

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Oktober 2005 (20.10.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/097790 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 471/04**,
A61K 31/437, A61P 9/00

34305 Niedenstein (DE). **BENNABI, Samir** [FR/FR]; 20,
Rue de Belfort, F-69004 Lyon (FR). **EHMKE, Heimo**
[DE/DE]; Agnes Str. 38, 22301 Hamburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/003294

(74) **Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG**;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. März 2005 (30.03.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 017 438.5 8. April 2004 (08.04.2004) DE

(71) **Anmelder** (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US*): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (*nur für US*): **SCHIROK, Hart-
mut** [DE/DE]; Fischerstr. 29, 42287 Wuppertal (DE).
RADTKE, Martin [DE/DE]; Am Mergelsberg 36, 46099
Erkrath (DE). **MITTENDORF, Joachim** [DE/DE];
Wildsteig 30a, 42113 Wuppertal (DE). **CAST, Raimund**
[DE/DE]; Nachtigallenweg 79, 42349 Wuppertal (DE).
STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str.
109, 42651 Solingen (DE). **GNOTH, Mark, Jean**
[DE/DE]; Am Hang 53, 40822 Mettmann (DE). **MÜN-
TER, Klaus** [DE/DE]; Memeler Str. 54, 42489 Wülfrath
(DE). **LANG, Dieter** [DE/DE]; Wimmersberger Str. 60,
42553 Velbert (DE). **FIGUEROA, PEREZ, Santiago**
[CU/DE]; Carl-Rumpff-Str. 8, 51373 Leverkusen (DE).
THUTEWOHL, Michael [DE/DE]; Bilsteinstr. 10,

(84) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.*

(54) **Title:** HETARYLOXY-SUBSTITUTED PHENYLAMINO PYRIMIDINES AS RHO KINASE INHIBITORS

(54) **Bezeichnung:** HETARYLOXY-SUBSTITUIERTE PHENYLAMINOPYRIMIDINE ALS RHO-KINASEHEMMER

(57) **Abstract:** The invention relates to hetaryloxy-substituted phenylamino pyrimidines, a method for the production thereof, and the use thereof for producing medicaments utilized for the treatment and/or prevention of diseases in humans and animals, particularly cardiovascular diseases.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft hetaryloxy-substituierte Phenylaminopyrimidine, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.



WO 2005/097790 A1

HETARYLOXY-SUBSTITUIERTE PHENYLAMINOPYRIMIDINE ALS RHO-KINASEHEMMER

Die Erfindung betrifft hetaryloxy-substituierte Phenylaminopyrimidine, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren, insbesondere von kardiovaskulären Er-

5 krankungen.

Ein Anstieg der intrazellulären Calcium-Konzentration ist ein Hauptauslöser für die Kontraktion der Gefäßmuskulatur (Somlyo, A.P. und Himpens, B. *FASEB J.* 1989, 3, 2266-2276). Dies geschieht in erster Linie durch Agonisten wie z.B. Phenylephrin oder Thromboxan A₂, die nach Stimulierung der Phosphatidylinositolkaskade die Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum bewirken. Die Erhöhung des intrazellulären Calciums aktiviert die MLC-Kinase (Myosin-Leichte-Ketten-Kinase), die die MLC-Untereinheiten des Myosinmoleküls phosphoryliert (Kamm, K.H. und Stull, J.T., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1985, 25, 593-603). MLC-Phosphorylierung induziert die Glattnuskelkontraktion, MLC-Dephosphorylierung nach einer Reduktion der intrazellulären Calciumkonzentration resultiert in der Relaxation des Gefäßes.

10

Neben der Calcium-abhängigen MLC-Phosphorylierung existiert noch ein weiterer zentraler aber Calcium-unabhängiger Regulationsmechanismus des Gefäßtonus. Hierbei handelt es sich um den Rho/Rho-Kinase-Signalweg (Noda, M. et al., *FEBS Lett.* 1995, 367, 246-250; Uehata, M. et al., *Nature* 1997, 389, 990-994; Fukata, Y. et al., *Trends in Pharmacological Sciences* 2001, 22, 32-39). Binden Agonisten wie z.B. Phenylephrin oder Thromboxan A₂ an ihre Rezeptoren, so führt dies zur Aktivierung der kleinen G-Proteine Rho, die dann mit der Rho-Kinase interagieren und diese aktivieren. Die aktivierte Rho-Kinase inhibiert die Myosin-Phosphatase, nachdem sie eine Untereinheit des Enzyms phosphoryliert hat. Gleichzeitig phosphoryliert Rho-Kinase MLC an der Stelle, die auch von der MLC-Kinase phosphoryliert wird. Eine Hemmung der Myosin-Phosphatase sowie der Phosphorylierung von MLC induziert die Kontraktion der Gefäßmuskulatur. Im

20

25

Gegensatz dazu führt eine Hemmung der Rho-Kinase zu einer Gefäßrelaxation. Inhibitoren der Rho-Kinase bewirken daher eine Senkung des Blutdruckes und eine Steigerung des koronaren Blutflusses.

Darüber hinaus führen Inhibitoren der Rho-Kinase zu einer Hemmung des Wachstums von Tumorzellen und Metastasen (Itoh et al. *Nat. Med.* 1999, 5, 221; Somlyo et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 269, 652) und inhibieren die Angiogenese (Uchida et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 269, 633; Gingras et al. *Biochem. J.* 2000, 348 Bd. 2, 273).

30

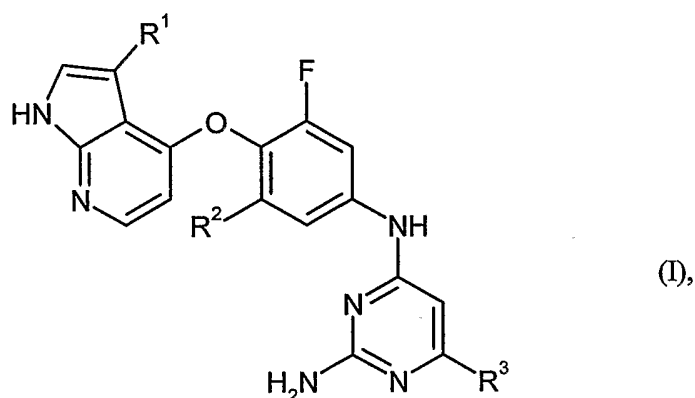
Den erfindungsgemäßen Verbindungen ähnliche Strukturen sind aus anderen Indikationen bekannt. So offenbart beispielsweise US 2001/0020030 A1 substituierte Thienopyridine und Thienopyrimi-

dine zur Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen, WO 02/32872 offenbart stickstoffhaltige aromatische Ringverbindungen als Inhibitoren der Neovaskularisation.

Den erfindungsgemäßen Verbindungen ähnliche Strukturen sind weiterhin in WO 03/062225, WO 03/062227, WO 03/106450 und WO 04/039796 als Rho-Kinase-Inhibitoren zur Behandlung von Krebs und kardiovaskulären Erkrankungen beschrieben. Allerdings zeigte es sich, dass diese Verbindungen hinsichtlich ihrer in vivo-Eigenschaften wie beispielsweise ihrem Verhalten in der Leber, ihrem pharmakologischen Verhalten oder ihrem Metabolisierungsweg Nachteile aufweisen.

Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, weitere hetaryloxy-substituierte Phenylaminopyrimidine bereitzustellen, welche als Rho-Kinase-Inhibitoren wirken, aber nicht die vorstehend aufgeführten Nachteile aus dem Stand der Technik aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel



worin

R¹ Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Ethyl, Hydroxyethyl, Methoxyethyl oder Cyclopropyl bedeutet,

R² Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

R³ Wasserstoff, Chlor, Trifluormethyl oder Pentafluorethyl bedeutet,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze; die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und

Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können teilweise in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb
5 auch die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegenden Erfindung sämtliche tautomere Formen.

10 Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säure-
15 additionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

20 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin,
25 Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination
30 mit Wasser erfolgt.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

R¹ Chlor, Cyano, Methyl, Ethyl, Hydroxyethyl, Methoxyethyl oder Cyclopropyl bedeutet,

R² Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

R³ Wasserstoff, Chlor, Trifluormethyl oder Pentafluorethyl bedeutet,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

5 Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), worin

R¹ Chlor, Cyano, Methyl, Ethyl, Hydroxyethyl, Methoxyethyl oder Cyclopropyl bedeutet,

R² Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

R³ Wasserstoff, Chlor oder Trifluormethyl bedeutet,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

R¹ Cyano, Methyl oder Hydroxyethyl bedeutet,

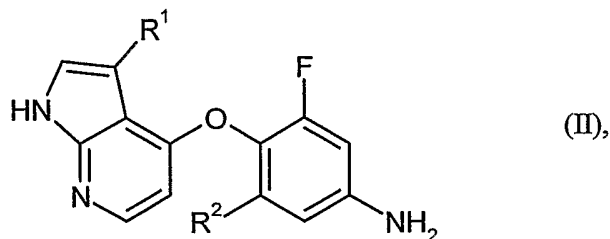
R² Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

R³ Chlor oder Trifluormethyl bedeutet,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, dass man

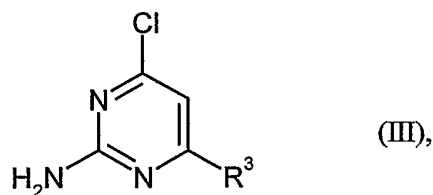
Verbindungen der Formel (II)



worin

20 R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (III)

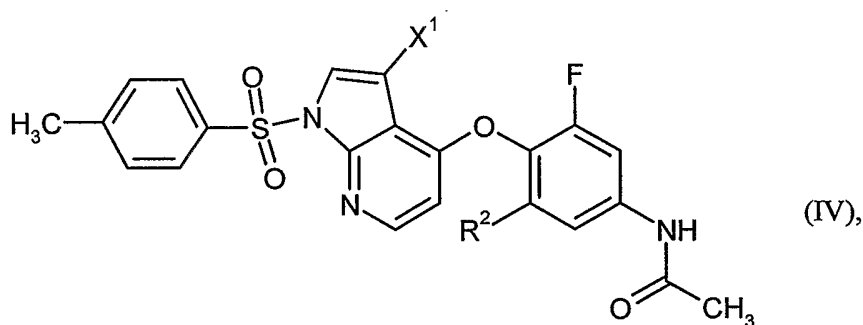


worin

R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweist, umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in wässriger salzsaurer Lösung, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 70°C bis 110°C bei Normaldruck.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II) werden beispielsweise in Verbindungen der Formel (IV)



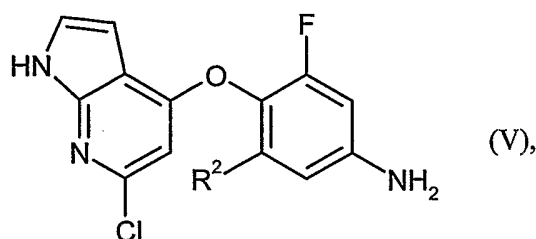
worin

R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist, und

X^1 Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, bedeutet,

über metallorganische Reaktionen, wie z. B. Suzuki- oder Negishi-Reaktionen, oder andere dem Fachmann bekannte Palladium-katalysierte Reaktionen weitere Reste R^1 eingeführt. Die Synthesewege für die verschiedenen Reste R^1 sind ausführlich bei den Beispielen im experimentellen Teil beschrieben. Anschließend werden die Acyl- und Tosylat-Schutzgruppe nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden abgespalten.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) werden beispielsweise Verbindungen der Formel (V)



worin

R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

- in einer ersten Stufe mit Palladium auf Aktivkohle in Ethanol bei 50°C unter 2 bar Wasserstoff-
 5 Druck hydriert, um den Chlor-Substituenten abzuspalten.

In einer zweiten Stufe wird eine Acetyl-Schutzgruppe am Anilin durch die Umsetzung mit Acetylchlorid in Dichlormethan in Gegenwart von Triethylamin in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck eingeführt.

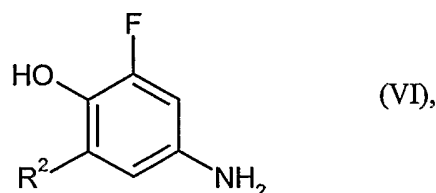
In einer dritten Stufe wird dann der Rest X^1 eingeführt:

- 10 Im Falle von $X^1 = \text{Brom}$ erfolgt die Umsetzung in einem Eisessig/Dichlormethan-Gemisch durch Zugabe von Brom in einem Temperaturbereich von -10°C bis 10°C bei Normaldruck.

Im Falle von $X^1 = \text{Chlor}$ erfolgt die Umsetzung mit *N*-Chlorsuccinimid in THF durch Zugabe von wässriger Salzsäure in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

- 15 In einer anschließenden vierten Stufe erfolgt die Einführung der Tosylat-Schutzgruppe am Pyrrol-Stickstoff des Pyrrolopyridins durch Deprotonierung mit Butyllithiumlösung in THF in einem Temperaturbereich von -78°C bis -50°C bei Normaldruck und anschließende Umsetzung mit Toluolsulfonsäurechlorid in THF unter Erwärmung auf Raumtemperatur.

