5-yl)benzaldehyd unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[3-(2-tert-butyl-tetrazol-5-yl)phenyl]methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Eine Reduktion des obigen Zwischenprodukts in 30 ml DMEU mit 16 ml (16 mmol) DIBAL-H, analoge Aufarbeitung und Verdau in Methanol ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[3-(2-tert-butyltetrazol-5-yl)benzylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

TLC:  $R_f = 0,60$  ( $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}/\text{H}_2\text{O}/\text{Essigsäure} = 85:13:1,5:0,5$ ). HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) = 10,3$ .

**[0205]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0206]** Schritt 60.1: In einen Autoklaven werden 3,2 g (18,4 mmol) an 3-(Tetrazol-5-yl)benzaldehyd (siehe Schritt 59.1) in 22 ml Toluol bei 110°C für 1,5 Stunden mit ~1,5 g Isobuten und 0,216 ml Methansulfonsäure erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml Ethylacetat verdünnt, viermal mit Wasser und einmal mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und durch Eindampfung konzentriert. Eine Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/Ethylacetat = 3:1) und Kristallisation aus Diethylether/Hexan (-15°C) ergibt 3-(2-tert-Butyltetrazol-5-yl)benzaldehyd.

TLC:  $R_f = 0,41$  (Hexan/Ethylacetat = 3:1). FAB-MS:  $(M + H)^+ = 231$ .

**[0207]** Beispiel 61: Analog zu Beispiel 32 werden 521 mg (2,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin und 343  $\mu\text{l}$  Essigsäure in 50 ml Methanol gelöst und mit 565 mg (3,0 mmol) an 2-(2-Methyltetrazol-5-yl)benzaldehyd unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[2-(2-methyltetrazol-5-yl)phenyl]methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Das obige Zwischenprodukt wird in 30 ml DMEU mit 16 ml (16 mmol) DIBAL-H reduziert und das Reaktionsgemisch wird analog hydrolysiert. Die DMEU Lösung wird in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase ergibt nach siebenmaligem Waschen mit Wasser und einmal mit Kochsalzlösung, Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), Konzentration durch Eindampfung und Verdau in Diethylether 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[2-(2-methyltetrazol-5-yl)benzylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

TLC:  $R_f = 0,47$  ( $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}/\text{H}_2\text{O}/\text{Essigsäure} = 85:13:1,5:0,5$ ). HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) = 9,0$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 433$ .

**[0208]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0209]** Schritt 61.1: Es werden 20,3 g (147 mmol) Triethylaminhydrochlorid und 21,0 g (322 mmol) Natriumazid zu einer Lösung aus 14,0 g (107 mmol) an 2-Cyanobenzaldehyd in 350 ml an 1-Methyl-2-pyrrolidon gegeben und bei 110°C für 3 Stunden (Argonatmosphäre) erhitzt. Die schwarze Reaktionslösung wird in 0,6 Liter Eis/37% HCl (20:1) gegossen und sorgfältig zur Vervollständigung der Reaktion gerührt. Eine Extraktion mit 3 Portionen Ethylacetat, Waschen der organischen Phasen mit 3 × Wasser und Kochsalzlösung, Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), Konzentration durch Eindampfung und Rühren in Diethylether ergibt 2-(Tetrazol-5-yl)benzaldehyd. Smp. 130°C. TLC:  $R_f = 0,10$  ( $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}/\text{H}_2\text{O}/\text{Essigsäure} = 85:13:1,5:0,5$ ).

**[0210]** Schritt 61.2: Unter Ausschluss von Luft werden 8,0 g (45,9 mmol) an 2-(Tetrazol-5-yl)benzaldehyd zu 19 g (138 mmol) Kaliumcarbonat in 100 ml DMF/Dioxan (1:1) in einem Eisbad gegeben. Es werden 4,25 ml (68 mmol) Methyliodid tropfenweise hierzu gegeben und das Reaktionsgemisch wird für 1 Stunde in dem Eisbad und für 1,5 Stunden bei RT gerührt. Das Gemisch wird in 1 Liter Wasser und 0,6 Liter Ethylacetat gerührt und die wässrige Phase wird abgetrennt und weitere zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden viermal mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und durch Eindampfen konzentriert. Eine Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/Ethylacetat = 3:1) und ein Rühren in Hexan ergibt 2-(2-Methyltetrazol-5-yl)benzaldehyd, TLC:  $R_f = 0,41$  (Hexan/Ethylacetat = 3:1), FAB-MS:  $(M + H)^+ = 189$ .

**[0211]** Beispiel 62: Analog zu Beispiel 32 werden 521 mg (2,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-

no)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 343  $\mu$ l Essigsäure in 50 ml Methanol gelöst und mit 691 mg (3,0 mmol) an 2-(2-tert-Butyltetrazol-5-yl)benzaldehyd unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(2-(2-tert-butyltetrazol-5-yl)phenyl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Eine Reduktion des obigen Zwischenprodukts in 30 ml DMEU mit 16 ml (16 mmol) DIBAL-H und analoge Aufarbeitung ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[2-(2-tert-butyltetrazol-5-yl)benzylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin. TLC:  $R_f$  = 0,64 (CHCl<sub>3</sub>/Methanol/H<sub>2</sub>O/Essigsäure = 85:13:1,5:0,5). HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100})$  = 10,3.

**[0212]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0213]** Schritt 62.1: In einen Autoklaven werden 6,4 g (36,7 mmol) an 2-(Tetrazol-5-yl)benzaldehyd (siehe Schritt 61.1) in 50 ml Toluol bei 110°C für 1,5 Stunden mit ~3 g Isobuten und 0,432 ml Methansulfonsäure erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 300 ml Ethylacetat verdünnt, viermal mit Wasser und einmal mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und durch Eindampfung konzentriert. Eine Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/Ethylacetat = 4:1) und Kristallisation aus Hexan mit einer kleinen Menge Diethylether bei -20°C ergibt 2-(2-tert-Butyltetrazol-5-yl)benzaldehyd.

TLC:  $R_f$  = 0,36 (Hexan/Ethylacetat = 10:1).

**[0214]** Beispiel 63: Unter mildem Erhitzen werden 195 mg (0,75 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) und 135 mg Essigsäure in 20 ml Methanol gelöst. Dann wird bei RT ~1,0 mmol Tetrazol-5-carbaldehyd zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht zur Vervollständigung der Reaktion gerührt, während ein Feststoff sich abtrennt. Eine Konzentration durch Eindampfung auf etwa die Hälfte des Volumens und eine Filtration ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(tetrazol-5-yl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin. Weiteres Material kann aus der Mutterlauge durch Konzentration mittels Eindampfung und Rühren des Rückstands in Isopropanol erhalten werden. Unter einer Stickstoffatmosphäre werden 208 mg des obigen Zwischenprodukts in 27 ml DMEU gelöst und unter Eiskühlung werden 4,2 ml (4,2 mmol) DIBAL-H zugegeben und das Gemisch wird für 7 Stunden gerührt. Es werden 13 ml Ethylacetat zugegeben und das Gemisch wird für 30 min gerührt und mit 130 ml Methanol verdünnt. Es werden 0,9 ml Wasser und 9 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zu dem Niederschlag gegeben, gefolgt von Rühren für 30 min und dann Filtration. Das Filtrat wird durch Eindampfung (RV, HV) konzentriert und chromatographiert (SiO<sub>2</sub>: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Methanol 4:1) und das rohe Produkt wird in Isopropanol/ Diethylether unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(tetrazol-5-yl)methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin gerührt.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100})$  = 6,7. FAB MS (M + H)<sup>+</sup> = 343.

**[0215]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0216]** Schritt 63.1: Unter Ausschluss von Feuchtigkeit werden 420 g Natriumacetat zu 167 ml Hydroxyacetonitril (70% in Wasser) und 1,2 Liter Diethylether gegeben. Unter Eiskühlung werden 244 ml Acetylchlorid tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch wird bei RT für 5 Stunden gerührt. Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat wird durch Eindampfung unter milden Bedingungen konzentriert. Eine Destillation des Rückstands ergibt Acetoxyacetonitril. Siedepunkt: 80°C (30 mbar).

**[0217]** Schritt 63.2: Unter Ausschluss von Feuchtigkeit werden 70 g (0,7 mol) Acetoxyacetonitril und 146 g (2,25 mol) Natriumazid in 200 ml THF gegeben. In eine zweite Apparatur werden unter Eiskühlung 107 g (0,8 mol) wasserfreies Aluminiumchlorid in Portionen in 1 Liter THF (exotherm) gegeben. Diese Lösung wird dann tropfenweise zu der Acetoxyacetonitrillösung gegeben. Das Gemisch wird dann für 25 Stunden zum Sieden erhitzt. Bei 5°C werden 40 ml an 5 N HCl, 300 ml Methanol und weitere 300 ml an 5 N HCl tropfenweise (pH = 1, HN<sub>3</sub> zerstört) zugegeben. Dann wird Stickstoff durch die Apparatur für 2 Stunden geblasen, gefolgt von einer Filtration und Waschen mit Methanol. Das Filtrat wird durch Eindampfung konzentriert und der Eindampfungsrückstand wird dreimal mit heißem Ethylacetat und einmal mit Aceton extrahiert. Eine Teilkonzentration der Ethylacetat/Acetonextrakte durch Eindampfung (→Kristallisation), Filtration und Röhren in Diethylether ergibt 5-Hydroxymethyltetrazol.

Smp. 180–181°C.

**[0218]** Schritt 63.3: Es werden 15 g (0,15 mol) an 5-Hydroxymethyltetrazol und 90 g Mangandioxid (Aldrich, Milwaukee/USA) in 1,5 Liter Aceton bei RT für 13 Tage gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann durch Hyflo filtriert und der Rückstand wird mit einer großen Menge Aceton und schließlich Methanol gewaschen. Eine Konzentration der Acetonextrakte durch Eindampfung ergibt Tetrazol-5-carbaldehyd.

<sup>1</sup>H NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): 10,26 (s, 1H), 5,02 (s, 1H).

**[0219]** Beispiel 64: In Übereinstimmung mit den in diesem Text beschriebenen Verfahren wird 4-(3-Chlorphenylamino)-3-((2-methyltetrazol-5-yl)methylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin erhalten.