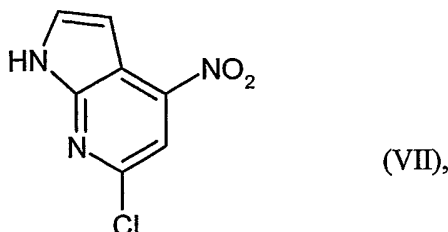
- Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (V) werden beispielsweise Verbindungen der Formel (VI)
 20



worin

R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

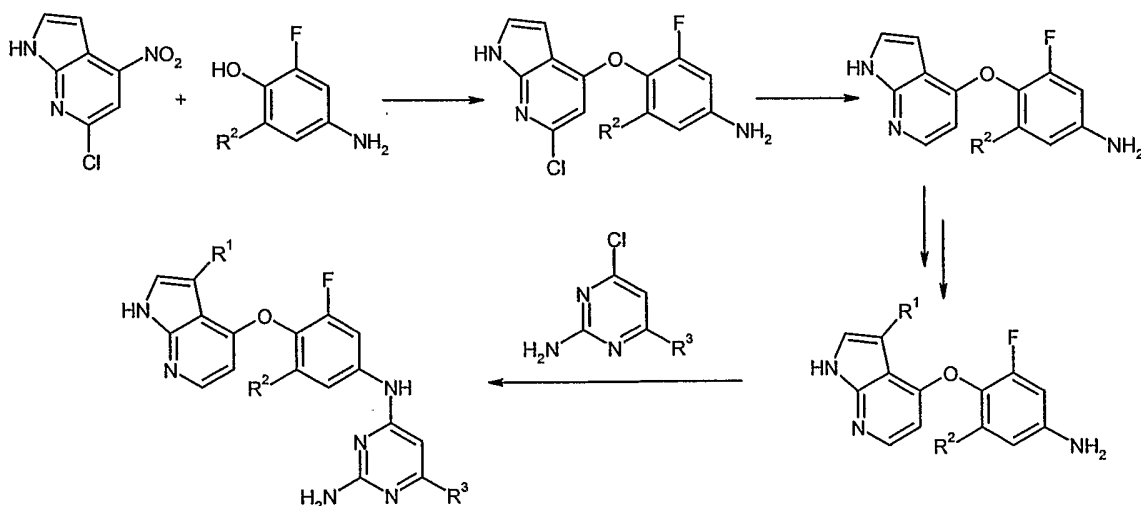
mit der Verbindung der Formel (VII)



umgesetzt.

- 5 Die Umsetzung erfolgt in Substanz in Gegenwart von Kaliumhydroxid als Base in der Schmelze bei einer Temperatur von 200°C bis 280°C oder vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise *N,N*-Dimethylformamid, *N*-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid oder Nitrobenzol in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Kaliumcarbonat, Kaliumhydroxid, Kalium-*tert*-butylat oder Natriumhydrid bei einer Temperatur von 120°C bis 280°C.
- 10 Die Verbindungen der Formel (III), (VI) und (VII) sind dem Fachmann an sich bekannt oder lassen sich nach üblichen literaturbekannten Verfahren herstellen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch folgendes Syntheschema verdeutlicht werden.



- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Die pharmazeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich durch ihre Wirkung als Rho-Kinase-Inhibitoren erklären.

- 5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von kardiovaskulären Erkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind geeignet für die Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, stabiler und
10 instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorischen und ischämischen Attacken, peripheren Durchblutungsstörungen, Subarachnoidalblutungen, Verhinderung von Restenosen wie beispielsweise nach Thrombolysetherapien, percutanen transluminalen Angioplastien (PTA), percutanen transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur
15 Prophylaxe und/oder Behandlung von Arteriosklerose, Alzheimer, Niereninsuffizienz, Glaukom, asthmatischen Erkrankungen, COPD und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektiler Dysfunktion, weiblicher sexueller Dysfunktion, Osteoporose, Gastroparese und Inkontinenz.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
20 Krebserkrankungen, insbesondere von Tumoren eingesetzt werden.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung umfasst die Definition von Tumoren sowohl benigne, wie auch maligne Tumore und damit beispielsweise auch benigne Neoplasien, Dysplasien, Hyperplasien, wie auch Neoplasien mit Metastasenbildung. Weitere Beispiele für Tumore sind Karzinome, Sarkome, Karzinosarkome, Tumore der blutbildenden Organe, Tumore des Nervengewebes z.B. des Gehirns oder Tumore von Hautzellen. Bei der Tumorbildung kommt es zur unkontrollierten oder unzureichend kontrollierten Zellteilung. Der Tumor kann örtlich begrenzt sein, er kann aber auch das umliegende Gewebe infiltrieren und sich dann durch das lymphatische System oder durch den Blutstrom an einem neuen Ort festsetzen. Somit gibt es primäre und sekundäre Tumore. Primäre Tumore sind ursprünglich in dem Organ entstanden, in dem sie gefunden
25 werden. Sekundäre Tumore haben sich durch Metastasenbildung in einem anderen Organ festgesetzt und sich dann an ihrem neuen Ort ausgebreitet.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Krankheitsbilder.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Krankheitsbilder.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer kardiovaskulär wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Erkrankungen.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch, als Stents oder als Implantat.

Für diese Applikationswege kann die erfindungsgemäße Verbindung in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten, sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindungen kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder, Stents oder Implantate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren inerten nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, die erfindungsgemäße Verbindung in Gesamtmengen von etwa 0.01 bis etwa 700, vorzugsweise 0.01 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält die erfindungsgemäße Verbindung vorzugsweise in Mengen von etwa 0.1 bis etwa 80, insbesondere 0.1 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Abkürzungen:**

DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
h	Stunde
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorphosphat
HOAT	3H-[1,2,3]-Triazol[4,5-b]pyridin-3-ol
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithiumdiisopropylamid
min	Minuten
MPLC	Mitteldruck-, Mittelleistungsflüssigchromatographie
MS	Massenspektroskopie

NMR	Kernresonanzspektroskopie
org.	organisch
proz.	prozentig
RF	Rückfluss
R _f	Retentionsfaktor (bei DC)
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

HPLC-, LCMS- und GCMS-Methoden:

Methode 1 (LC/MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml
5 50% ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50% ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A $\rightarrow$ 2.5 min 30%A $\rightarrow$ 3.0 min 5%A $\rightarrow$ 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2 (LC/MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%
10 ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50% ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A $\rightarrow$ 2.5 min 30%A $\rightarrow$ 3.0 min 5%A $\rightarrow$ 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

Methode 3 (LC/MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser +
15 0.5 ml 50% ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50% ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A $\rightarrow$ 2.5 min 30%A $\rightarrow$ 3.0 min 5%A $\rightarrow$ 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent A: 5 ml Perchlorsäure (70%ig)/l Wasser, Eluent B: Acetonitril;

Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%B, 6.7 min 2%B, 7.5 min 2%B;
Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

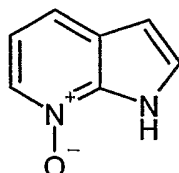
5 **Methode 5 (LC-MS):** Instrument: Micromass Plattform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo HyPURITY Aquastar 3 μ 50 mm x 2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50% ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50% ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 5.5 min 10%A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

10 **Methode 6 (LC/MS):** Instrument: Micromass Plattform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50% ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50% ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

15 **Präparative HPLC:** Säule: YMC Gel ODS-AQ S-5 / 15 μ M, 250 mm x 30 mm, Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.00 min 30%B → 3.00 min 30%B → 34.0 min 95%B → 38.0 min 30%B; Temp.: Raumtemperatur; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion.

Ausgangsverbindungen**Beispiel 1A**

1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid



- 5 (Antonini, Ippolito; Claudi, Francesco; Cristalli, Gloria; Franchetti, Palmarisa; Grifantini, Mario; Martelli, Sante; *J. Med. Chem.* 1982, 25(10), 1258–1261) 540 g (2.35 mol) 3-Chlorperbenzoesäure werden in 6.11 l Dichlormethan gelöst und abgeschiedenes Wasser wird abgetrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und auf 0°C gekühlt. Dann gibt man eine Lösung aus 163 g (1.38 mol) 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin (Hands, D.; Bishop, B.; Cameron, M.; Edwards, 10 T.S.; Cottrell, I.F.; Wright, S.H.B.; *Synthesis* 1996 (7), 877-882) in 1.00 l Dichlormethan zu und lässt die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen. Nach 2 Stunden gibt man soviel Methanol zu, dass sich der gebildete Niederschlag wieder auflöst. Die Mischung wird über Kieselgel filtriert (Eluens: Dichlormethan/Methanol 95 : 5). Die Produktfraktionen werden nach Einengen am Hochvakuum getrocknet.

- 15 Ausbeute: 145 g (75% d. Th.)

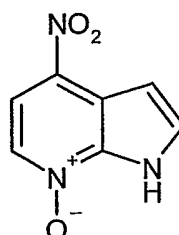
HPLC (Methode 4): $R_t = 2.02$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 135 (M+H)^+$, $152 (M+NH_4)^+$, $269 (2M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 6.58$ (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 12.42–12.64 (br. s, 1H).

- 20 **Beispiel 2A**

4-Nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid



Eine Durchführung größerer Ansätze als die fünffache Menge der beschriebenen Größe ist aufgrund der Ergebnisse der Differentialthermoanalyse nicht empfehlenswert.

Eine Lösung von 20.0 g (149 mmol) 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid in 160 ml Trifluoressigsäure wird auf Raumtemperatur gekühlt. Anschließend tropft man langsam 69.3 ml 65%ige Salpetersäure zu und lässt 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Man gießt auf Eis und stellt mit 45%iger Natriumhydroxidlösung einen pH-Wert von 8-9 ein. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Es werden die Rohprodukte aus 4 Ansätzen der beschriebenen Größe und einem analog durchgeführten 13 g-Ansatz vereinigt und gemeinsam gereinigt. Die Rohprodukte werden in Wasser aufgeschlämmt und mit 2N Natriumhydroxidlösung auf pH8-9 eingestellt. Nach 10 min Rühren wird der Niederschlag abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. (Schneller, Stewart W.; Luo, Jiann-Kuan; *J. Org. Chem.* 1980, 45, 4045–4048.)

Ausbeute: 29.7 g (24% d. Th.)

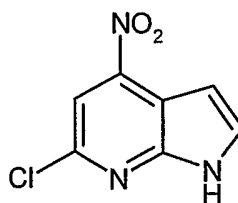
HPLC (Methode 4): $R_t = 3.02$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 180$ ($M+H$)⁺, 197 ($M+NH_4$)⁺, 359 ($2M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 7.03$ (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 13.22–13.41 (br. s, 1H).

Beispiel 3A

6-Chlor-4-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin



5.00 g (27.9 mmol) 4-Nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid und 11.8 ml (55.8 mmol) Hexamethyldisilazan werden in 290 ml THF unter einer Argonatmosphäre vorgelegt. 10.8 ml (140 mmol) Chlorameisensäuremethylester werden bei RT zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über eine Kieselgelkartusche filtriert und mit Dichlormethan/Methanol 10:1 nachgewaschen.

Ausbeute: 2.8 g (70% d. Th.)

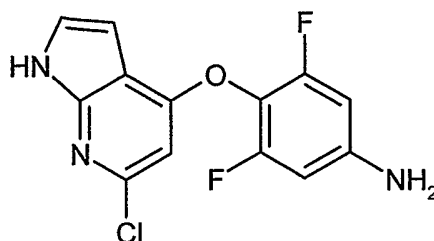
LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.15$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 198 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 7.00$ (mc, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.00 (t, 1H), 12.79 (s, 1H).

Beispiel 4A

4-[(6-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluoranilin



5

664 mg (3.36 mmol) 6-Chlor-4-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin, 1.39 g (10.1 mmol) pulverisiertes Kaliumcarbonat und 877 mg (5.04 mmol) Natriumdithionit werden in 10 ml DMSO suspendiert. Die Mischung wird entgast, und 915 mg (5.04 mmol) 4-Amino-2,6-difluorphenol-Hydrochlorid werden zugesetzt. Man erhitzt 4 Stunden auf 120°C. Nach Zugabe von Essigsäureethylester wird über Celite abgesaugt und mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Das Filtrat wird dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung geschüttelt. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Eluens: Dichlormethan/Methanol = 50 : 1).

Ausbeute: 356 mg (36% d. Th.)

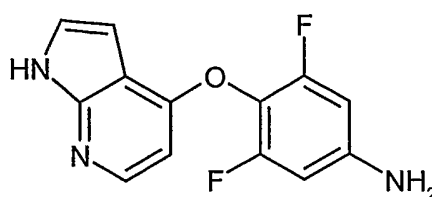
15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.05$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 296 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 5.84$ (s, 2H), 6.28 (mc, 1H), 6.38–6.41 (m, 3H), 7.42 (mc, 1H), 12.02 (s, 1H).

Beispiel 5A

20 3,5-Difluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin



Analog 3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin wird die Titelverbindung durch katalytische Hydrierung von 408 mg (1.38 mmol) 4-[(6-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluoranilin gewonnen.

Ausbeute: 360 mg (100% d. Th.)

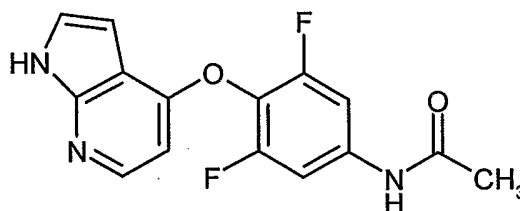
5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.46$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 262$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 5.77$ (br. s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.34–6.40 (m, 3H), 7.37 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 11.76 (br. s, 1H).

Beispiel 6A

10 *N*-[3,5-Difluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]acetamid



1.60 g (6.14 mmol) 3,5-Difluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin werden in 45 ml Dichlormethan suspendiert und auf 0°C gekühlt. Man tropft 2.57 ml (18.4 mmol) Triethylamin und 0.87 ml (12.3 mmol) Acetylchlorid hinzu und lässt noch 2.5 Stunden bei 0°C rühren. Man gibt
15 weitere 0.86 ml (6.14 mmol) Triethylamin und 0.44 ml (6.14 mmol) Acetylchlorid hinzu und lässt eine weitere Stunde reagieren. Dann gibt man gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zu und lässt 10 min bei RT rühren. Man extrahiert zweimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in 45 ml Ethanol aufgenommen. Man gibt 1.14 ml (6.14 mmol) 5.4M
20 Natriummethanolatlösung hinzu und lässt 30 min bei RT rühren. Man engt ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol (7N Ammoniak) 100:1 bis 100:5).

Ausbeute: 1.05 g (56% d. Th.)

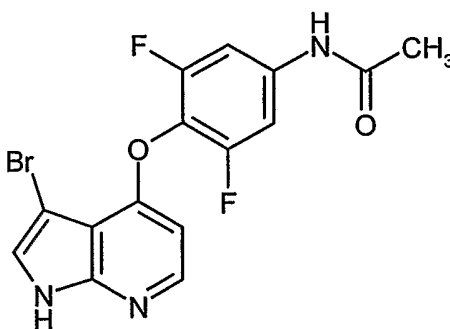
LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.76$ min.

25 MS (ESI pos.): $m/z = 304$ ($M+H$)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ = 2.10 (s, 3H), 6.28 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.53 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 10.40 (s, 1H), 11.83 (br. s, 1H).

Beispiel 7A

N-{4-[(3-Brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluorphenyl}acetamid



5

1.05 g (3.45 mmol) *N*-[3,5-Difluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]acetamid werden in 35 ml Eisessig gelöst und mit einem Eisbad auf ca. 10°C gekühlt. Man gibt 4.8 ml (4.8 mmol) einer 1M Lösung von Brom in Dichlormethan hinzu und lässt ca. 30 min bei 20°C rühren, wobei ein Feststoff ausfällt. Man saugt ab und wäscht mit Essigsäureethylester nach. Die Mutterlauge

10 wird mit konz. Natronlauge neutralisiert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die abgesaugten Kristalle werden in 3 ml DMF gelöst. Man verdünnt mit Essigsäureethylester und extrahiert dreimal mit 1N Natriumhydroxidlösung. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

15 Ausbeute: 1.32 g (100% d. Th.)

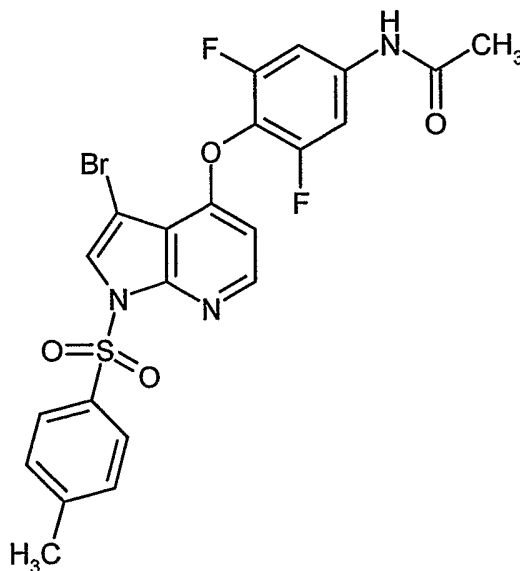
LC-MS (Methode 2): R_t = 2.10 min.

MS (ESI pos.): m/z = 382, 384 ($M+H$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ = 2.10 (s, 3H), 6.33 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 10.43 (s, 1H), 12.22 (br. s, 1H).

Beispiel 8A

N-[4-({3-Brom-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)-3,5-difluorphenyl]acetamid



- 5 1.37 g (3.58 mmol) *N*-{4-[(3-Brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluorphenyl}-acetamid werden in 200 ml THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Man tropft 1.6 ml (4.0 mmol) einer 2.5M *n*-Butyllithiumlösung hinzu und lässt 15 min rühren. Dann werden 752 mg (3.94 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid als Lösung in 7.5 ml THF zugetropft. Man lässt die Reaktionslösung auf RT erwärmen und eine Stunde rühren. Dann wird zwischen Essigsäureethylester und 0.1N Natronlauge verteilt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man reinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Aceton 20:1 bis 10:1).
- 10

Ausbeute: 851 mg (44% d. Th.)

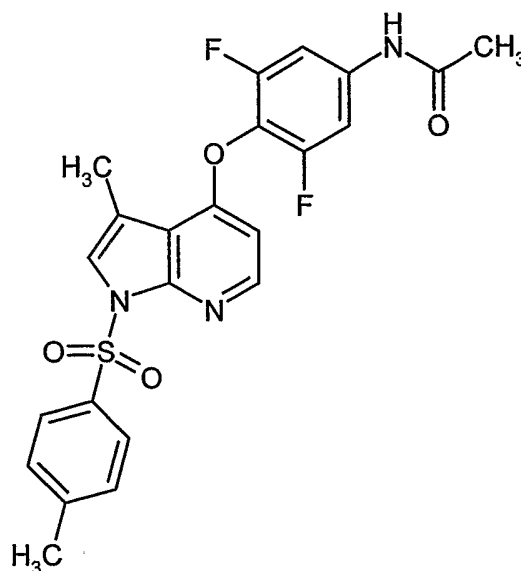
- 15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.61$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 536, 538$ ($M+H$) $^{+}$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): $\delta = 2.09$ (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 6.64 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.50–7.57 (m, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.40 (s, 1H).

Beispiel 9A

N-[3,5-Difluor-4-({3-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)-phenyl]acetamid



- 5 895 mg (1.67 mmol) *N*-[4-({3-Brom-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-oxy)-3,5-difluorphenyl]acetamid werden in Dioxan (20 ml) gelöst. Die Lösung wird entgast und mit Argon belüftet. Man gibt 2.5 ml (5.0 mmol) einer 2M Lösung von Dimethylzink in Toluol und 68 mg (0.08 mmol) [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)chlorid-Methylen-dichlorid-Komplex hinzu und erhitzt 2 Stunden auf 100°C. Man lässt auf RT abkühlen, gibt Essigsäureethylester und 1M Salzsäure hinzu und extrahiert die wässrige Phase mit Essigsäureethylester.
- 10 Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Aceton 20:1 bis 10:1).

Ausbeute: 702 mg (89% d. Th.)

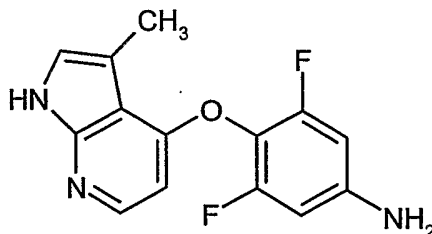
- 15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.49$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 472$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 2.09$ (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 6.52 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 10.43 (s, 1H).

Beispiel 10A

3,5-Difluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]anilin

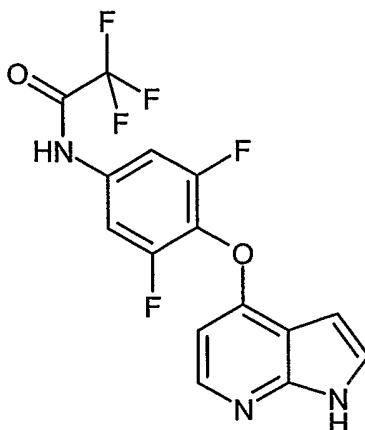


690 mg (1.46 mmol) *N*-[3,5-Difluor-4-({3-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]acetamid werden in 25 ml Ethanol gelöst. Man gibt 12.5 ml 20%ige Natronlauge hinzu und erhitzt das Reaktionsgemisch 4.5 Stunden auf 90°C. Die Reaktionslösung wird zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

Ausbeute: 402 mg (100% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.53$ min.MS (ESI pos.): $m/z = 276$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): $\delta = 2.42$ (s, 3H), 5.72 (br. s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.33–6.45 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 11.32 (br. s, 1H).

Beispiel 11A2,2,2-Trifluor-*N*-[3,5-difluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]acetamid

- 5 Zu einer Lösung von 200 mg (0.76 mmol) 3,5-Difluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin und 0.21 ml (1.53 mmol) Triethylamin in wasserfreiem Dichlormethan (20 ml) bei 0°C werden 0.16 ml (1.14 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hinzuge tropft. Man lässt 20 min bei 0°C rühren und beendet die Reaktion durch Zutropfen einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung (10 ml). Man lässt die Suspension auf RT erwärmen und trennt die Phasen. Die wässrige Phase extrahiert man mit *tert*-Butylmethylether (10 ml). Die kombinierten organischen Phasen wäscht man mit einer gesättigten Natriumchloridlösung. Die organische Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält einen Feststoff, der nicht weiter gereinigt wird.

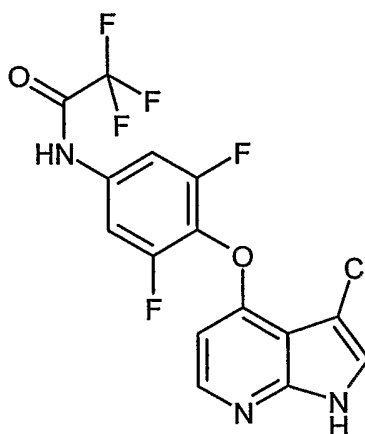
Ausbeute: 270 mg (98% d. Th.)

- 10 HPLC (Methode 3): $R_t = 2.21$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 358$ (M+H)⁺.

Beispiel 12A

N-{4-[(3-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluorphenyl}-2,2,2-trifluoracetamid



- 15 Zu einer Lösung von 250 mg (0.70 mmol) 2,2,2-Trifluor-*N*-[3,5-difluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]acetamid in wasserfreiem Tetrahydrofuran (5 ml) werden 204 mg (1.54 mmol) *N*-Chlorsuccinimid und 50 µl 1M wässrige Salzsäure zugegeben. Man lässt die Lösung bei RT über Nacht rühren. Die Titelverbindung fällt aus dem Reaktionsgemisch aus. Durch Absaugen und Trocknen erhält man einen Feststoff.

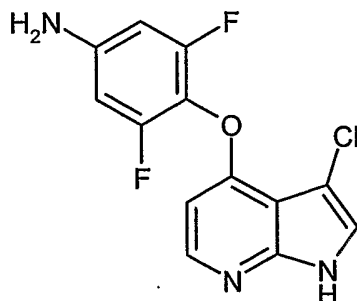
- 20 Ausbeute: 90 mg (33% d. Th.)

HPLC (Methode 3): $R_t = 2.45$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 392, 394$ (M+H)⁺.

Beispiel 13A

4-[(3-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluoranilin



5 Zu einer Lösung von 90 mg (0.23 mmol) *N*-{4-[(3-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluorphenyl}-2,2,2-trifluoracetamid in Ethanol (5 ml) werden 3 ml einer 1N Natriumhydroxyd-lösung zugegeben. Man lässt die Reaktion über Nacht rühren. Die Lösung extrahiert man mit *tert*-Butylmethylether (zweimal 10 ml). Die kombinierten organischen Phasen wäscht man mit einer gesättigten Natriumchloridlösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhält einen Feststoff, der nicht weiter gereinigt wird.

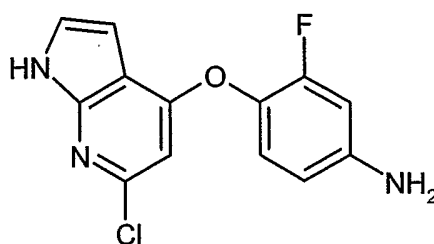
10 Ausbeute: 65 mg (96% d. Th.)