**[0220]** Beispiel 65: In Übereinstimmung mit den in diesem Text beschriebenen Verfahren wird 4-(3-Amino)-3-[(2-tert-butyltetrazol-5-yl)methylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin erhalten.

**[0221]** Beispiel 66: Unter Ausschluss von Feuchtigkeit werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) in 2,5 ml Dioxan und 1 ml DMEU gelöst. Es werden 138  $\mu$ l (1,1 mmol) Benzylisocyanat zugegeben und das Reaktionsgemisch wird bei RT über Nacht gerührt. Das Dioxan wird aus dem Reaktionsgemisch in einem Rotationsverdampfer eingedampft. Die entstehende gelbe Lösung wird in 75 ml Wasser gegossen und das ausfallende Produkt wird abfiltriert. Das Rühren in siedendem Ethylacetat ergibt 3-(Benzylaminocarbonylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) = 9,5$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 394$ .

**[0222]** Beispiel 67: Unter Ausschluss von Feuchtigkeit werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) in 2,5 ml Dioxan und 1 ml DMEU gelöst. Dann werden 137  $\mu$ l (1,1 mmol) an 3-Chlorphenylisocyanat zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT und schließlich für 16 Stunden bei 60°C gerührt. Wenn gemäß HPLC nicht das gesamte Pyrazolpyrimidin umgesetzt ist, werden weitere 40  $\mu$ l an 3-Chlorphenylisocyanat zugegeben und das Gemisch wird für weitere 20 Stunden bei 60°C gerührt. Eine Aufarbeitung analog zu Beispiel 66 und Rühren in heißem Ethanol ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(3-chlorphenylamino)carbonylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) = 12,4$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 414$ .

**[0223]** Beispiel 68: Unter Ausschluss von Feuchtigkeit werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) in 2,5 ml Dioxan und 1 ml DMEU gelöst. Dann werden 202 mg (1,1 mmol) an 4-Chlor-2-methylphenylisocyanat (Maybridge) zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT und schließlich für 16 Stunden bei 60°C gerührt. Eine Aufarbeitung analog zu Beispiel 66 und Rühren in DMSO/Ethylacetat ergibt 4-(3-Chlor-2-methylphenylamino)thiocarbonylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) = 12,2$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 444$ .

**[0224]** Beispiel 69: Unter Ausschluss von Feuchtigkeit werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6) in 2,5 ml Dioxan und 1 ml DMEU gelöst. Dann werden 161  $\mu$ l (1,1 mmol) an 1-Naphthylisocyanat zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Eine Aufarbeitung analog zu Beispiel 66 ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(naphth-1-yl-amino)carbonylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) = 12,0$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 430$ .

**[0225]** Beispiel 70: Unter Ausschluss von Feuchtigkeit werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin in 2,5 ml Dioxan und 1 ml DMEU gelöst. Dann werden 160  $\mu$ l (1,1 mmol) an n-Hexylisocyanat zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Das Dioxan wird dann in einem Rotationsverdampfer verdampft und 30 ml DIPE und 40 ml Hexan werden zu dem Rückstand gegeben. Eine Filtration unter Vakuum und Waschen mit DIPE/Hexan ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(n-hexylamino)carbonylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) = 10,3$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 388$ .

**[0226]** Beispiel 71: Analog zu Beispiel 70 wird 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(pyrid-3-yl-methyl-amino)carbonylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin erhalten.

**[0227]** Beispiel 72: Analog zu Beispiel 34 werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6), 168 mg (1,5 mmol) Cyclohexancarbaldehyd und 180 mg Essigsäure in 39 ml DMEU/Methanol (1:2) gerührt und dann mit 440 g (7 mmol) an NaCNBH<sub>3</sub> umgesetzt. Das Rühren in DIPE ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(cyclohexylmethylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin. Smp. 188–190°C. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 12,8$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 357$ .

**[0228]** Beispiel 73 (Referenzbeispiel): Analog zu Beispiel 34 werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6), 129 mg (1,5 mmol) Pivaldehyd und 180 mg Essigsäure in 39 ml DMEU/Methanol (1:2) gerührt und dann mit 440 mg (7 mmol) an NaCNBH<sub>3</sub> umgesetzt. Nachdem die Reaktion gemäß HPLC unvollständig ist, werden 129 mg Pivaldehyd, 180 mg Essigsäure und 440 mg NaCNBH<sub>3</sub> öfters zugegeben, bis die HPLC zeigt, dass das gesamte Pyrazolpyrimidin umgesetzt

ist. Zwischen den individuellen Zugaben wird das Reaktionsgemisch bei einer Siedetemperatur für 20 Stunden jeweils gerührt. Eine analoge Aufarbeitung und Rühren in Hexan ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(2,2-dimethylpropylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

Smp. 229–231°C. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 11,6$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 331$ .

**[0229]** Beispiel 74 (Referenzbeispiel): Analog zu Beispiel 34 werden 261 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Schritt 1.6), 150 mg (1,5 mmol) Capronaldehyd und 180 mg Essigsäure in 39 ml DMEU/Methanol (1:2) gerührt und dann mit 440 mg (7 mmol) an NaCNBH<sub>3</sub> umgesetzt. Das Rühren in DIPE ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(n-hexylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin. HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) = 9,9$ . FAB-MS:  $(M + H)^+ = 345$ .

**[0230]** Beispiel 75: Analog zu Beispiel 32 werden 260 mg (1,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin und 172 µl Essigsäure in 25 ml Methanol gelöst und mit 261 mg (1,5 mmol) an 3-(Tetrazol-5-yl)benzaldehyd (Schritt 59.1) unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(3-tetrazol-5-yl)phenyl]methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Unter Eiskühlung werden 8 ml (8 mmol) DIBAL-H zu dem obigen Zwischenprodukt in 15 ml DMEU gegeben und das Reaktionsgemisch wird für 30 min gerührt. Es werden 15 ml Ethylacetat zugegeben und das Gemisch wird für 15 min gerührt, mit 150 ml Methanol und 1 ml Wasser verdünnt und durch Eindampfung in einem Rotationsverdampfer konzentriert. Der Rückstand wird in 0,5 Liter Wasser und 0,5 Liter Ethylacetat gegossen und mit 1 N HCl auf pH 3 angesäuert und die wässrige Phase wird abgetrennt und weiter 3 × mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden mehrere Male mit Wasser und schließlich mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und durch Eindampfung konzentriert. Das Rühren in Ether ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[3-(tetrazol-5-yl)benzylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

TLC:  $R_f = 0,13$  ( $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}/\text{H}_2\text{O}/\text{Essigsäure} = 85:13:1:5:0,5$ ), HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) = 7,4$ , FAB-MS:  $(M + H)^+ = 419$ .

**[0231]** Beispiel 76: Analog zu Beispiel 32 werden 521 mg (2,00 mmol) an 3-Amino-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin und 343 µl Essigsäure in 50 ml Methanol gelöst und mit 523 mg (3,0 mmol) an 2-(Tetrazol-5-yl)benzaldehyd (Schritt 61.1) unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(2-tetrazol-5-yl)phenyl]methylenamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgesetzt. Das obige Zwischenprodukt wird in 30 ml DMEU mit 16 ml (16 mmol) DIBAL-H reduziert und das Reaktionsgemisch wird analog hydrolysiert. Die DMEU Lösung wird in Wasser gegossen, mit 1 N HCl auf pH = 3 eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase ergibt nach zehnmaligem Wasser mit Wasser und einmal mit Kochsalzlösung, einer Trocknung ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), einer Konzentration durch Eindampfung und einem Verdau in Diethylether 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[2-(tetrazol-5-yl)benzylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

TLC:  $R_f = 0,19$  ( $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}/\text{H}_2\text{O}/\text{Essigsäure} = 85:13:1,5:0,5$ ), HPLC:  $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100}) = 7,7$ , FAB-MS:  $(M + H)^+ = 419$ .

**[0232]** Beispiel 77: Ein Gemisch aus 200 mg (0,521 mmol) an 3-(4-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinhydrat, 0,061 ml (0,0548 mmol) an Butylisocyanat und 5 ml an THF wird bei 20°C für 15 Stunden gerührt und dann durch Eindampfung im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in 5 ml siedendem Methanol verdaut, auf 5°C abgekühlt und filtriert, wobei man 3-[4-(n-Butylaminocarbonylamino)methyl]phenylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin erhält.

Smp. 217–218°C.

**[0233]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0234]** Schritt 77.1: Ein Gemisch aus 86,1 g (505,6 mmol) an 3,3-bis-Methylmercaptop-2-cyano-acrylonitril [zur Herstellung siehe: Chem. Ber. 95, 2861 (1962)], 112,4 g (505,6 mmol) an 4-(N-Boc-aminomethyl)anilin [zur Herstellung siehe: WO 93/00095] und 750 ml Methanol wird am Rückfluss für 5 Stunden erhitzt und dann im Vakuum konzentriert, bis die Kristallisation beginnt. Nach der Filtration wird 3-[4-(N-Boc-aminomethyl)phenylamino]-2-cyano-3-methylmercaptopacrylonitril erhalten.

Smp. 154–157°C. ESI-MS:  $(M - H)^- = 343$ .

**[0235]** Schritt 77.2: Ein Gemisch aus 117,8 g (342 mmol) an 3-[4-(N-Boc-aminomethyl)phenylamino]-2-cyano-3-methylmercaptopacrylonitril, 20,54 ml (41,45 mmol) Hydrazinhydrat und 750 ml Methanol wird unter Rückfluss für 3 Stunden erhitzt und dann durch Eindampfung im Vakuum bei 50°C unter Bildung von 5-Amino-3-[4-(N-Boc-aminomethyl)phenylamino]-4-cyanopyrazol in Form eines amorphen Rückstands konzentriert. TLC- $R_f = 0,28$  (Methylenchlorid/Methanol [9:1]).

**[0236]** Schritt 77.3: Ein Gemisch aus 117,7 g (341,9 mmol) an 5-Amino-3-[4-(N-Boc-aminomethyl)phenylamino]-4-cyanopyrazol, 76,3 ml (445,2 mmol) N,N-Dimethylformamiddiethylacetal und 1200 mg Toluol wird unter Rückfluss für 5 Stunden erhitzt. Das Kühlen auf 20°C, Filtration und Waschen der Kristalle mit Toluol und Diethylether ergeben 3-[4-(N-Boc-aminomethyl)phenylamino]-4-cyano-5-dimethylaminomethylenaminopyrazol. Smp. 227–228°C. ESI-MS: (M – H)<sup>–</sup> = 382.