HPLC (Methode 2): $R_t = 2.13$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 296, 298 (M+H)^+$.

Beispiel 14A

4-[(6-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluoranilin



15

0.77 g (6.07 mmol) 4-Amino-2-fluorphenol werden in DMF gelöst. 0.68 g (6.07 mmol) Kalium-*tert*-butylat werden zugegeben und das Gemisch wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden nacheinander 0.35 g (2.53 mmol) gepulvertes Kaliumcarbonat und 1.00 g (5.06 mmol) 6-Chlor-4-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin dazugegeben. Das Gemisch wird
20 12 Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird es mit Essigsäureethylester (200 ml) verdünnt. Die Suspension wird über Celite® abgesaugt und mit Essigsäureethylester nachge-

waschen. Die Lösung wird nacheinander mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Eluens: Dichlormethan/Aceton 5 : 1).

5 Ausbeute: 0.95 g (67% d. Th.)

Alternative Herstellungsmethode:

Eine Mischung aus 1.80 g (9.11 mmol) 6-Chlor-4-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin, 3.78 g (27.3 mmol) Kaliumcarbonat und 3.17 g (18.2 mmol) Natriumdithionit in 26 ml DMSO wird entgast. Man setzt 2.32 g (18.2 mmol) 4-Amino-2-fluorphenol zu und erhitzt 4 Stunden auf 120°C.

10 Dann wird mit Essigsäureethylester verdünnt und über Celite® abgesaugt. Das Filtrat wird zweimal mit Natriumcarbonat und einmal mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Man reinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/ Methanol 100 : 2).

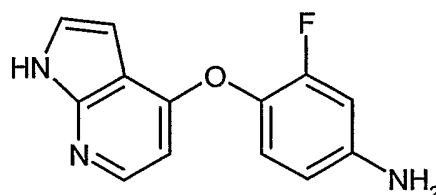
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.09$ min.

15 MS (ESIpos): $m/z = 278$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 5.52$ (br. s, 2H), 6.21–6.30 (m, 2H), 6.44 (dd, 1H), 6.53 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 11.96 (br. s, 1H).

Beispiel 15A

3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin



20

3.2 g (11.5 mmol) 4-[(6-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluoranilin werden in Ethanol bei 50°C gelöst. Dann lässt man die Lösung auf RT abkühlen und gibt 2.45 g (2.30 mmol) 10% Palladium auf Aktivkohle hinzu. Das Gemisch wird über Nacht unter 2 bar Wasserstoff-Druck hydriert. Anschließend wird über Kieselgur abgesaugt, mit Ethanol nachgewaschen und das Filtrat

25 eingengt.

Ausbeute: 2.5 g (89% d. Th.)

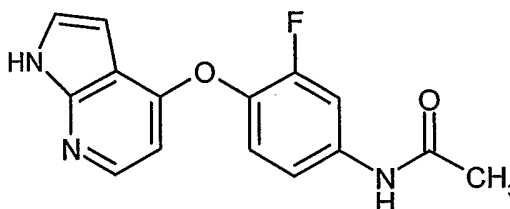
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.18$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 244$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 5.45$ (mc, 2H), 6.25 (mc, 2H), 6.40–6.55 (br. 2H), 7.05 (t, 1H), 7.33 (mc, 1H), 8.25 (d, 1H), 11.69 (s, 1H).

Beispiel 16A

N-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]acetamid



5.00 g (17.9 mmol) 3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin Hydrochlorid werden in 100 ml Dichlormethan suspendiert und auf 0°C gekühlt. Man tropft 9.97 ml (71.5 mmol) Triethylamin und 3.81 ml (53.6 mmol) Acetylchlorid hinzu und lässt noch 2 Stunden bei 0°C rühren. Man gibt gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung hinzu und lässt 10 min bei RT rühren. Dann wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Unlösliche Bestandteile werden mit etwas Aceton angelöst, man verdünnt mit Dichlormethan und wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in 100 ml Ethanol aufgenommen. Man gibt 3.31 ml (17.9 mmol) 5.4 M Natriummethanolatlösung hinzu und lässt 30 min bei RT rühren. Man engt ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol (7N Ammoniak) 100:1 bis 100:5).

Ausbeute: 3.92 g (77% d. Th.)

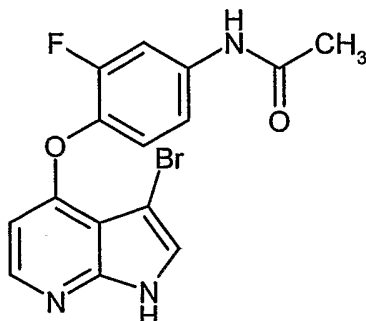
LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.56$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 286$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 2.08$ (s, 3H), 6.22 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.28–7.38 (m, 3H), 7.80 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 10.21 (br. s, 1H), 11.72 (br. s, 1H).

Beispiel 17A

N-{4-[(3-Brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorphenyl}acetamid



4.00 g (14.0 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]acetamid werden in
 5 200 ml Eisessig gelöst und mit einem Eisbad auf ca. 10°C gekühlt. Man gibt 21.0 ml (21.0 mmol)
 einer 1M Lösung von Brom in Dichlormethan hinzu und lässt ca. 15 min bei 10°C rühren, wobei
 ein Feststoff ausfällt. Man saugt ab und wäscht mit Essigsäureethylester nach. Die abgesaugten
 Kristalle werden in 30 ml DMF gelöst. Man verdünnt mit 500 ml Essigsäureethylester und extra-
 10 hiert dreimal mit 300 ml 1M Natriumhydroxidlösung. Man trocknet über Magnesiumsulfat und
 entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.

Ausbeute: 3.44 g (66% d. Th.)

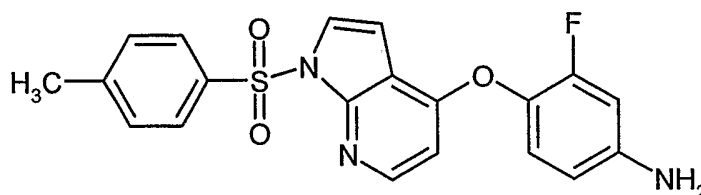
LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.03$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 364, 366 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 2.08$ (s, 3H), 6.27 (dd, 1H), 7.28–7.38 (m, 2H), 7.60 (d, 1H),
 15 7.82 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 10.21 (br. s, 1H), 12.11 (br. s, 1H).

Beispiel 18A

3-Fluor-4-({1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)anilin



998 mg (4.10 mmol) 3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin werden in 50 ml THF
 20 gelöst, mit 230 mg (5.74 mmol) Natriumhydrid (in THF) versetzt und anschließend eine Stunde bei

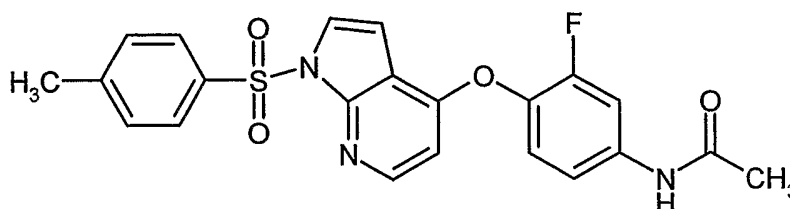
RT gerührt. Dann werden 860 mg (4.51 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid dazugegeben und die Reaktionslösung für eine Stunde bei 60°C weitergerührt. Die Suspension wird über Celite® filtriert und mit THF und etwas Dichlormethan/Methanol 10:1 nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird als Rohprodukt weiter umgesetzt.

5 Ausbeute: 1.65 g (86% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.39$ min.

Beispiel 19A

N-[3-Fluor-4-({1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]acetamid



10 3.02 g (7.60 mmol) 3-Fluor-4-({1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)-anilin werden in 30 ml Acetanhydrid gelöst und eine Stunde bei 50°C gerührt. Dann werden flüchtige Bestandteile im Vakuum entfernt und überschüssiges Reagens mehrmals mit Toluol azeotrop entfernt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule aufgereinigt (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1).

15 Ausbeute: 2.04 g (58% d. Th.)

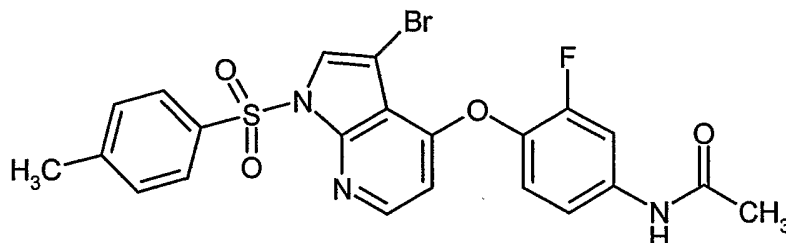
LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.50$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 440$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 2.07$ (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.55 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 7.34 (mc, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.80 (m, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 10.26 (s, 1H).

Beispiel 20A

N-[4-(3-Brom-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-fluorphenyl]-acetamid



- 5 490 mg (1.11 mmol) *N*-[3-Fluor-4-(1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl]acetamid werden in 35 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu gibt man 114 µl (2.23 mmol) Brom. Nach einer Stunde gibt man Eis hinzu sowie 10%ige Natriumthiosulfatlösung. Nach Extraktion mit Dichlormethan wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man reinigt durch Chromatographie an
- 10 Kieselgel (Eluens: Dichlormethan : Aceton : 10:1).

Ausbeute: 360 mg (62% d. Th.)

Alternative Herstellungsmethode:

- 3.23 g (8.87 mmol) *N*-{4-[3-Brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorphenyl}acetamid werden in 500 ml THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Man tropft 3.90 ml (9.76 mmol) einer 2.5M
- 15 *n*-Butyllithiumlösung hinzu und lässt 15 min rühren. Dann werden 1.86 g (9.76 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid als Lösung in 20 ml THF zugetropft. Man lässt die Reaktionslösung auf RT erwärmen und eine Stunde rühren. Dann wird Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

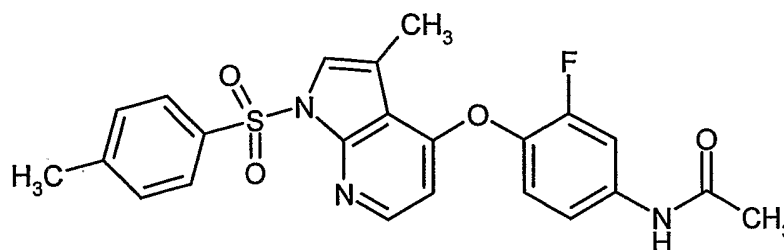
- 20 Ausbeute: 4.22 g (92% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.53$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 2.07$ (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 6.50 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 10.23 (s, 1H).

Beispiel 21A

N-[3-Fluor-4-({3-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)-phenyl]acetamid



- 5 200 mg (0.39 mmol) *N*-[4-({3-Brom-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-oxy)-3-fluorphenyl]acetamid und 97 mg (1.16 mmol) Natriumhydrogencarbonat werden in einer Mischung aus Dimethoxyethan (10 ml) und Wasser (3 ml) suspendiert, und es wird entgast. Man gibt 15.7 mg (0.02 mmol) [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)chlorid-Methylen-dichlorid-Komplex und 107 μ l (0.77 mmol) Trimethylboroxin zu und erhitzt zwei Stunden auf
- 10 85°C. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 2 ml Dichlormethan/Methanol 10:1 über eine Kieselgel-Extrelutkartusche filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 83 mg (47% d. Th.)

Alternative Herstellungsmethode:

- 15 100 mg (0.19 mmol) *N*-[4-({3-Brom-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-oxy)-3-fluorphenyl]acetamid werden in Dioxan (2.5 ml) gelöst. Die Lösung wird entgast und mit Argon belüftet. Man gibt 0.29 ml (0.58 mmol) einer 2M Lösung von Dimethylzink in Toluol und 7.9 mg (0.01 mmol) [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)chlorid-Methylen-dichlorid-Komplex hinzu und erhitzt 2.5 Stunden auf 100°C. Man lässt auf RT abkühlen, gibt Essigsäureethylester und 1M Salzsäure hinzu und extrahiert die wässrige Phase mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man reinigt den Rückstand durch präparative HPLC.
- 20

Ausbeute: 77 mg (86% d. Th.)

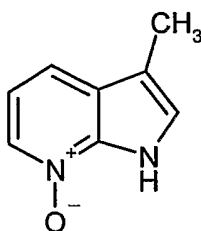
LC-MS (Methode 3): R_t = 2.60 min.

- 25 MS (ESI pos.): m/z = 454 ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 2.08 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 6.40 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 10.22 (s, 1H).