**[0237]** Schritt 77.4: Ein Gemisch aus 94 g (245,1 mmol) an 3-[4-(Boc-aminomethyl)phenylamino]-4-cyano-5-dimethylaminomethylenaminopyrazol, 44,2 g (269,4 mmol) an 3-Chloranilinhydrochlorid [zur Herstellung siehe: Justus Liebigs Ann. Chem. 176, 45 (1875)] und 1000 ml Ethanol wird unter Rückfluss für 60 Stunden erhitzt und dann durch Eindampfen im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und die organische Phase wird mit eiskalter 0,5 N Chlorwasserstoffsäure, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und durch Eindampfung im Vakuum konzentriert. Nach der Umkristallisation des Rückstands aus Ethylacetat/Hexan und aus Methanol/Methylenchlorid wird 3-[4-(N-Boc-aminomethyl)phenylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin erhalten. Smp. 196°C. ESI-MS: (M – H)<sup>–</sup> = 464.

**[0238]** Schritt 77.5: Ein Gemisch aus 25 g (53,65 mmol) an 3-[4-(N-tert-Butyloxycarbonyl)aminomethyl]phenylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin und 350 ml an 3 N methanolischer Chlorwasserstoffsäure wird bei 50°C für 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch kann sich dann auf RT abkühlen und der Filterrückstand wird mit Methanol und Diethylether gewaschen und der Filtrationsrückstand wird zwischen gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und durch Eindampfung im Vakuum konzentriert. Nach der Umkristallisation des Rückstands aus Methanol/Wasser wird 3-(4-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin in Form des Monohydrats erhalten. Smp. 207–209°C. ESI-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 366.

**[0239]** Beispiel 78: Ein Gemisch aus 115 mg (0,3 mmol) an 3-(4-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinhydrat (siehe Schritt 77.5), 0,041 ml (0,318 mmol) an 3-Methoxyphenylisocyanat und 4 ml THF wird bei 20°C für 15 Stunden gerührt und dann durch Eindampfung im Vakuum konzentriert. Nach der Umkristallisation des Rückstands aus Ethylacetat/Hexan wird 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-[(3-methoxyphenylamino)carbonylaminomethyl]phenylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin in Form des Monohydrats erhalten.

Smp. 157–160°C. ESI-MS: (M – H)<sup>–</sup> = 513.

**[0240]** Beispiel 79: Ein Gemisch aus 150 mg (0,391 mmol) an 3-(4-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinhydrat (siehe Schritt 77.5), 34,3 mg (0,483 mmol) Ethylisocyanat und 5 ml THF wird bei 20°C für 15 Stunden gerührt und dann werden 4 ml Diethylether zugegeben. Eine Filtration und Waschen des Filterrückstands mit Diethylether ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(ethylaminocarbonylaminomethyl)phenylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin, das einen Wassergehalt von 0,61% aufweist. Smp. 228–230°C (Zersetzung). ESI-MS: (M – H)<sup>–</sup> = 435.

**[0241]** Beispiel 80: Ein Gemisch aus 150 mg (0,391 mmol) an 3-(4-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinhydrat (siehe Schritt 77.5), 31,4 mg (0,429 mmol) Methylisothiocyanat und 5 ml THF wird bei 20°C für 15 Stunden gerührt. Eine Konzentration auf ein Volumen von etwa 1 ml, Zugabe von 5 ml Diethylether zu dem Konzentrat und Filtration ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(methylaminothiocarbonylaminomethyl)phenylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin, das einen Wassergehalt von 1,22% aufweist. Smp. 216–218°C (Zersetzung). ESI-MS: (M – H)<sup>–</sup> = 437.

**[0242]** Beispiel 81: Eine Lösung aus 57,4 mg (0,573 mmol) Bernsteinsäureanhydrid in 0,5 ml THF wird tropfenweise unter Rühren zu einer Suspension, die auf 0°C gekühlt ist, aus 200 mg (0,521 mmol) an 3-(4-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinhydrat (siehe Schritt 77.5) in 3 ml THF gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei RT für 4 Stunden gerührt und dann wird eine weitere Lösung aus 57,4 mg (0,573 mmol) Bernsteinsäureanhydrid in 0,5 ml THF zugegeben. Das Gemisch wird für weitere 3 Stunden bei 40°C gerührt, kann dann auf RT abkühlt und wird filtriert und der Filterrückstand wird mit Diethylether gewaschen. Es wird 3-[4-[(3-Carboxypropionyl)aminomethyl]phenylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin erhalten, das einen Wassergehalt von 2,45% aufweist. Smp. 205–207°C. ESI-MS: (M – H)<sup>–</sup> = 464.

**[0243]** Beispiel 82: Eine Lösung aus 0,0503 ml (0,548 mmol) Dimethylcarbamoylchlorid in 0,5 ml THF wird tropfenweise zu einer Suspension, die auf 0°C gekühlt ist, aus 150 mg (0,391 mmol) an 3-(4-Aminomethylphe-

nylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinhydrat (siehe Schritt 77.5) in 2,5 ml THF und 0,079 ml (0,567 mmol) Triethylamin unter Rühren gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei RT für 17 Stunden gerührt und dann filtriert und der Filterrückstand wird nacheinander mit THF, Wasser, THF und Diethylether gewaschen. Es wird 4-(3-Chlorphenylaminol-3-[4-(dimethylaminocarbonylaminomethyl)phenylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin mit einem Wassergehalt von 1,22% erhalten.

Smp. 238–240°C. ESI-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 437.

**[0244]** Beispiel 83: Ein Gemisch aus 150 mg (0,391 mmol) an 3-(4-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinhydrat (siehe Schritt 77.5), 95 mg (1,17 mmol) Kaliumcyanat, 3 ml Ethanol, 3 ml Wasser und 0,0258 ml (0,451 mmol) Essigsäure wird unter Rückfluss für 1 Stunde erhitzt. Nach dem Kühlen auf etwa 20°C, Filtration und Umkristallisation des Filtrationsrückstands aus Methanol/Wasser wird 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(4-{ureidomethyl}phenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin erhalten.

Smp. > 280°C. FAB-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 409.

**[0245]** Beispiel 84: Ein Gemisch aus 300 mg (0,782 mmol) an 3-(4-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinhydrat (siehe Schritt 77.5), 223 mg (0,819 mmol) an Boc-glycinhydroxysuccinimidester (Fluka) und 5 ml THF wird bei 20°C für 1,5 Stunden gerührt. Eine Filtration und Waschen des Filterrückstands mit THF und Diethylether ergibt 3-[4-(N-{N-tert-Butyloxycarbonylglycyl}aminomethyl)phenylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin mit einem Wassergehalt von 1,02%.

Smp. 205°C. ESI-MS: (M – H)<sup>-</sup> = 521.

**[0246]** Beispiel 85: Ein Gemisch aus 200 mg (0,521 mmol) an 3-(4-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinhydrat (siehe Schritt 77.5), 157 mg (0,548 mmol) an Boc-L-alanylhydroxysuccinimidester (Fluka) und 4 ml THF wird bei 20°C für 1,5 Stunden gerührt. Dann werden 2 ml Diethylether und 5 ml Hexan zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Rühren wird bei RT für weitere 0,5 Stunden fortgesetzt. Nach einer Filtration und Umkristallisation des Filterrückstands aus Methanol/Diethylether wird 3-[4-(N-{N-tert-Butyloxycarbonyl-L-alanyl}aminomethyl)phenylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin mit einem Wassergehalt von 5,09% erhalten.

Smp. 153–155°C. ESI-MS: (M – H)<sup>-</sup> = 535.  $[\alpha]_D^{20} = -13,4 \pm 2,1^\circ$  (c = 0,47%, Methanol).

**[0247]** Beispiel 86: Ein Gemisch aus 250 mg (0,651 mmol) an 3-(4-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinhydrat (siehe Schritt 77.5), 214 mg (0,685 mmol) an Boc-L-prolylhydroxysuccinimidester (Fluka) und 5 ml THF wird bei 20°C für 15 Stunden gerührt. Dann werden 3 ml Diethylether und 2,5 ml Hexan zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Rühren wird bei RT für etwa 0,5 Stunden fortgesetzt. Nach einer Filtration und Umkristallisation des Filterrückstands aus Acetonitril wird 3-[4-(N-{N-tert-Butyloxycarbonyl-L-prolyl}aminomethyl)phenylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin mit einem Wassergehalt von 1,73% erhalten.

Smp. 160°C. ESI-MS: (M – H)<sup>-</sup> = 561.  $[\alpha]_D^{20} = -30,0 \pm 1,9^\circ$  (c = 0,527%, Methanol).

**[0248]** Beispiel 87: Ein Gemisch aus 200 mg (0,378 mmol) an 3-[4-(N-{N-Boc-glycyl}aminomethyl)phenylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Beispiel 84), 0,049 ml (0,756 mmol) Methansulfonsäure, 5 ml Methanol und 4 ml Wasser wird unter Rückfluss für 6 Stunden erhitzt und dann durch Eindampfung im Vakuum konzentriert. Nach der Umkristallisation des Rückstands aus Methanol wird 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(N-glycylaminomethyl)phenylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidindimesylat mit einem Wassergehalt von 4,78% erhalten.

Smp. 140°C (Zersetzung). ESI-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 423.

**[0249]** Beispiel 88: Ein Gemisch aus 100 mg (0,177 mmol) an 3-[4-(N-{N-Boc-1-alanyl}aminomethyl)phenylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Beispiel 85) und 4 ml an 3 N methanolischer Chlorwasserstoffsäure wird bei 20°C für 15 Stunden gerührt und dann werden etwa 5 ml Diethylether zugegeben. Eine Filtration und Waschen des Filterrückstands mit Diethylether ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(N-(L-alanyl)aminomethyl)phenylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin × 1,9-Hydrochlorid mit einem Wassergehalt von 6,36%.

Smp. 220°C (Zersetzung). ESI-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 437.  $[\alpha]_D^{20} = -1,4 \pm 2,0^\circ$  (c = 0,508%, Methanol).