Beispiel 22A

3-Methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid



5

Analog zu 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid wird die Titelverbindung durch Oxidation von 11.0 g (54.1 mmol) 3-Methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (Hands, D.; Bishop, B.; Cameron, M.; Edwards, T.S.; Cottrell, I.F.; Wright, S.H.B.; *Synthesis* 1996 (7), 877-882) mit 24.2 g (108 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure gewonnen.

10 Ausbeute: 5.4 g (67% d. Th.)

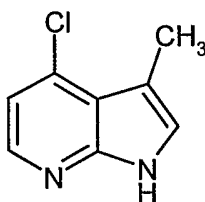
LC-MS (Methode 3): R_t = 1.19 min.

MS (ESI pos.): m/z = 149 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 2.25 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 12.06 (s, 1H).

Beispiel 23A

4-Chlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin



1.00 g (6.75 mmol) 3-Methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid werden in 5 ml Phosphorylchlorid suspendiert. Dann werden 2 ml Chloroform dazugegeben, und das Gemisch wird über Nacht auf Rückflusstemperatur erhitzt. Man lässt auf RT abkühlen und gießt auf Essigsäureethylester/ Eiswasser. Anschließend gibt man festes Natriumcarbonat dazu. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester gewaschen. Die organischen Phasen werden über

20

Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Eluens: Cyclohexan/Methanol = 4 : 1).

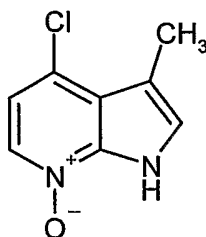
Ausbeute: 200 mg (18% d. Th.)

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.05$ min.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 2.41$ (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 12.44 (s, 1H).

Beispiel 24A

4-Chlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid



- 10 Analog zu 3-Methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid wird die Titelverbindung durch Oxidation von 898 mg (5.39 mmol) 4-Chlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (aus Beispiel 23A) mit 2.42 g (10.78 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure gewonnen.

Ausbeute: 688 mg (70% d. Th.)

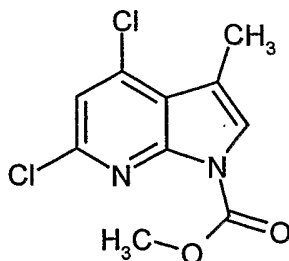
LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.75$ min.

- 15 MS (ESI pos.): $m/z = 183$ ($M+H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 2.41$ (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 12.44 (s, 1H).

Beispiel 25A

Methyl-4,6-dichlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-carboxylat



Analog zu 6-Chlor-4-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin wird die Titelverbindung aus 688 mg
5 (3.77 mmol) 4-Chlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid und 1.78 g (18.84 mmol) Chlor-
ameisen-säuremethylester und 0.61 g (3.77 mmol) Hexamethyldisilazan gewonnen.

Ausbeute: 215 mg (22% d. Th.)

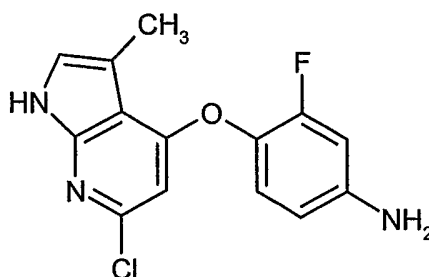
LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.44$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 259$ ($M+H$)⁺.

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 2.40$ (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.77 (d, 1H).

Beispiel 26A

4-[(6-Chlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluoranilin



300 mg (1.16 mmol) Methyl-4,6-dichlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-carboxylat und
15 320 mg (2.32 mmol) pulverisiertes Kaliumcarbonat werden in 9 ml DMSO suspendiert. Die Mi-
schung wird entgast und 442 mg (3.48 mmol) 4-Amino-2-fluorphenol werden zugesetzt. Man er-
hitzt 4 Stunden auf 120°C. Nach Zugabe von Essigsäureethylester wird über Celite[®] abgesaugt und
mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Das Filtrat wird dreimal mit gesättigter Natriumhydro-
gencarbonatlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung geschüttelt. Man trocknet über

Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Eluens: Dichlormethan/Methanol = 50 : 1).

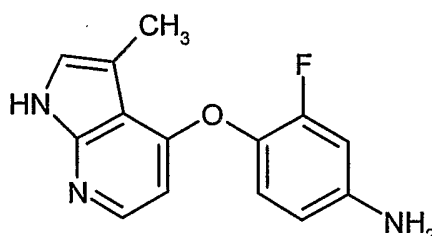
Ausbeute: 142 mg (42% d. Th.)

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.32$ min.

5 MS (ESI pos.): $m/z = 292$ (M+H)⁺.

Beispiel 27A

3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]anilin



Analog zu 3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin wird die Titelverbindung durch
10 katalytische Hydrierung von 142 mg (0.49 mmol) 4-[(6-Chlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluoranilin gewonnen.

Ausbeute: 125 mg (100% d.Th.)

Alternative Herstellungsmethode:

267 mg (0.59 mmol) *N*-[3-Fluor-4-({3-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]-
15 pyridin-4-yl}oxy)phenyl]acetamid werden in 10 ml Ethanol gelöst. Man gibt 5 ml 20%ige Natronlauge hinzu und erhitzt das Reaktionsgemisch über Nacht auf 90°C. Das Lösungsmittel wird weitgehend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Natriumcarbonatlösung geschüttelt. Die organische Phase wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

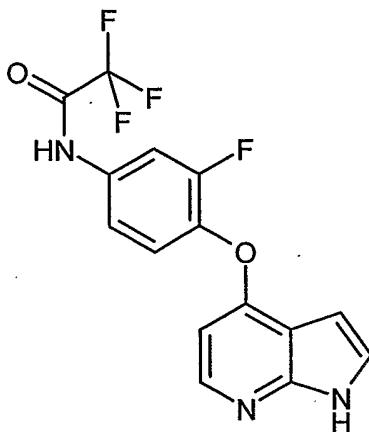
20 Ausbeute: 170 mg (97% d. Th.)

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.52$ min.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 2.41$ (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.08 (d, 1H), 6.40-6.56 (m, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 11.26 (s, 1H).

Beispiel 28A

2,2,2-Trifluor-N-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]acetamid



Zu einer Lösung von 650 mg (2.34 mmol) 3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin und
5 0.65 ml (4.64 mmol) Triethylamin in wasserfreiem Dichlormethan (40 ml) bei 0°C werden 0.5 ml
Trifluoressigsäureanhydrid (3.48 mmol) hinzuge tropft. Man lässt 20 min bei 0°C rühren und be-
endet die Reaktion durch Zutropfen einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung (20 ml). Man
lässt die Suspension auf RT kommen und trennt die Phasen. Die wässrige Phase extrahiert man mit
Essigsäureethylester (20 ml). Die kombinierten organischen Phasen wäscht man mit einer gesät-
10 tigten Natriumchloridlösung. Die organische Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und
eingengt. Man erhält einen Feststoff, der nicht weiter gereinigt wird.

Ausbeute: 830 mg (96% d. Th.)

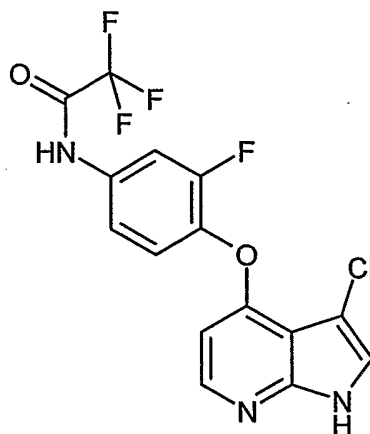
HPLC (Methode 3): $R_t = 2.15$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 340$ ($M+H$)⁺.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 6.24$ (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.59
(m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 11.57 (s, 1H), 11.82 (br. s, 1H).

Beispiel 29A

N-{4-[(3-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorophenyl}-2,2,2-trifluoracetamid



Zu einer Lösung von 540 mg (1.59 mmol) 2,2,2-Trifluor-*N*-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]acetamid in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) werden 233 mg (1.75 mmol) *N*-Chlorsuccinimid zugegeben. Man lässt die Lösung über Nacht rühren. Man gibt 20 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung zu und extrahiert mit Essigsäureethylester (zweimal 20 ml). Die kombinierten organischen Phasen wäscht man mit einer gesättigten Natriumchloridlösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält
10 einen Feststoff, der nicht weiter gereinigt wird.

Ausbeute: 639 mg (quantitativ)

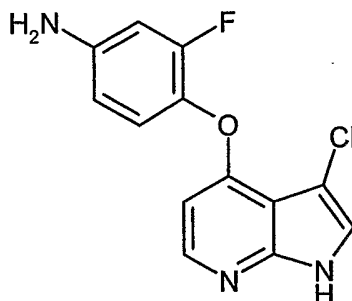
HPLC (Methode 1): $R_t = 2.20$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 374, 376 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 6.34$ (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 8.12
15 (d, 1H), 11.54 (s, 1H), 12.12 (br. s, 1H).

Beispiel 30A

4-[(3-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluoranilin



Zu einer Lösung von 637 mg (1.70 mmol) *N*-{4-[(3-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorphenyl}-2,2,2-trifluoracetamid in Tetrahydrofuran (10 ml) werden 8 ml 1N Natronlauge zu-
 5 gegeben. Man lässt die Reaktion über Nacht rühren. Die Lösung extrahiert man mit Essig-
 säureethylester (zweimal 20 ml). Die kombinierten organischen Phasen wäscht man mit einer ge-
 sättigten Natriumchloridlösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und
 eingeengt. Man erhält einen Feststoff, der nicht weiter gereinigt wird.

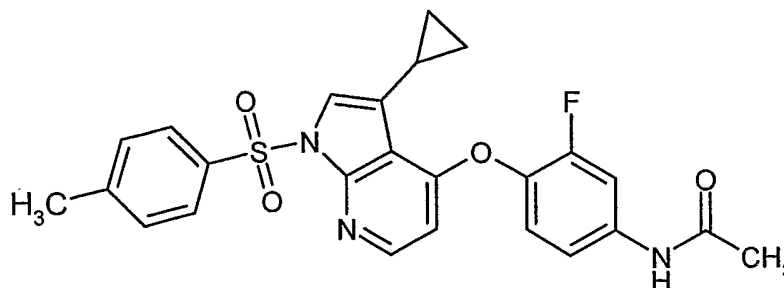
10 Ausbeute: 396 mg (81% d. Th.)

HPLC (Methode 1): $R_t = 1.78$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 278, 280 (M+H)^+$.

Beispiel 31A

N-[4-({3-Cyclopropyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)-3-fluor-
 15 phenyl]acetamid



500 mg (0.96 mmol) *N*-[4-({3-Brom-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-
 yl}oxy)-3-fluorphenyl]acetamid und 400 mg (2.89 mmol) Kaliumcarbonat werden in DMF (5 ml)
 suspendiert. Die Lösung wird entgast und mit Argon belüftet. Dann werden 39 mg (0.05 mmol)

[1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)chlorid-Methyldichlorid-Komplex und 207 mg (2.41 mmol) Cyclopropylboronsäure (Wallace, Debra J.; Chen, Cheng-yi; *Tetrahedron Lett.* 2002, 43(39), 6987–6990) zugegeben. Über Nacht erhitzt man auf 110°C. Dann wird die Reaktionsmischung in Dichlormethan/Methanol 10:1 gelöst und durch eine Extrelutkartusche fil-
5 triert. Man engt im Vakuum ein und reinigt das Rohprodukt durch präparative HPLC.

Ausbeute: 194 mg (39% d. Th.)

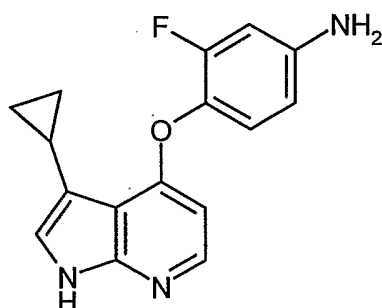
LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.54$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 480$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 0.73$ – 0.78 (m, 2H), 0.85 – 0.91 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.15 (tt, 1H), 2.34 (s, 3H), 6.43 (d, 1H), 7.32 – 7.37 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.78 – 7.84 (m, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 10.24 (br. s, 1H).

Beispiel 32A

4-[(3-Cyclopropyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluoranilin



15 192 mg (0.40 mmol) *N*-[4-({3-Cyclopropyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-4-yl}oxy)-3-fluorophenyl]acetamid werden in 7 ml Ethanol gelöst. Man setzt 3.5 ml 20%ige Natronauge hinzu und rührt das Reaktionsgemisch über Nacht bei 90°C. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet
20 und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

Ausbeute: 99 mg (87% d.Th.)