**[0250]** Beispiel 89: Ein Gemisch aus 110 mg (0,192 mmol) an 3-[4-(N-{N-Boc-1-prolyl}aminomethyl)phenylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Beispiel 86) und 3,5 ml an 3 N methanolischer Chlorwasserstoffsäure wird bei 20°C für 3 Stunden gerührt und dann werden etwa 3,5 ml Diethylether zugegeben. Eine Filtration und Waschen des Filterrückstands mit Diethylether ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(N-(L-prolyl)aminomethyl)phenylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin × 1,6-Hydrochlorid mit einem

Wassergehalt von 6,1%.

Smp. 230–235°C (Zersetzung). ESI-MS:  $(M + H)^+ = 463$ .  $[\alpha]_D^{20} = -28,0 \pm 2,0^\circ$  (c = 0,49%, Methanol).

**[0251]** Beispiel 90: Ein Gemisch aus 500 mg (1,34 mmol) an 3-(3-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (Wassergehalt: 1,79%), 402 mg (2,73 mmol) an N,N-Dimethylformamiddiethylacetal und 5 ml Methanol wird bei 30°C für 2 Stunden gerührt und dann durch Eindampfung im Vakuum konzentriert. Eine Kristallisation des Rückstands aus Ethylacetat, Filtration und Waschen der Filterrückstands mit Ethylacetat ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[3-(dimethylaminomethylenaminomethyl)phenylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin mit einem Wassergehalt von 1,68%.

Smp. 175–177°C. ESI-MS:  $(M + H)^+ = 421$ .

**[0252]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0253]** Schritt 90.1: Ein Gemisch aus 102,1 g (600 mmol) an 3,3-bis-Methylmercapto-2-cyano-acrylonitril, 133,3 g (600 mmol) an 3-(N-Boc-aminomethyl)anilin (WO 93/00095) und 1100 ml Methanol wird unter Rückfluss für 6,5 Stunden erhitzt und durch Eindampfung im Vakuum konzentriert. Eine Kristallisation des Rückstands aus Ethylacetat, Filtration und Waschen des Filterrückstands mit Ethylacetat ergibt 3-[3-(N-Boc-aminomethyl)phenylamino]-2-cyano-3-methyl-mercaptoacrylonitril.

Smp. 150–151°C.

**[0254]** Schritt 90.2: Ein Gemisch aus 145,4 g (422 mmol) aus 3-[3-(N-Boc-aminomethyl)phenylamino]-2-cyano-3-methylmercaptoacrylonitril, 21,96 ml (443 mmol) Hydrazinhydrat und 1000 ml Methanol wird unter Rückfluss für 2 Stunden erhitzt und dann durch Eindampfung im Vakuum unter Bildung von 5-Amino-3-[3-(N-Boc-aminomethyl)phenylamino]-4-cyanopyrazol konzentriert.

TLC- $R_f = 0,28$  (Methylenchlorid/Methanol [9:1]).

**[0255]** Schritt 90.3: Ein Gemisch aus 138,57 g (422 mmol) an 5-Amino-3-[3-(N-Boc-aminomethyl)phenylamino]-4-cyanopyrazol, 78,9 ml (460,4 mmol) N,N-Dimethylformamiddiethylacetal, 1350 ml Toluol und 150 ml Ethanol wird bei 40°C für 2 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen auf 15°C, Filtration und Waschen der Kristalle mit Diethylether wird 3-[3-(N-Boc-aminomethyl)phenylamino]-4-cyano-5-dimethylaminomethylenaminopyrazol erhalten.

Smp. 182–184°C.

**[0256]** Schritt 90.4: Ein Gemisch aus 25 g (65,2 mmol) an 3-[3-(N-Boc-aminomethyl)phenylamino]-4-cyano-5-dimethylaminomethylenaminopyrazol, 10,7 g (65,2 mmol) an 3-Chloranilinhydrochlorid [zur Herstellung siehe: Justus Liebigs Ann. Chem. 176, 45 (1875)] und 250 ml Methanol wird unter Rückfluss für 15 Stunden erhitzt und dann durch Eindampfung im Vakuum konzentriert. Die Reinigung des ölichen Rückstands wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel mit einer Partikelgröße von 0,04–0,06 mm mittels Ethylacetat durchgeführt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden durch Eindampfung konzentriert und der Rückstand wird aus Methanol unter Bildung von 3-[3-(N-Boc-aminomethyl)phenylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umkristallisiert. Smp. 147–148°C

**[0257]** Schritt 90.5: Ein Gemisch aus 12 g (25,75 mmol) an 3-[3-(N-Boc-aminomethyl)phenylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin und 200 ml an 3 N methanolischer Chlorwasserstoffsäure wird bei RT für 15 Stunden gerührt. Das viskose Reaktionsgemisch wird mit Methanol verdünnt und filtriert und der Filtrationsrückstand wird mit Diethylether unter Bildung des rohen Dihydrochlorids der gewünschten Verbindung (Smp. > 260°C) gewaschen. Das Dihydrochlorid wird in 107 ml Wasser gelöst und unter Rühren bei RT werden 80 ml gesättigte Lösung aus Natriumhydrogencarbonat in Wasser zu der Lösung gegeben. Das Gemisch wird bei 20°C für weitere 1,5 Stunden gewaschen und filtriert und der Filterrückstand wird mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen unter einem Hochvakuum bei 120°C wird 3-(3-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin mit einem Wassergehalt von 1,79% erhalten.

Smp. 212–214°C.

**[0258]** Beispiel 91: Ein Gemisch aus 300 mg (0,805 mmol) an 3-(3-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (Wassergehalt: 1,79%, siehe Schritt 90.5), 230 mg (0,845 mmol) an Boc-glycylhydroxysuccinimidester (Fluka) und 5 ml THF wird bei 20°C für 1,5 Stunden gerührt. Die Zugabe von 5 ml Diethylether zu dem Reaktionsgemisch, Filtration und Waschen des Filterrückstands mit Diethylether ergibt 3-[3-(N-tert-Butyloxycarbonylglycyl)aminomethyl]phenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin.

Smp. 181–183°C.

**[0259]** Beispiel 92: Ein Gemisch aus 300 mg (0,574 mmol) an 3-[3-(N-{N-Boc-glycyl)aminomethyl)phenylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Beispiel 91) und 10 ml an 4 N methanolischer Chlorwasserstoffsäure wird bei 20°C für 5 Stunden gerührt und dann werden 15 ml Diethylether zugegeben. Eine Filtration und Waschen des Filterrückstands mit Diethylether ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[3-(N-glycylaminomethyl)phenylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin  $\times$  1,8 Hydrochlorid, mit einem Wassergehalt von 6,33%.

Smp. 242–245°C. ESI-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 423.

**[0260]** Beispiel 93: Ein Gemisch aus 200 mg (0,537 mmol) an 3-(3-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (Wassergehalt: 1,79%, siehe Schritt 90.5) und 10 ml Toluol wird durch Eindampfung im Vakuum zur Entfernung des Wassers konzentriert und nach einer Wiederholung dieses Vorgangs wird der Rückstand in 10 ml Toluol aufgenommen. Nach der Zugabe von 59 mg (0,59 mmol) Bernsteinsäureanhydrid und 0,082 ml (0,59 mmol) Triethylamin wird das Reaktionsgemisch für 1 Stunde bei 80°C und für 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Weitere 21 mg (0,21 mmol) Bernsteinsäureanhydrid und 0,041 ml (0,2949 mmol) Triethylamin werden zu dem Reaktionsgemisch gegeben, das für weitere 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt wird, dann auf Raumtemperatur gekühlt wird und 10 ml Diethylether werden zugegeben. Eine Filtration, Reinigung des Filterrückstands durch Blitzchromatographie (Silicagel hat eine Partikelgröße von 0,04–0,06 mm, Eluent: Ethylacetat), Konzentration der das Produkt enthaltenden Fraktionen durch Eindampfung im Vakuum und Umkristallisation des Rückstands aus Methanol ergeben 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(3-[succinimidomethyl]phenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin mit einem Wassergehalt von 7,72%.

Smp. 140–142°C. ESI-MS: (M – H)<sup>-</sup> = 446.

**[0261]** Beispiel 94: Ein Gemisch aus 250 mg (0,671 mmol) an 3-(3-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (Wassergehalt: 1,79%, siehe Schritt 90.5), 104 mg (1,282 mmol) Kaliumcyanat, 1,4 ml Ethanol, 1,4 ml Wasser und 0,066 ml (1,154 mmol) Essigsäure wird unter Rückfluss für 15 min erhitzt. Nach dem Kühlen auf RT, Filtration, Waschen des Filterrückstands mit Wasser und Umkristallisation aus Ethanol/Diethylether/Hexan wird 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(3-[ureidomethyl]phenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin mit einem Wassergehalt von 1,19% erhalten.

Smp. > 270°C. ESI-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 409.

**[0262]** Beispiel 95: Ein Gemisch aus 300 mg (0,782 mmol) an 3-(4-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinhydrat (siehe Schritt 77.5) und 15 ml Toluol wird durch Eindampfung im Vakuum zur Entfernung des Wassers konzentriert und nach einer Wiederholung dieses Vorgangs wird der Rückstand in 15 ml Toluol aufgenommen. Nach der Zugabe von 117 mg (1,169 mmol) Bernsteinsäureanhydrid und 0,033 ml (0,237 mmol) Triethylamin wird das Reaktionsgemisch für 1 Stunde bei 80°C gerührt und für 22 Stunden mittels eines Wasserabscheidens erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf RT gekühlt und etwa 10 ml Diethylether werden zugegeben. Das Gemisch wird filtriert und der Filterrückstand wird mit Diethylether gewaschen. Der Filterrückstand wird zwischen Ethylacetat und 25 ml gesättigter Lösung aus Natriumhydrogencarbonat in Wasser aufgeteilt. Nach dem Waschen der organischen Phase mit Wasser und Kochsalzlösung, Trocknen über Natriumsulfat, Filtration und Konzentration des Filtrats im Vakuum fällt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(4-[succinimidomethyl]phenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin in kristalliner Form aus.

Smp. 155–157°C. FAB-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 448.

**[0263]** Beispiel 96: Analog zu Beispiel 95, ausgehend von 300 mg (0,782 mmol) an 3-(4-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinhydrat (siehe Schritt 77.5) und 160 mg (1,175 mmol) Phthalsäureanhydrid unter Zugabe von 0,033 ml (0,237 mmol) Triethylamin wird 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(4-[phthalimidomethyl]phenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin erhalten.