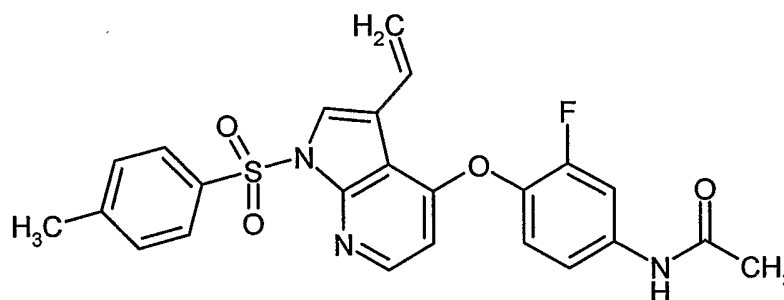
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.57$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 284$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0.57–0.64 (m, 2H), 0.77–0.85 (m, 2H), 2.12–2.23 (m, 1H), 5.37 (br. s, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.95–7.05 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 11.28 (br. s, 1H).

Beispiel 33A

- 5 *N*-[3-Fluor-4-({1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3-vinyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]-acetamid



- 1.00 g (1.93 mmol) *N*-[4-({3-Brom-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-oxy)-3-fluorphenyl]acetamid und 800 mg (5.79 mmol) Kaliumcarbonat werden in DMF (6 ml)
10 suspendiert. Die Lösung wird entgast und mit Argon belüftet. Dann werden 79 mg (0.10 mmol) [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)chlorid-Methylenchlorid-Komplex und 0.85 ml (3.86 mmol) Vinylboronsäuredi-*n*-butylester zugegeben, und es wird 3 Stunden bei 90°C gerührt. Nach Zugabe von Natriumhydrogencarbonatlösung wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingengt, und das Rohprodukt wird durch
15 Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Aceton 20:1 bis 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 801 mg (89% d. Th.)

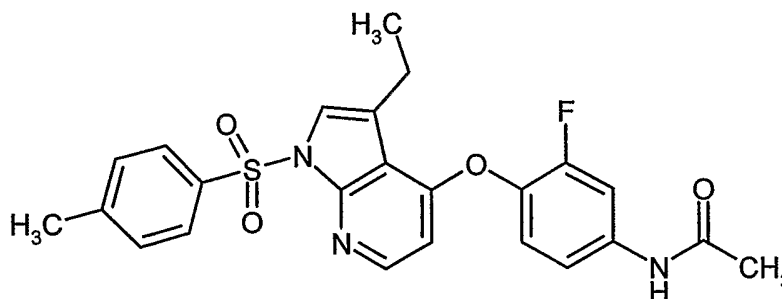
LC-MS (Methode 3): R_t = 2.69 min.

MS (ESI pos.): m/z = 466 (M+H)⁺.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 2.07 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 5.31 (d, 1H), 5.98 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.33–7.40 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.79–7.85 (m, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 10.27 (br. s, 1H).
20

Beispiel 34A

N-[4-({3-Ethyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)-3-fluorphenyl]-acetamid



- 5 82 mg (0.18 mmol) *N*-[3-Fluor-4-({1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3-vinyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]acetamid werden in 25 ml Ethanol gelöst. Man setzt 19 mg (0.02 mmol) 10%iges Palladium auf Kohle hinzu und hydriert über Nacht bei 1.5 atm Wasserstoffatmosphäre. Danach wird über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

- 10 Ausbeute: 60 mg (73% d. Th.)

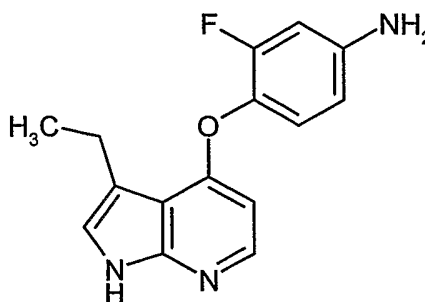
LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.54$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 468$ ($M+H$)⁺.

- ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): $\delta = 1.27$ (t, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.81 (dq, 2H), 6.40 (dd, 1H), 7.33–7.36 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.77–7.84 (m, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 10.24 (br. s, 1H).

Beispiel 35A

4-[(3-Ethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluoranilin



- 50 mg (0.11 mmol) *N*-[4-({3-Ethyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-oxy)-3-fluorophenyl]acetamid werden in 3 ml Ethanol gelöst. Man setzt 1 ml 1N Natronlauge hinzu und lässt über Nacht bei 90°C rühren. Die Reaktionslösung wird zwischen Essigsäureethylester und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

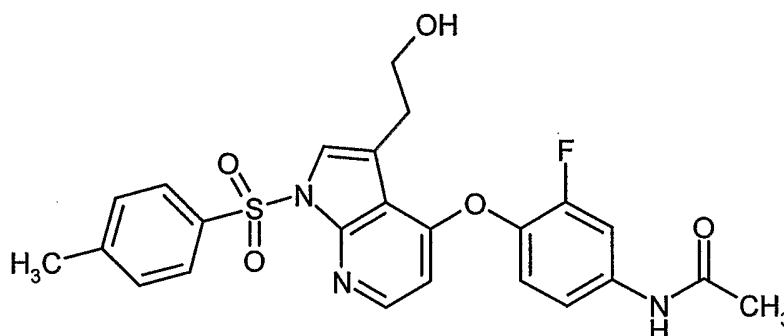
Ausbeute: 24.8 mg (85% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.53$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 272$ ($M+H$)⁺.

10 **Beispiel 36A**

N-[3-Fluor-4-({3-(2-hydroxyethyl)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]acetamid



- 890 mg (1.91 mmol) *N*-[3-Fluor-4-({1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3-vinyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]acetamid werden in 28 ml THF bei 0°C vorgelegt. Man setzt tropfenweise 7.65 ml (7.65 mmol) einer 1M Lösung von Boran in THF zu und lässt eine Stunde bei RT rühren. Das Reaktionsgemisch wird vorsichtig mit 14 ml 1N Natronlauge und 14 ml 30%iger Wasserstoffperoxydlösung versetzt. Dann wird eine Stunde lang auf 60°C erwärmt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung zwischen Essigsäureethylester und Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Man extrahiert mit Essigsäureethylester und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man reinigt durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Aceton 20:1 bis 6.5 : 1).

Ausbeute: 473 mg (51% d. Th.)

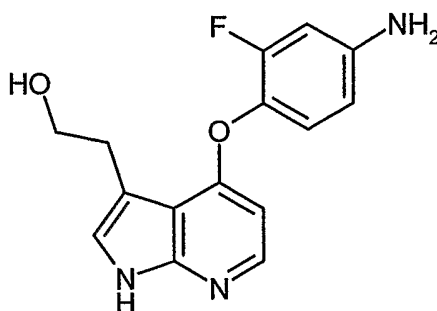
LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.00$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 484 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 2.07$ (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.95 (t, 2H), 3.72 (q, 2H), 4.69 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 7.32–7.39 (m, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.79–7.83 (m, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 10.26 (br. s, 1H).

5 Beispiel 37A

2-[4-(4-Amino-2-fluorphenoxy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]ethanol



470 mg (0.97 mmol) *N*-[3-Fluor-4-({3-(2-hydroxyethyl)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]acetamid werden in 25 ml Ethanol gelöst. Man setzt 10 ml 20%ige Natronlauge hinzu und rührt das Reaktionsgemisch über Nacht bei 90°C. Das Lösungsmittel wird weitgehend im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und zwischen Essigsäureethylester und 1N Natronlauge verteilt und extrahiert. Die organische Phase wird mit 1N Natronlauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

15 Ausbeute: 248 mg (89% d. Th.)

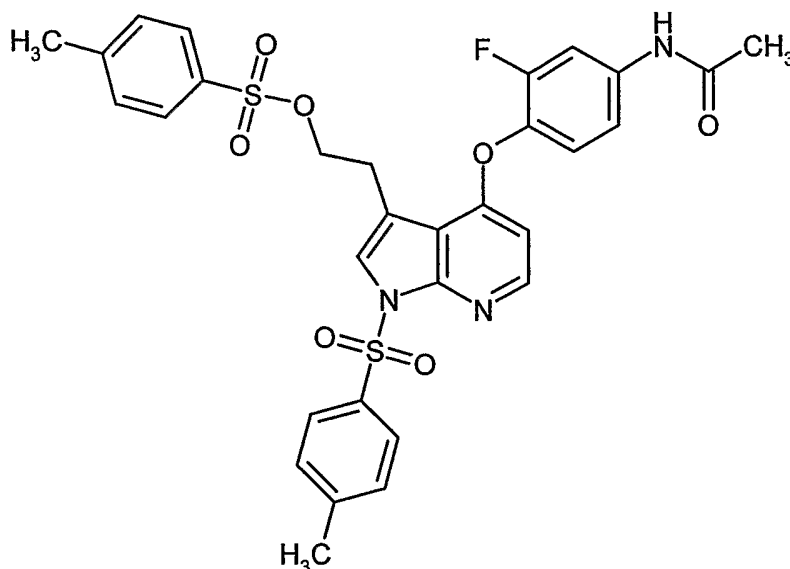
LC-MS (Methode 6): $R_t = 1.13$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 288 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 2.95$ (t, 2H), 3.69 (q, 2H), 4.55 (t, 1H), 5.43 (br. s, 2H), 6.08 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.52 (dd, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 11.37 (br. s, 1H).

Beispiel 38A

2-{4-[4-(Acetylamino)-2-fluorophenoxy]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl}ethyl 4-methylbenzolsulfonat



- 5 50 mg (0.10 mmol) *N*-[3-Fluor-4-({3-(2-hydroxyethyl)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]acetamid werden in 2.0 ml Dichlormethan vorgelegt. Man setzt 25 µl (0.31 mmol) Pyridin und 19.7 mg (0.10 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid hinzu und lässt bei RT über Nacht rühren. Danach werden im 2-Stunden-Abstand noch zweimal die gleichen Mengen Pyridin und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zugesetzt. Nach vollständiger Umsetzung wird
- 10 die Reaktionslösung mit Essigsäureethylester verdünnt und zweimal mit gesättigter Ammoniumchloridlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt.

Ausbeute: 26 mg (38% d. Th.)

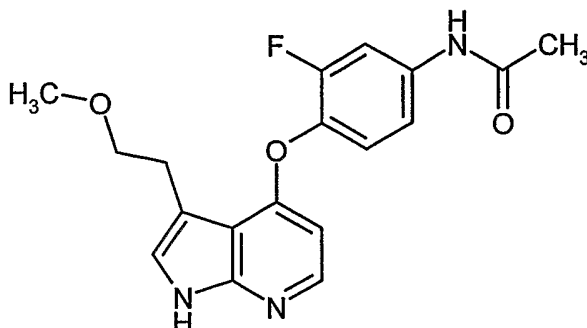
LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.68$ min.

- 15 MS (ESI pos.): $m/z = 638$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): $\delta = 2.08$ (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.08 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 6.28 (dd, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.33–7.39 (m, 1H), 7.40–7.47 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.01 (d, 2H), 8.11 (d, 1H), 10.24 (br. s, 1H).

Beispiel 39A

N-(3-Fluor-4-{[3-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]oxy}phenyl)acetamid



150 mg (0.24 mmol) 2-{4-[4-(Acetylamino)-2-fluorphenoxy]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl}ethyl-4-methylbenzolsulfonat werden in 6 ml Methanol gelöst. Man
5 gibt 0.17 ml (0.94 mmol) einer 5.4M Natriummethanolatlösung und lässt über Nacht bei 45°C rühren. Die Reaktionslösung wird zwischen 1N Natronlauge und Essigsäureethylester verteilt. Man extrahiert die wässrige Phase mit Essigsäureethylester und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene
10 Produkt wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

Ausbeute: 55 mg (68% d. Th.)

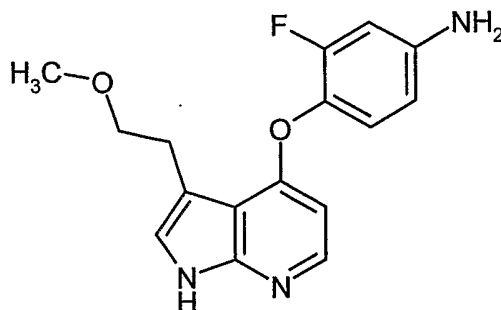
LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.57$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 344$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 2.08$ (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.62 (t, 2H), 6.15 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.30–7.38 (m, 2H), 7.79–7.84 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 10.24 (s, 1H), 11.49 (br. s, 1H).
15

Beispiel 40A

3-Fluor-4-{{[3-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]oxy}anilin



63 mg (0.18 mmol) *N*-(3-Fluor-4-{{[3-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]oxy}-phenyl)acetamid werden in 5 ml Ethanol gelöst. Man setzt 2 ml 20%ige Natronlauge hinzu und lässt
5 über Nacht bei 90°C rühren. Die Reaktionsmischung wird dann zwischen Essigsäureethylester und 1N Natronlauge verteilt. Die wässrige Lösung wird mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N Natronlauge gewaschen. Man trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Produkt wird ohne Aufreinigung
10 weiter umgesetzt.