Smp. > 275°C. FAB-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 496.

**[0264]** Beispiel 97: Analog zu Beispiel 95, werden 300 mg (0,805 mmol) an 3-(3-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (Wassergehalt: 1,79%, siehe Schritt 90.5) und 164 mg (1,205 mmol) Phthalsäureanhydrid unter Zugabe von 0,034 ml (0,244 mmol) Triethylamin umgesetzt. Das Produkt, das immer noch leicht kontaminiert ist, wird durch Blitzchromatographie (Silicagel mit einer Partikelgröße von 0,04–0,06 mm, Eluent: Ethylacetat), Konzentration der das Produkt enthaltenden Fraktionen durch Eindampfung im Vakuum und Umkristallisation des Rückstands aus Methanol in 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(3-[phthalimidomethyl]phenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin umgewandelt (Wassergehalt: 0,9%).

Smp. 254–256°C. ESI-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 496.

**[0265]** Beispiel 98: Ein Gemisch aus 300 mg (0,805 mmol) an 3-(3-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (Wassergehalt: 1,79%, siehe Schritt 90.5), 242 mg (0,845 mmol) an

Boc-L-alanylhydroxysuccinimidester (Fluka) und 5 ml THF wird bei 20°C für 17 Stunden gerührt. Dann werden etwa 5 ml Diethylether zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Rühren wird bei RT für 15 min fortgesetzt. Eine Filtration und Waschen des Filterrückstands mit Diethylether ergibt 3-[3-(N-(N-tert-Butyloxycarbonyl-1-alanyl)aminomethyl)phenylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin mit einem Wassergehalt von 0,83%.

Smp. 150–153°C. ESI-MS: (M – H)<sup>–</sup> = 535.  $[\alpha]_D^{20} = -13,0 \pm 1,4^\circ$  (c = 0,783%, Methanol).

**[0266]** Beispiel 99: Ein Gemisch aus 300 mg (0,554 mmol) an 3-[3-(N-(N-Boc-1-alanyl)aminomethyl)phenylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (Wassergehalt 0,83%, siehe Beispiel 98) und 10 ml an 4 N methanolischer Chlorwasserstoffsäure wird bei 20°C für 21 Stunden gerührt und dann durch Eindampfen im Vakuum konzentriert. Eine Umkristallisation des Rückstands aus Ethanol/Diethylether ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[3-(N-(L-alanyl)aminomethyl)phenylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin × 1,7 Hydrochlorid mit einem Wassergehalt von 6,83%.

Smp. 222–225°C. ESI-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 437.  $[\alpha]_D^{20} = +1,6 \pm 1,1^\circ$  (c = 0,893%, Methanol).

**[0267]** Beispiel 100: Ein Gemisch aus 1,65 g (3,86 mmol) an 1-Benzyl-4-(3-chlorphenylamino)-3-(3-pyridylamino)pyrazol[3,4-d]pyrimidin, 3,1 g (23,25 mmol) wasserfreiem Aluminiumchlorid und 25 ml Toluol wird unter Rückfluss für 0,5 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann durch Eindampfen im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird mit 40 ml Wasser gerührt und filtriert und der Filterrückstand wird mit Wasser und Toluol gewaschen. Der Filtrationsrückstand wird unter Erhitzen in einem Gemisch aus 50 ml Ethylacetat und 15 ml Ethanol suspendiert und die Suspension wird noch warm filtriert und der Filterrückstand wird mit Ethylacetat gewaschen und in 10 ml an 1 N Natriumhydroxidlösung für etwa 10 min gerührt. Eine Filtration, Waschen mit Wasser und Umkristallisation des Filterrückstands zweimal aus Isopropylalkohol ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(3-pyridylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin mit einem Wassergehalt von 3,4%.

Smp. 233–234°C.

**[0268]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0269]** Schritt 100.1: Ein Gemisch aus 11 g (64,6 mmol) an 3,3-Bis-methylmercapto-2-cyanoacrylonitril, 6 g (63,75 mmol) an 3-Aminopyridin und 50 ml Toluol wird bei 60°C für 18 Stunden gerührt. Eine Filtration des noch warmen Reaktionsgemisches und Waschen des Filterrückstands mit Toluol ergibt 2-Cyano-3-methylmercapto-3-(3-pyridylamino)acrylonitril.

Smp. 180–181°C.

**[0270]** Schritt 100.2: Eine Gemisch aus 13,75 g (70,48 mol) Benzylhydrazindihydrochlorid, 28,2 ml einer 5,4 molaren methanolischen Natriummethanolatlösung und 100 ml Ethanol wird für 15 min gerührt und 12,45 g (57,57 mmol) an 2-Cyano-3-methylmercapto-3-(3-pyridylamino)-acrylonitril werden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluss für 12 Stunden erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt und filtriert und das Filtrat wird durch Eindampfen im Vakuum konzentriert. Zur Reinigung wird der Rückstand in Methylenechlorid gelöst und die Lösung wird über 200 g Silicagel filtriert. Das Filtrat wird wieder durch Eindampfen konzentriert und der Rückstand wird einer Blitzchromatographie über Silicagel mit einer Partikelgröße von 0,035–0,07 mm, mittels tert-Butylmethylether und tert-Butylmethylether/Methanol (49:1 und 19:1 und 9:1) als Eluent unterzogen. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden durch Eindampfen konzentriert und der Rückstand wird aus 100 ml Isopropylalkohol umkristallisiert. Nach einer wiederholten Umkristallisation aus Isopropylalkohol wird 5-Amino-1-benzyl-4-cyano-3-(3-pyridylamino)pyrazol erhalten.

Smp. 191–192°C.

**[0271]** Schritt 100.3: Ein Gemisch aus 3 g (10,33 mmol) an 5-Amino-1-benzyl-4-cyano-3-(3-pyridylamino)pyrazol und 60 ml an 98% wässriger Ameisensäure wird unter Rückfluss für 3 Stunden erhitzt und dann durch Eindampfen auf etwa 1/3 des Originalvolumens konzentriert. Nach der Zugabe einer kleinen Menge Eis wird das Reaktionsgemisch auf einen pH Wert von etwa 9 durch die tropfenweise Zugabe unter kräftigem Rühren einer 2 N Natriumhydroxidlösung eingestellt. Eine Filtration und Waschen des Filterrückstands mit Wasser ergibt 1-Benzyl-4-hydroxy-3-(3-pyridylamino)pyrazol[3,4-d]pyrimidin mit einem Wassergehalt von 2,8%.

Smp. 150–160°C.

**[0272]** Schritt 100.4: Ein Gemisch aus 2,5 g (7,63 mmol) an 1-Benzyl-4-hydroxy-3-(3-pyridylamino)pyrazol[3,4-d]pyrimidin und 15 ml Phosphoroxychlorid wird unter Rückfluss für 2,5 Stunden erhitzt und durch Eindampfen im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in 15 ml Methylenchlorid gelöst, 2,5 ml (23,79 mmol) an 3-Chloranilin werden zu der Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch wird bei 20°C für 15 Stunden gerührt. Das Gemisch wird dann zwischen Methylenchlorid und Wasser aufgeteilt und die wässrige Phase wird durch

die Zugabe von 1 N wässriger Natriumcarbonatlösung basisch gemacht. Der in der wässrigen Phase gebildete Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser unter Bildung einer ersten Menge an 1-Benzyl-4-(3-chlorphenylamino)-3-(3-pyridylamino)pyrazol[3,4-d]pyrimidin gewaschen.

Smp. 165–167°C. FAB-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 428.

**[0273]** Es wird weiteres Produkt erhalten durch Konzentration der organischen Phase durch Eindampfen, Reinigung des Rückstands durch Blitzchromatographie über Silicagel mit einer Partikelgröße von 0,035–0,07 mm mittels Methylchlorid und Methylchlorid/Methanol (49:1), Konzentration der das Produkt enthaltenden Fraktionen durch Eindampfen und Umkristallisation des Rückstands aus Ethylacetat/Hexan.

**[0274]** Beispiel 101: Ein Gemisch aus 300 mg (0,782 mmol) an 3-(4-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinhydrat (siehe Schritt 77.5), 554 mg (6,44 mmol) γ-Butyrolacton, 6 mg an 4-Dimethylaminopyridin und 5 ml Methanol wird für 16 Stunden bei 95°C gerührt und nach einer weiteren Zugabe von 277 mg (3,22 mmol) an γ-Butyrolacton und 3 mg an 4-Dimethylaminopyridin für weitere 4 Stunden bei 100°C. Das Reaktionsgemisch wird dann durch Eindampfen im Vakuum konzentriert, 5 ml Methanol werden zu dem Rückstand gegeben und das Gemisch wird bei 20°C für 5 min gerührt und filtriert und der Filterrückstand wird mit Methanol gewaschen. Es wird 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(4-hydroxy-butyryl-amino)methyl]phenylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin, das 0,52% Wasser enthält, erhalten.

Smp. 215°C.

**[0275]** Beispiel 102: Ein Gemisch aus 500 mg (1,303 mmol) an 3-(4-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinhydrat (siehe Schritt 77.5), 229 mg (1,562 mmol) an 1H-Pyrazol-1-carbamidinmonohydrochlorid (Fluka), 202 mg (1,563 mmol) an N-Ethyldiisopropylamin und 5 ml DMF wird bei RT für 7 Stunden gerührt und dann durch Eindampfen unter einem Hochvakuum konzentriert. Eine Kristallisation des Rückstands aus Methanol, Filtration und Waschen des Filterrückstands mit Methanol ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(4-[guanidinomethyl]phenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinhydrochlorid mit einem Wassergehalt von 2,86%.

Smp. 254–256°C.

**[0276]** Beispiel 103: Ein Gemisch aus 300 mg (0,8054 mmol) an 3-(3-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (Wassergehalt: 1,79%, siehe Schritt 90.5), 277 mg (3,22 mmol) γ-Butyrolacton, 2 mg an 4-Dimethylaminopyridin und 5 ml Methanol wird für 10 Stunden bei 95°C und nach einer weiteren Zugabe von 277 mg (3,22 mmol) an γ-Butyrolacton und 4 mg an 4-Dimethylaminopyridin für weitere 16 Stunden bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann durch Eindampfen im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird mit Ethylacetat gerührt und filtriert und der Filterrückstand wird aus Methanol unter Bildung von 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[3-(4-hydroxybutyryl-amino)methyl]phenylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin mit einem Wassergehalt von 0,67% umkristallisiert.