Ausbeute: 49 mg (89% d. Th.)

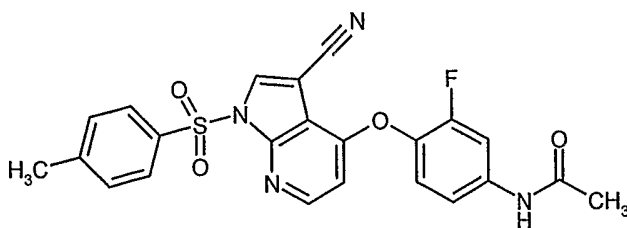
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.27$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 302$ ($M+H$)⁺.

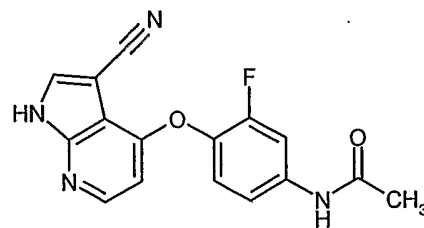
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): $\delta = 3.03$ (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 5.39 (br. s, 2H), 6.10
15 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.53 (dd, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 11.37 (br. s, 1H).

Beispiel 41A

N-[4-({3-Cyano-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)-3-fluorphenyl]-acetamid (A) und *N*-{4-[(3-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorphenyl}acetamid (B)



(A)



(B)

- 150 mg (0.29 mmol) N-[4-({3-Brom-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)-3-fluorphenyl]acetamid, 21.2 mg (0.12 mmol) Zinkacetat, 7.6 mg (0.12 mmol) Zinkstaub, 18.4 mg (0.16 mmol) Zinkcyanid, 4.8 mg (0.087 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen und 2.65 mg (0.029 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium werden in einem verschraubbaren Reagenzrohr vorgelegt. Man gibt unter Argon eine entgaste Mischung aus 1 ml DMF und 0.01 ml Wasser hinzu und erhitzt im geschlossenen Gefäß 15 Stunden auf 100°C. Die Rohmischung wird durch präparative HPLC aufgereinigt. Man erhält ein Gemisch aus der tosylierten (A) und detosylierten Verbindung (B), das ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird.

Ausbeute: 101 mg (17% d. Th. A, 82% d. Th. B)

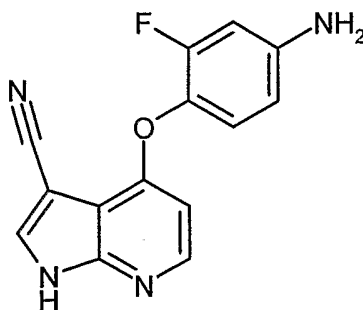
- 10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.47$ min. (B); 2.29 min. (A)

MS (ESI pos.): $m/z = 311$ ($M+H$)⁺ (B), 465 ($M+H$)⁺ (A).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, Verbindung A): $\delta = 2.08$ (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.35–7.44 (m, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.83 (dd, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

Beispiel 42A

- 15 4-(4-Amino-2-fluorophenoxy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril



- 30 mg (0.065 mmol) N-[4-({3-Cyano-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)-3-fluorphenyl]acetamid werden in einer Mischung aus 3 ml Ethanol und 3 ml THF gelöst. Man setzt 1.5 ml 20% ige Natronlauge hinzu und erhitzt über Nacht auf 90°C. Danach wird nochmals 1 ml 20%ige Natronlauge zugesetzt, ein weiterer ml nach 6 Stunden. Man lässt erneut über Nacht rühren. Dann wird die Reaktionsmischung zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.
- 25 Ausbeute: 19 mg (100% d. Th.)

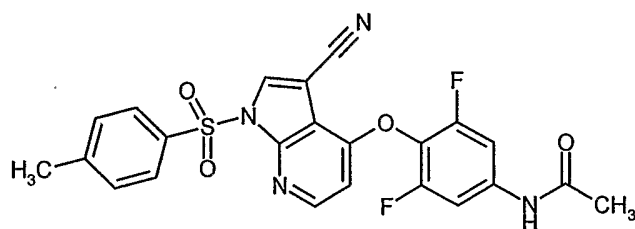
LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.70$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 269$ (M+H)⁺.

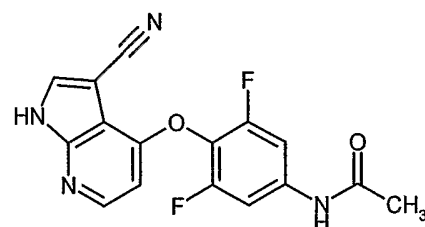
¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 5.48$ (br. s, 2H), 6.30 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.54 (dd, 1H), 7.07 (t, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 12.7 (br. s, 1H).

5 **Beispiel 43A**

N-[4-({3-Cyano-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)-3,5-difluorophenyl]acetamid (A) und *N*-{4-[(3-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluorophenyl}-acetamid (B)



(A)



(B)

- 10 2.90 g (5.41 mmol) *N*-[4-({3-Brom-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)-3,5-difluorophenyl]acetamid, 397 mg (2.16 mmol) Zinkacetat, 141 mg (2.16 mmol) Zinkstaub, 343 mg (2.92 mmol) Zinkcyanid, 89.9 mg (0.16 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen und 49.5 mg (0.05 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium werden vorgelegt. Man gibt unter Argon eine entgaste Mischung aus 33 ml DMF und 0.33 ml Wasser hinzu und erhitzt 20 Stunden
- 15 auf 100°C. Die Rohmischung wird durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert (Eluens: Dichlormethan:Methanol = 3:1). Das erhaltene Produkt, 5 g eines Öls, das zu 37% (A) und zu 31% (B) enthält, wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt. Eine analytische Menge wird durch präparative HPLC aufgereinigt.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.86$ min. (B); 2.61 min. (A)

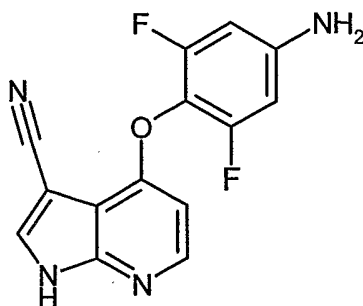
- 20 MS (ESI pos.): $m/z = 329$ (M+H)⁺ (B), 483 (M+H)⁺ (A).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, Verbindung A): $\delta = 2.10$ (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 6.78 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 10.45 (s, 1H).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, Verbindung B): $\delta = 2.11$ (s, 3H), 6.54 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 12.99 (s, 1H).

Beispiel 44A

4-(4-Amino-2,6-fluorophenoxy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril



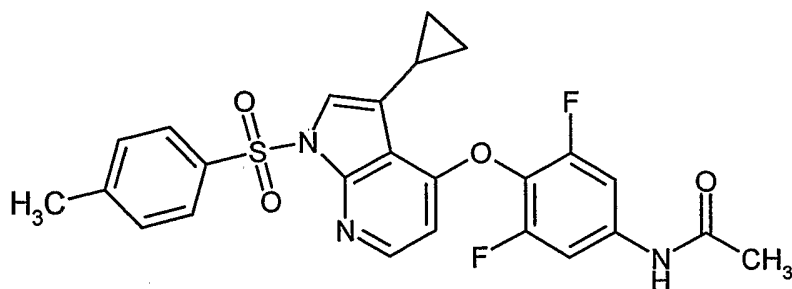
- 4.8 g des Rohproduktes der Umsetzung zu *N*-[4-({3-Cyano-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)-3,5-difluorphenyl]acetamid und *N*-{4-[(3-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluorphenyl}acetamid werden in 40 ml THF und 150 ml Ethanol suspendiert. Man versetzt mit 50 ml 20%iger Natronlauge und läßt 20 h bei 90°C rühren. Nach Abkühlen engt man im Vakuum ein und versetzt mit Wasser und Essigsäureethylester. Die organische Phase wird abgetrennt und über Aktivkohle geklärt. Man trocknet über Natriumsulfat und engt ein, wobei ein kristalliner Rückstand verbleibt, der ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird. Eine analytische Probe wird per HPLC aufgereinigt.

Ausbeute: 1.60 g (61% d. Th.)

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.89$ min.MS (ESI pos.): $m/z = 287$ ($M+H$)⁺.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 5.84$ (s, 2H), 6.41 (d, 2H), 6.47 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.92 (s, 1H).

Beispiel 45A*N*-[4-({3-Cyclopropyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)-3,5-difluorphenyl]acetamid



1.00 g (1.86 mmol) *N*-[4-({3-Brom-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}-oxy)-3,5-difluorophenyl]acetamid, 1.12 g (13.1 mmol) Cyclopropylboronsäure (Wallace, Debra J.; Chen, Cheng-yi; *Tetrahedron Lett.* 2002, 43(39), 6987–6990), 52.3 mg (0.19 mmol)
 5 Tricyclohexylphosphin und 1.39 g (6.53 mmol) Kaliumphosphat werden in 10 ml Toluol und 0.5 ml Wasser suspendiert. Man entgast die Lösung und setzt 20.9 mg (0.09 mmol) Palladium(II)acetat hinzu. Man erhitzt 1.5 h auf 100°C. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Essigsäureethylester, trennt die organische Phase ab und wäscht sie zweimal mit Wasser. Man trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Man reinigt durch präparative HPLC.

10 Ausbeute: 666 mg (72% d. Th.)

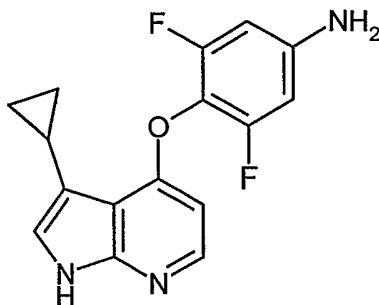
LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.59$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 498$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): $\delta = 0.73$ – 0.80 (m, 2H), 0.86 – 0.94 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.10–2.21 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 6.55 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.17
 15 (d, 1H), 10.43 (s, 1H).

Beispiel 46A

4-[(3-Cyclopropyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluoranilin



624 mg (1.25 mmol) *N*-[4-({3-Cyclopropyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)-3,5-difluorophenyl]acetamid werden in 17 ml Ethanol gelöst. Man setzt 10 ml
 20

halbkonzentrierte Natronlauge hinzu und rührt das Reaktionsgemisch 15 h bei 90°C. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält einen kristallinen Rückstand.

5 Ausbeute: 360 mg (92% d. Th.)

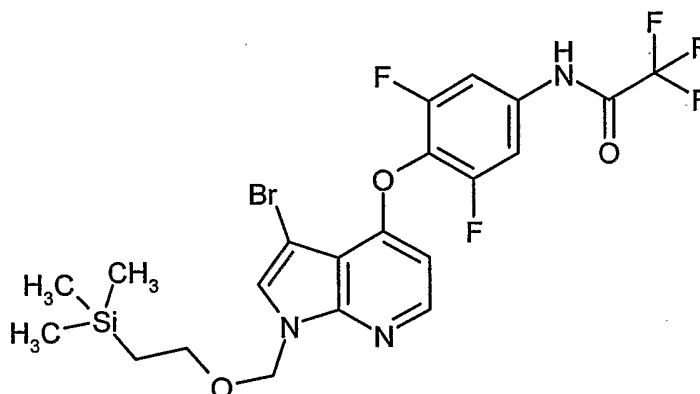
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.73$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 302$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 0.59\text{--}0.65$ (m, 2H), $0.79\text{--}0.87$ (m, 2H), $2.12\text{--}2.22$ (m, 1H), 5.76 (br. s, 2H), 6.18 (d, 1H), $6.34\text{--}6.43$ (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 11.39 (s, 1H).

10 **Beispiel 47A**

N-{4-[(3-Brom-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluorphenyl}-2,2,2-trifluoracetamid



15 Zu einer Lösung von 215 mg *N*-{3,5-Difluor-4-[(1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-2,2,2-trifluoracetamid (440 μ mol) in 10 ml Dichlormethan werden bei 0°C 485 μ l einer 1M Lösung von Brom (490 μ mol) in Dichlormethan getropft. Nach Rühren für 15 min bei 0°C wird die Reaktionsmischung auf eine Mischung aus 10%iger Natriumthiosulfat-Lösung und Eis gegossen, zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen im
20 Vakuum wird der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 246 mg (98% d. Th.)

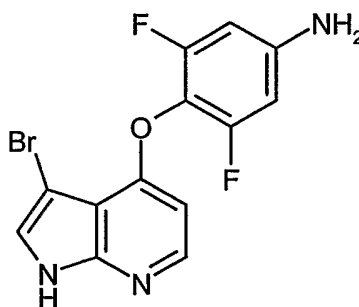
LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.05$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 568$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = -0.01$ (s, 9H), 0.82 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.48 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 11.72 (s, 1H).