Smp. 182–184°C.

**[0277]** Beispiel 104: Ein Gemisch aus 200 mg (0,537 mmol) an 3-(3-Aminomethylphenylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (Wassergehalt: 1,79%, siehe Schritt 90.5), 79 mg (0,539 mmol) an 1H-Pyrazol-1-carbamidinmonohydrochlorid und 2 ml DMF wird bei RT für 65 Stunden gerührt und dann durch Eindampfen unter einem Hochvakuum konzentriert. Eine Kristallisation des Rückstands aus Diethylether, Filtration und Waschen des Filterrückstands mit Diethylether ergibt 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(3-[guanidinomethyl]phenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin × 1,05 Hydrochlorid mit einem Wassergehalt von 1,76%.

Smp. 270°C (Zersetzung).

**[0278]** Beispiel 105: Ein Gemisch aus 35 g (108,9 mmol) an 3-[2-(Boc-amino)ethylamino]-4-cyano-5-dimethylaminomethylenaminopyrazol, 17,9 g (109,1 mmol) an 3-Chloranilinhydrochlorid und 350 ml Methanol wird unter Rückfluss für 30 Stunden erhitzt und dann bei RT für 15 Stunden gerührt. Eine Filtration und Waschen des Filterrückstands mit Methanol ergibt 3-[2-(tert-Butyloxycarbonyl-amino)ethylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin mit einem Wassergehalt von 2,39%.

Smp. 206–208°C. ESI-MS: (M – H)<sup>–</sup> = 402.

**[0279]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0280]** Schritt 105.1: Ein Gemisch aus 59,8 g (351,2 mmol) an 3,3-Bis-methylmercapto-2-cyano-acrylonitril, 56,3 g (351,4 mmol) an N-Boc-ethylendiamin [zur Herstellung siehe: J. Org. Chem. 60, 4305 (1995)] und 500 ml Ethylacetat wird unter Rückfluss für 3 Stunden gerührt und dann im Vakuum auf etwa die Hälfte des Originalvolumens konzentriert. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C gekühlt und 300 ml Diethylether werden zuge-

geben und das Gemisch wird für weitere 0,5 Stunden gerührt und filtriert. Nach dem Waschen des Filterrückstands mit Diethylether wird 3-[2-(Boc-amino)ethylamino]-2-cyano-3-methylmercaptoacrylonitril erhalten. Smp. 123–125°C.

**[0281]** Schritt 105.2: Ein Gemisch aus 80,81 g (286,4 mol) an 3-[2-(Boc-amino)ethylamino]-2-cyano-3-methylmercaptoacrylonitril, 14,9 ml (300,7 mmol) Hydrazinhydrat und 500 ml Methanol wird unter Rückfluss für 4 Stunden erhitzt und dann durch Eindampfen im Vakuum auf etwa 50°C unter Bildung von 5-Amino-3-[2-(Boc-amino)ethylamino]-4-cyanopyrazol konzentriert.

TLC- $R_f$  = 0,27 (Methylenchlorid/Methanol [9:1]).

**[0282]** Schritt 105.3: Ein Gemisch aus 76,3 g (286,1 mmol) an 5-Amino-3-[2-(Boc-amino)ethylamino]-4-cyanopyrazol, 54 ml (315,1 mmol) an N,N-Dimethylformamiddiethylacetal, 850 ml Toluol und 85 ml Ethanol wird bei 100°C für 5 Stunden gerührt. Weitere 24,5 ml (143 mmol) an N,N-Dimethylformamiddiethylacetal werden dann zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Rühren wird für weitere 3 Stunden bei 100°C fortgesetzt. Nach dem Kühlen auf etwa 10°C, Filtration und Waschen des Filterrückstands mit Toluol und Diethylether wird 3-[2-(Boc-amino)ethylamino]-4-cyano-5-(dimethylaminomethylenamino)pyrazol erhalten.

Smp. 158–160°C. ESI-MS: (M – H)<sup>+</sup> = 320.

**[0283]** Beispiel 106: Es werden 15 g (36,25 mmol) an 3-[2-(Boc-amino)ethylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (Wassergehalt: 2,39%, siehe Beispiel 105) in 250 ml an 3 N methanolischer Chlorwasserstoffsäure gelöst und das Reaktionsgemisch wird bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Eine folgende Filtration und Waschen des Filterrückstands mit Methanol und Diethylether ergibt 3-(2-Aminoethylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidindihydrochlorid mit einem Wassergehalt von 3,31%. Smp. > 260°C.

**[0284]** Beispiel 107: Ein Gemisch aus 300 mg (0,983 mmol) an 3-(2-Aminoethylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (Wassergehalt: 0,48%), 257 mg (1,136 mmol) Benzoesäureanhydrid und 5 ml THF wird bei RT für 1 Stunde gerührt und dann werden 5 ml Diethylether zugegeben. Eine Filtration und Waschen des Filterrückstands mit Diethylether ergibt 3-(2-Benzoylaminoethylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin mit einem Wassergehalt von 0,32%.

Smp. 237–239°C.

**[0285]** Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

**[0286]** Schritt 107.1: Unter intensivem Rühren werden 35 ml gesättigte wässrige Natriumcarbonatlösung und dann 75 ml Ethylacetat zu einer Lösung aus 9,8 g (25,15 mmol) an 3-(2-Aminoethylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidindihydrochlorid (Wassergehalt: 3,31%, siehe Beispiel 106) in 100 ml Wasser gegeben, wobei das gewünschte Produkt in kristalliner Form ausfällt. Eine Filtration und Waschen des Filterrückstands mit Ethylacetat ergibt 3-(2-Aminoethylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin mit einem Wassergehalt von 0,48%.

Smp. 200°C.

**[0287]** Beispiel 108: Die folgenden Verbindungen werden analog zu den in diesem Text beschriebenen Verfahren erhalten:

- 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(4-pyridylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidindihydrochlorid (Wassergehalt 5,68%). Smp. > 260°C. ESI-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 338.
- 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(2-formylaminoethylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,
- 3-(2-Acetylaminoethylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin. Smp. 245–247°C, ESI-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 346.
- 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[2-(N<sup>3</sup>-phenylureido)ethylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,
- 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[2-(N<sup>3</sup>-(3-chlorphenyl)ureido)ethylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin, Smp. 205–208°C,
- 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[2-[N<sup>3</sup>-(4-chlorphenyl)ureido]ethylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,
- 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[2-(N<sup>3</sup>-ethylureido)ethylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin, (Wassergehalt 0,31%). Smp. > 270°C, ESI-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 375,
- 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[2-[N<sup>3</sup>-methylthioureido]ethylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin, Smp. > 260°C, ESI-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 377,
- 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[2-[N<sup>3</sup>-phenylthioureido]ethylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin, (Wassergehalt 1,6%). Smp. 120–122°C, ESI-MS: (M + H)<sup>+</sup> = 439.
- 3-([2-({N-Boc-glycyl}amino)ethylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (Wasserge-

halt 3,72%). Smp. 135°C, ESI-MS:  $(M + H)^+ = 461$ .

k) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[2-(glycylamino)ethylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin  $\times 1,9$  HCl (Wassergehalt 8,33%). Smp. 250°C (Zersetzung), ESI-MS:  $(M + H)^+ = 361$ .

l) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(2-guanidinoethylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinhydrochlorid, (Wassergehalt 4,29%). Smp. 150–153°C, FAB-MS:  $(M + H)^+ = 346$ .

m) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[2-(2-furoylamino)-ethylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin, (Wassergehalt 7,07%). Smp. 234–236°C, ESI-MS:  $(M - H)^- = 396$ .

n) 3-[3-(Boc-amino)propylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

o) 3-(3-Aminopropylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidindihydrochlorid,

p) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(3-formylaminopropylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

q) 3-(3-Acetylaminopropylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

r) 3-[3-(N-Boc-glycyl)amino]propylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

s) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[3-(glycylamino)propylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

t) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[3-N<sup>3</sup>-phenylureido]propylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

u) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[3-N<sup>3</sup>-ethylureido]propylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

v) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[3-(toluol-4-sulfonylamino)propylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

w) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(3-methansulfonylaminopropylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

x) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(3-guanidinopropylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

y) 3-[4-(Boc-amino)butylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

z) 3-(4-Aminobutylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidindihydrochlorid,

za) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(4-formylaminobutylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

zb) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(4-acetylaminobutylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

zc) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(N<sup>3</sup>-phenylureido)butylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

zd) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(N<sup>3</sup>-ethylureido)butylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

ze) 3-[4-(N-Boc-glycyl)amino]butylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

zf) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[4-(glycylamino)butylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

zg) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(4-guanidinobutylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

zh) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(4-methansulfonylaminobutylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

zi) 3-(4-Benzoylaminobutylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

zj) 3-(3-Benzoylaminopropylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

zk) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[2-(4-nitrobenzoylamino)ethylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin, Smp. 243–245°C, ESI-MS:  $(M + H)^+ = 453$ ,

zl) 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[2-(3-nitrobenzoylamino)ethylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (Wassergehalt 0,76%), Smp. 243–245°C, ESI-MS:  $(M + H)^+ = 453$ ,

zm) 3-[2-(4-Aminobenzoylamino)ethylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin, Smp. 236–238°C, ESI-MS:  $(M + H)^+ = 423$ ,

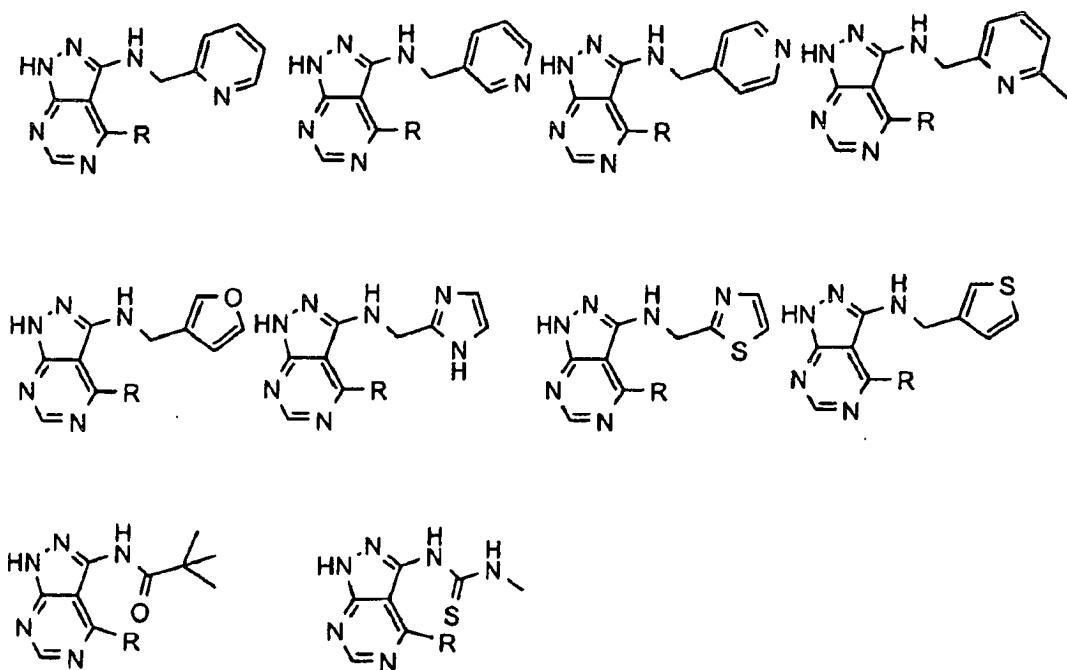
zn) 3-[2-(3-Aminobenzoylamino)ethylamino]-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (Wassergehalt 3,69%), Smp. 236–238°C, ESI-MS:  $(M + H)^+ = 423$ ,

zo) (R)-3-[4-(Dimethylaminocarbonylaminomethyl)phenylamino]-4-(1-phenylethylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

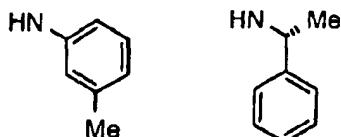
zp) (S)-3-[4-(Dimethylaminocarbonylaminomethyl)phenylamino]-4-(1-phenylethylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin und

zq) (R)-3-[3-(Dimethylaminocarbonylaminomethyl)phenylamino]-4-(1-phenylethylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin,

**[0288]** Beispiel 109: Die folgenden Verbindungen werden analog zu den in diesem Text beschriebenen Verfahren erhalten:



für R =



**[0289]** Beispiel 110: Die folgenden Verbindungen werden analog zu den in diesem Text beschriebenen Verfahren erhalten:

- (S)-3-[3-(Dimethylaminocarbonylaminomethyl)phenylamino]-4-(1-phenylethylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (siehe Beispiel 108 zq), und
- 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(2-propionylaminoethylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin, Smp. 240–242°C, ESI-MS:  $(M + H)^+ = 360$ .

Beispiel 111: 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(2-ureidoethylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (CGP79331)

**[0290]** Ein Gemisch aus 200 mg (0,655 mmol) an 3-(2-Aminoethylamino)-4-(3-chlorphenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin (Wassergehalt: 0,48%), 72 mg (0,887 mmol) Kaliumcyanat, 1,2 ml Ethanol, 1,2 ml Wasser und 46,8 ml (0,819 mmol) Essigsäure wird bei RT für 15 Stunden gerührt. Dann werden 2 ml Wasser zu der entstehenden Suspension gegeben und das Gemisch wird filtriert. Ein Waschen des Filterrückstands mit Wasser und einer kleinen Menge Ethanol und Trocknen im Vakuum (etwa 100 mbar, 8 Stunden, 100°C) ergibt die Titelverbindung mit einem Wassergehalt von 5,54%. Smp. 212–214°C. ESI-MS:  $(M + H)^+ = 347$ .

Beispiel 112: Trocken-gefüllte Kapseln

**[0291]** Es werden 5000 Kapseln, die jeweils 0,25 g einer der Verbindungen der Formel I als Wirkstoff enthalten, wie dies in den vorhergehenden Beispielen angegeben ist, folgendermaßen hergestellt:

#### Zusammensetzung

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

#### Herstellungsverfahren:

**[0292]** Die oben angegebenen pulverisierten Substanzen werden durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite

gegeben. Anteile von 0,33 g des Gemisches werden mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in Gelatinekapseln gefüllt.

Beispiel 113: Weichkapseln

**[0293]** Es werden 5000 Weichgelatinekapseln, die jeweils 0,05 g einer der Verbindungen der Formel I als Wirkstoff enthalten, wie dies in den vorhergehenden Beispielen angegeben ist, folgendermaßen hergestellt:

Zusammensetzung:

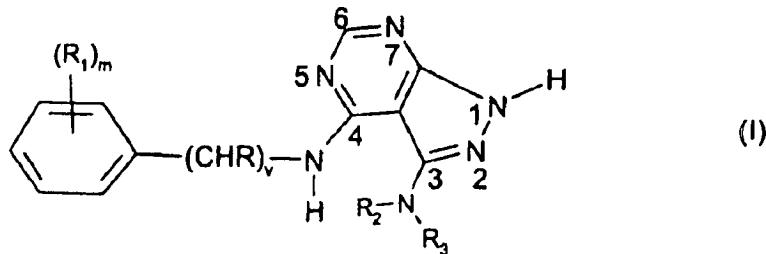
Wirkstoff	250 g
PEG 400	1 Liter
Tween 80	1 Liter

Herstellverfahren:

**[0294]** Der pulverisierte Wirkstoff wird in PEG 400 (Polyethylenglycol mit einem M<sub>r</sub> von etwa 380 bis etwa 420, Fluka, Schweiz) und Tween®80 (Polyoxyethylensorbitanmonolaurat, Atlas Chem. Ind. Inc., USA, bezogen von Fluka, Schweiz) suspendiert und in einem Nasspulverisierer auf eine Teilchengröße von etwa 1 bis 3 µm zerkleinert. Es werden dann Portionen mit 0,43 g des Gemisches in Weichgelatinekapseln unter Verwendung einer Kapselfüllmaschine eingebracht.

**Patentansprüche**

1. 4-Amino-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidinderivat der Formel I



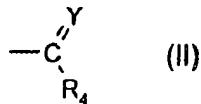
worin m für eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 3 steht,

v für 0 oder 1 steht,

R für Wasserstoff oder Niederalkyl steht,

R<sub>1</sub> steht für Halogen, Cyano, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl, N,N-Diniederalkylcarbamoyl oder Niederalkyl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, Cyano, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl oder durch N,N-Diniederalkylcarbamoyl, wobei es, wenn mehrere Phenylsubstituenten R<sub>1</sub> vorkommen, für diese Substituenten möglich ist, dass sie identisch oder voneinander unterschiedlich sind, und

- a) R<sub>2</sub> für Wasserstoff steht und R<sub>3</sub> steht für
- a) einen Rest der Formel II



worin Y für Sauerstoff oder Schwefel steht und

R<sub>4</sub> steht für

αα) einen Alkylrest, der unsubstituiert oder substituiert ist durch Amino, Niederalkanoylamino, Benzoylamino, Benzyloxycarbonylamino, Niederalkoxycarbonylamino, Phenylamino oder durch Benzylamino und einschließlich der Substituenten 4 bis 20 Kohlenstoffatome enthält,

αβ) Phenylamino, Benzylamino, Naphthylamino, Pyridylmethylamino oder Alkylamino mit 4 bis 11 Kohlenstoffatomen, oder

αγ) Phenyl oder monocyclisches Heterocycl, das über ein Kohlenstoffatom gebunden ist und 5 oder 6 Ringatome und 1 bis 4 Ringheteroatome aufweist, die ausgewählt sind aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel und

alle Phenylreste, die im Rest  $R_4$  vorhanden sind, unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste substituiert sind, ausgewählt aus Nitro, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl, Methylendioxy und Niederalkyl, wobei es, wenn mehrere Phenylsubstituenten vorkommen, für diese Substituenten möglich ist, dass sie identisch oder voneinander unterschiedlich sind,

β) Niederalkyl, das substituiert ist durch

βα) unsubstituiertes oder mit Niederalkyl substituiertes, monocyclisches Heterocycl mit 5 oder 6 Ringatomen und 1 bis 4 Ringheteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel,

ββ) Phenyl, das substituiert ist durch

i) Phenyl,

ii) unsubstituiertes oder mit Chlor substituiertes Phenoxy oder

iii) unsubstituiertes oder mit Niederalkyl substituiertes monocyclisches Heterocycl mit 5 bis 6 Ringatomen und 1 bis 4 Ringheteroatomen, die ausgewählt sind aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel,

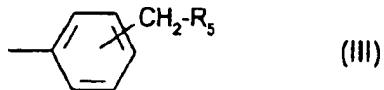
βγ) Naphthyl,

βδ) Cycloalkyl mit 3 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert oder durch Niederalkyl oder durch Niederalkoxycarbonyl substituiert ist, oder

βε) Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Benzyloxycarbonylamino, Niederalkoxycarbonylamino, Benzoylamino, Phenylamino, Benzylamino, Ureido,  $N^3$ -Phenylureido,  $N^3$ -Niederalkylureido,  $N^3,N^3$ -Diniederalkylureido, Aminoniederalkanoylamino, (Niederalkoxycarbonylaminoniederalkanoyl)amino, (Benzylloxycarbonylaminoniederalkanoyl)amino, Prolylamino, ( $N$ -Niederalkoxycarbonylprolyl)amino,  $N^3$ -Niederalkylthioureido,  $N^3$ -Phenylthioureido, Cyano, Guanidino, Amidino, Toluolsulfonylamino, Niederalkansulfonylamino oder unsubstituiertes oder mit Niederalkyl substituiertes monocyclisches Heterocyclcarbonylamino mit 5 bis 6 Ringatomen und 1 bis 4 Ringheteroatomen, die ausgewählt sind aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel,

Reste, die in Abschnitt βε) erwähnt sind, die einen Phenylrest enthalten, der unsubstituiert oder im Phenylrest substituiert ist durch Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino,  $N,N$ -Diniederalkylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl,  $N,N$ -Diniederalkylcarbamoyl oder durch Niederalkyl, oder