Beispiel 48A

5 4-[(3-Brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluoranilin



Eine Lösung von 201 mg *N*-{4-[(3-Brom-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluorphenyl}-2,2,2-trifluoracetamid (280 μ mol) in 4.00 ml einer Mischung von Chlorwasserstoff in Dioxan (4N) wird über Nacht bei RT gerührt, die ausgefallenen
10 Kristalle werden abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Der feste Rückstand (131 mg) wird in 20 ml THF gelöst. Dann werden 2.7 ml einer 5%igen Lösung von Lithiumhydroxid in Wasser (5.62 mmol) zugegeben und die Mischung wird für 60 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknung über
15 Magnesiumsulfat werden die vereinigten organischen Phasen eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 51 mg (51% d. Th.)

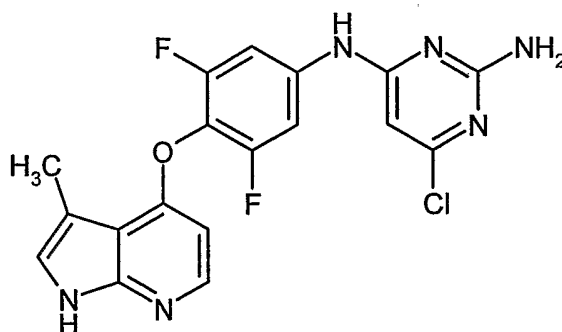
LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.50$ min.

MS (ESI neg.): $m/z = 338$ ($M-H$)⁻.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 5.79$ (s, 2H), 6.28 (d, 1H), 6.39 (d, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H),
20 8.08 (d, 1H), 12.12 (s, 1H).

AusführungsbeispieleBeispiel 1

6-Chlor-N⁴-{3,5-difluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl}pyrimidin-2,4-diamin



5

415 mg (1.51 mmol) 3,5-Difluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]anilin und 321 mg (1.96 mmol) 4,6-Dichlorpyrimidin-2-amin werden in 8 ml Wasser suspendiert. Man setzt 1.96 ml 1N Salzsäure hinzu und erhitzt über Nacht auf Rückfluss. Dann wird mit 1N Natronlauge pH10 eingestellt, wobei Kristalle ausfallen. Man saugt ab und wäscht mit Wasser nach. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol (7N Ammoniak) 100:1 bis 100:5) gereinigt.

10

Ausbeute: 575 mg (95% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.14 min.

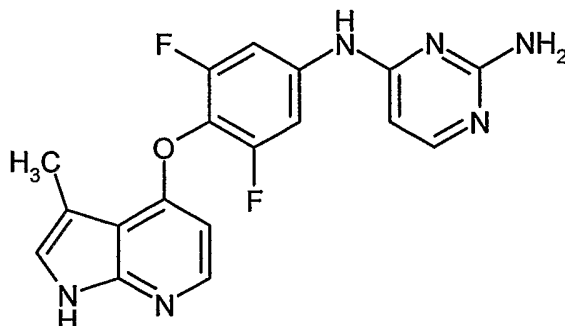
MS (ESI pos.): m/z = 403 (M+H)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 2.44 (s, 3H), 6.04 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 7.00 (br. s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.70–7.78 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 9.78 (s, 1H), 11.44 (br. s, 1H).

15

Beispiel 2

N⁴-{3,5-Difluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl}pyrimidin-2,4-diamin



50 mg (0.12 mmol) 6-Chlor-N⁴-{3,5-difluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl}pyrimidin-2,4-diamin werden in 10 ml Ethanol gelöst. Man setzt 35 µl (0.25 mmol) Triethylamin und 26 mg (0.02 mmol) 10%iges Palladium auf Kohle hinzu und hydriert über Nacht unter normalem Druck in einer Wasserstoff-Atmosphäre. Man filtriert dann durch Celite[®] und wäscht mit Methanol nach. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch präparative HPLC gereinigt.

10 Ausbeute: 31 mg (68% d. Th.)

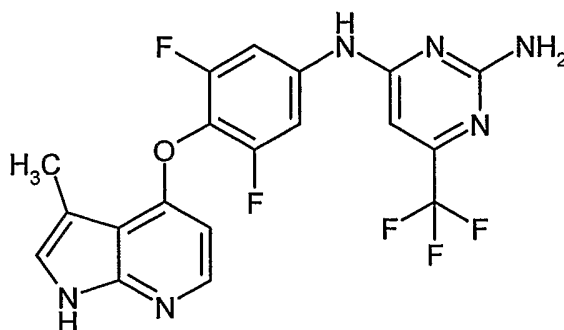
LC-MS (Methode 3): R_t = 1.42 min.

MS (ESI pos.): m/z = 369 (M+H)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 2.44 (s, 3H), 6.02 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.42 (br. s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.73–7.80 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.39 (br. s, 1H).

15 **Beispiel 3**

N⁴-{3,5-Difluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-6-(trifluormethyl)-pyrimidin-2,4-diamin



160 mg (0.58 mmol) 3,5-Difluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]anilin und 138 mg (0.70 mmol) 4-Chlor-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin werden in 3.5 ml Wasser suspendiert. Man setzt 0.76 ml (0.76 mmol) 1N Salzsäure hinzu und erhitzt über Nacht auf Rückfluss. Durch Zugabe von 1N Natronlauge stellt man pH10 ein, wobei Kristalle ausfallen. Man saugt ab und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol (7N Ammoniak) 100:1 bis 100:3). Das erhaltene Produkt wird durch präparative HPLC weiter aufgereinigt.

Ausbeute: 112 mg (44% d. Th.)

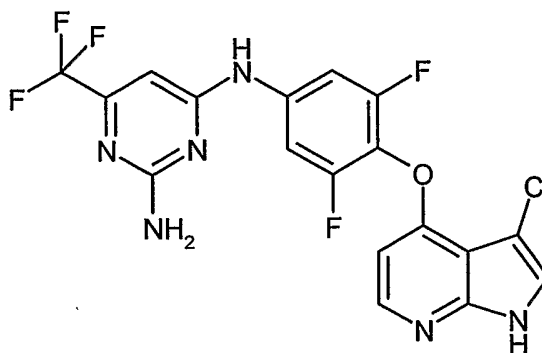
LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.16$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 437$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 2.44$ (s, 3H), 6.22 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.11 (br. s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.75–7.82 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 10.03 (s, 1H), 11.44 (br. s, 1H).

Beispiel 4

N⁴-{4-[(3-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluorphenyl}-6-(trifluormethyl)-pyrimidin-2,4-diamin



15

65 mg (0.22 mmol) 3,5-Difluor-4-[(3-chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]anilin und 47 mg (0.24 mmol) 4-Chlor-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin werden in 4 ml Wasser/Ethanol 1:1 suspendiert. Man setzt 25 μ l (0.29 mmol) 37%ige Salzsäure hinzu und erhitzt über Nacht auf Rückfluss. Man stellt mit 1N Natronlauge pH7 ein und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man reinigt den Rückstand durch präparative HPLC.

Ausbeute: 40 mg (39% d. Th.)

HPLC (Methode 1): $R_t = 2.22$ min.

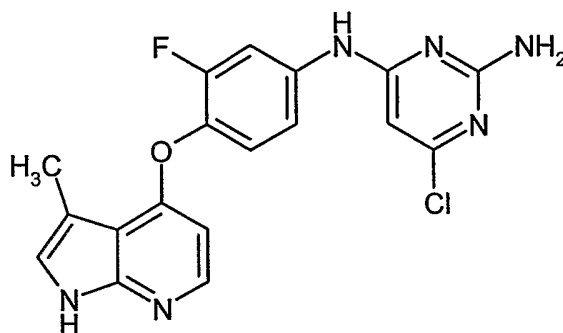
MS (ESI pos.): $m/z = 439, 441$ ($M+H$)⁺.

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 6.28 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.99 (br. s, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 9.91 (s, 1H), 12.05 (br. s, 1H).

Beispiel 5

6-Chlor- N^4 -{3-fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl}pyrimidin-2,4-diamin



5

35 mg (0.14 mmol) 3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]anilin und 24.5 mg (0.15 mmol) 4,6-Dichlorpyrimidin-2-amin werden in 2.5 ml Wasser suspendiert. Man setzt 17 μl (0.18 mmol) 37%ige Salzsäure hinzu und erhitzt über Nacht auf Rückfluss. Man stellt mit 1N Natronlauge pH10 ein, wobei Kristalle ausfallen. Man saugt ab und reinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan : Methanol (7N Ammoniak) 100:5).

10

Ausbeute: 37 mg (67% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.73 min.

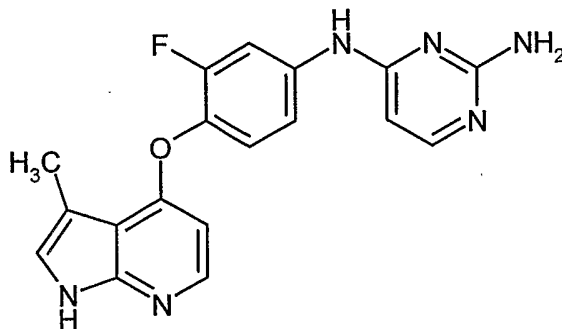
MS (ESI pos.): m/z = 385 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 2.40 (d, 3H), 6.03 (s, 1H), 6.17 (dd, 1H), 6.84 (br. s, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.23–7.36 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 9.57 (s, 1H), 11.34 (br. s, 1H).

15

Beispiel 6

N^4 -{3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl}pyrimidin-2,4-diamin



50 mg (0.13 mmol) 6-Chlor-N⁴-{3-fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-phenyl}-pyrimidin-2,4-diamin werden in 10 ml Ethanol gelöst. Man setzt 36 µl (0.26 mmol) Triethylamin und 28 mg (0.03 mmol) 10%iges Palladium auf Kohle hinzu und hydriert über Nacht unter normalem Druck in einer Wasserstoff-Atmosphäre. Man filtriert dann durch Celite[®] und wäscht mit Methanol nach. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 24 mg (53% d. Th.)

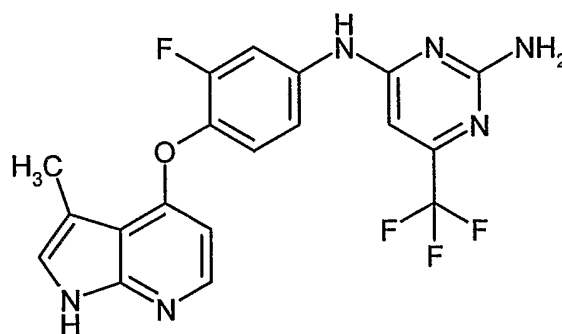
LC-MS (Methode 6): R_t = 1.48 min.

MS (ESI pos.): m/z = 351 (M+H)⁺.

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 2.41 (d, 3H), 6.02 (d, 1H), 6.16 (dd, 1H), 6.30 (br. s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.21–7.40 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.33 (br. s, 1H).

Beispiel 7

15 N⁴-{3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2,4-diamin



184 mg (0.72 mmol) 3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]anilin und 170 mg (0.86 mmol) 4-Chlor-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin werden in 3.5 ml Wasser suspendiert. Man setzt 0.93 ml (0.93 mmol) 1N Salzsäure hinzu und erhitzt über Nacht auf Rückfluss. Die Suspension wird mit 1N Natronlauge auf pH10 gestellt, wobei Kristalle ausfallen. Man saugt ab, wäscht mit Wasser nach und reinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol (7N Ammoniak) 100:1 bis 100:3).

Ausbeute: 212 mg (71% d. Th.)

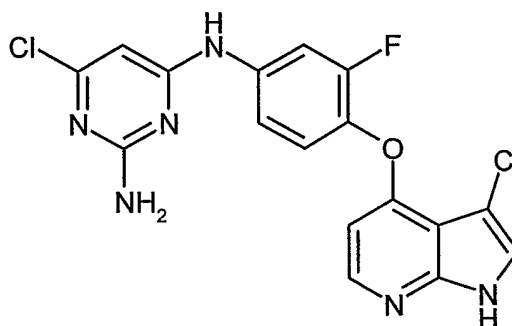
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.97$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 419$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 2.41$ (s, 3H), 6.17 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.00 (br. s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 9.87 (s, 1H), 11.38 (br. s, 1H).

Beispiel 8

6-Chlor-N⁴-{4-[(3-chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorphenyl}pyrimidin-2,4-diamin



67 mg (0.24 mmol) 3-Fluor-4-[(3-chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]anilin und 40 mg (0.24 mmol) 4,6-Dichlorpyrimidin-2-amin werden in 4 ml Wasser/Ethanol 1:1 suspendiert. Man setzt 25 μ l (0.29 mmol) 37%ige Salzsäure hinzu und erhitzt über Nacht auf Rückfluss. Man stellt mit 1N Natronlauge pH7 ein und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man reinigt den Rückstand durch präparative HPLC.

Ausbeute: 54 mg (53% d. Th.)