γ) einen Rest der Formel III



worin  $R_5$  steht für Carboxyniederalkanoylamino, Benzyloxycarbonylamino, Ureido,  $N^3$ -Phenylureido,  $N^3$ -(Chlorphenyl)ureido,  $N^3$ -(Niederalkoxyphenyl)ureido,  $N^3$ -Niederalkylureido,  $N^3,N^3$ -Diniederalkylureido,  $N^3$ -Niederalkylthioureido, Aminoniederalkanoylamino, (Niederalkoxycarbonylaminoniederalkanoyl)amino, (Benzylloxycarbonylaminoniederalkanoyl)amino, Prolylamino, ( $N$ -Niederalkoxycarbonylprolyl)amino, Hydroxyniederalkanoylamino, Diniederalkylaminomethylenamino, Succinimido, Phthalimido, Guanidino oder Amidino,

δ) unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes monocyclisches Heterocycl, das über ein Ringkohlenstoffatom gebunden ist und 5 oder 6 Ringatome und 1 bis 4 Ringheteroatome aufweist, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, oder

ε) Niederalkansulfonyl oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Benzolsulfonyl oder

b)  $R_2$  und  $R_3$  zusammen stehen für

Diniederalkylaminomethylenamino, 1,2-Ethylen, Propan-1,3-diy, Butan-1,4-diy, Pentan-1,5-diy, 3-(3-Aminopropionyl)-3-azapantan-1,5-diy, 2-Aminobutan-1,4-diy, 1-Aminomethylbutan-1,4-diy, 1-Hydroxymethylbutan-1,4-diy, 3-Hydroxypantan-1,5-diy, 1-Hydroxyhexan-1,5-diy, 3-(2-Aminoethyl)pentan-1,5-diy, 3-Azapantan-1,5-diy, (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3-Aza-2,4-dimethylpentan-1,5-diy, (-CH<sub>2</sub>-CH[CH<sub>3</sub>]-NH-CH[CH<sub>3</sub>]-CH<sub>2</sub>), 3-Amino-3-azapantan-1,5-diy (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N[NH<sub>2</sub>]-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1-Azapantan-1,5-diy, 1-Aza-1-tolylaminocarbonylpantan-1,5-diy, 1-Aza-1-(methylaminothiocarbonyl)pentan-1,5-diy, 1-Aza-1-(tert-butylaminocarbonyl)pentan-1,5-diy, 1-Aza-1-(cyclohexylaminocarbonyl)pentan-1,5-diy, 3-Aza-1-hydroxyheptan-3,7-diy, 3-Aza-1-cyanoheptan-3,7-diy, 1-Amino-3-azaheptan-3,7-diy, 3-(2-Aminoethyl)-3-azapantan-1,5-diy (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>]-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1-Carbamoylbutan-1,4-diy, 2-Formylaminopantan-1,4-diy, 2-Azabutadien-1,4-diy (-CH=CH-N=CH-), 2-Aza-3-hydroxymethylbutadien-1,4-diy (-CH=C[CH<sub>2</sub>OH]-N=CH-), 2-Aza-1-hydroxy-1-(4-methoxyphenylamino)heptan-2,7-diy {-CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-N-[CH(OH)-NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>]-}, 3-Oxapantan-1,5-diy, N-Niederalkoxycarbonyl-3-azapantan-1,5-diy, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> Alkanoyl)-3-azapantan-1,5-diy, N-Benzoyl-3-azapantan-1,5-diy oder N-(Pyrid-2-ylcarbonyl)-3-azapantan-1,5-diy,

wobei "Nieder" oben und in den Ansprüchen einen Rest mit bis zu und einschließlich maximal 7 Kohlenstoffatomen definiert, oder ein Salz, Solvat oder Tautomer hiervon.

2. 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(4-{ureidomethyl}phenylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin oder ein pharma-

zeugisch annehmbares Salz hiervon nach Anspruch 1.

3. 4-(3-Chlorphenylamino)-3-(3-pyridylamino)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon nach Anspruch 1.

4. 4-(3-Chlorphenylamino)-3-[(3-pyrid-4-yl)methylamino]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon nach Anspruch 1.

5. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer solchen Verbindung zur Verwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer solchen Verbindung zusammen mit einem pharmazeutischen Träger enthält.

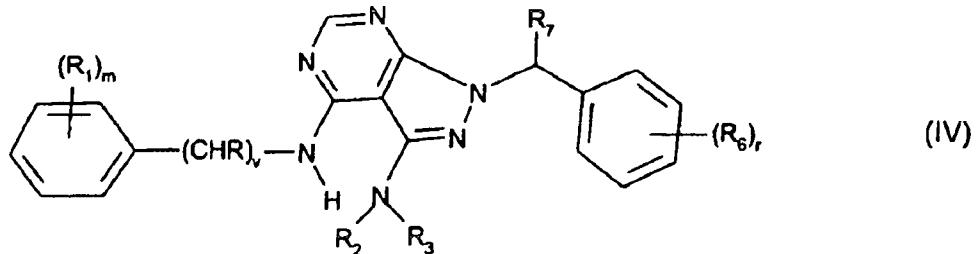
7. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Tumoren bei Warmblütern, einschließlich dem Menschen, die eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer solchen Verbindung in einer gegen Tumoren wirksamen Dosis zusammen mit einem pharmazeutischen Träger enthält.

8. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes einer solchen Verbindung zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Verwendung in der Chemotherapie von Tumoren.

9. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer solchen Verbindung zur Verwendung in der Chemotherapie von Tumoren.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder eines Salzes, Solvats oder Tautomers hiervon, worin

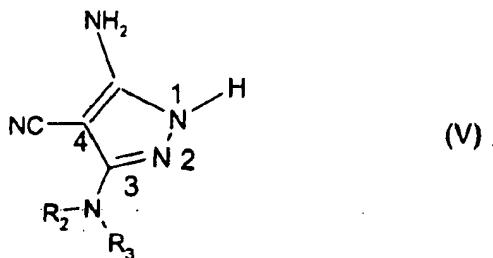
a) eine Verbindung der Formel IV



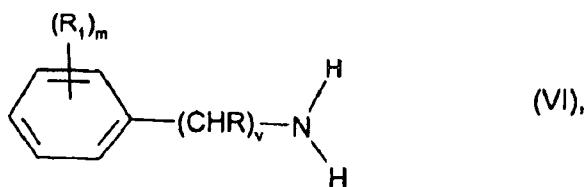
worin

$R_7$  für Wasserstoff oder Methyl steht,  $R_6$  für Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Nitro steht,  $r$  für eine ganze Zahl von 0 bis 2 steht und die anderen Substituenten und Symbole wie oben definiert sind, mit einer geeigneten Lewissäure behandelt wird, oder

b) eine Verbindung der Formel V

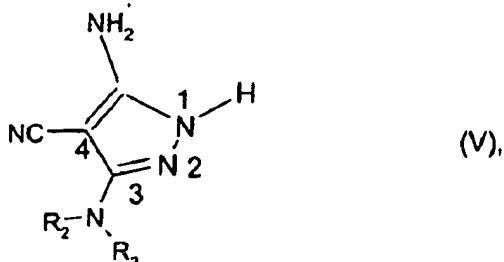


worin die Symbole wie oben definiert sind, mit einem Amin der Formel VI

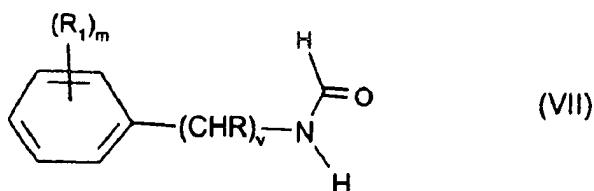


worin v für 1 steht und die anderen Symbole wie oben definiert sind, oder mit einem Salz hiervon in Gegenwart von Ameisensäure umgesetzt wird, oder

c) eine Verbindung der Formel V

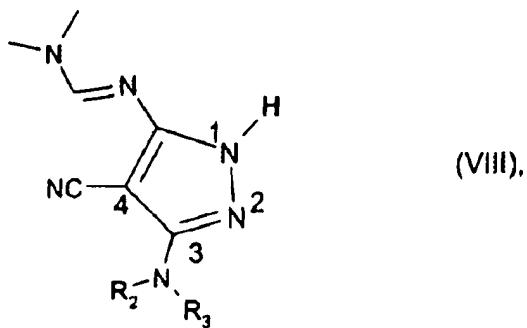


worin die Symbole wie oben definiert sind, mit einem Formamidderivat der Formel VII umgesetzt wird,

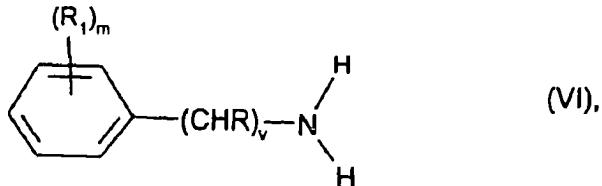


worin v für 1 steht und die anderen Symbole wie oben definiert sind, oder

d) eine Verbindung der Formel VIII

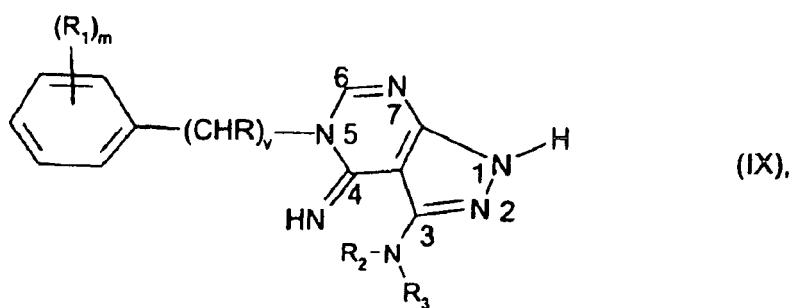


worin die Symbole wie oben definiert sind, mit einem Amin der Formel VI umgesetzt wird



worin v für 0 oder 1 steht und die anderen Symbole wie oben definiert sind, oder mit einem Salz hiervon, oder

e) eine Verbindung der Formel IX



worin  $v$  für 0 steht und die anderen Symbole wie oben definiert sind, den Bedingungen einer Dimrothumlage-  
rung unterzogen wird,  
und erforderlichenfalls eine Verbindung der Formel I, die gemäß einem der Verfahren a) bis e) erhältlich ist, in  
ihr Salz umgewandelt wird oder ein entstehendes Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Verbindung  
umgewandelt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen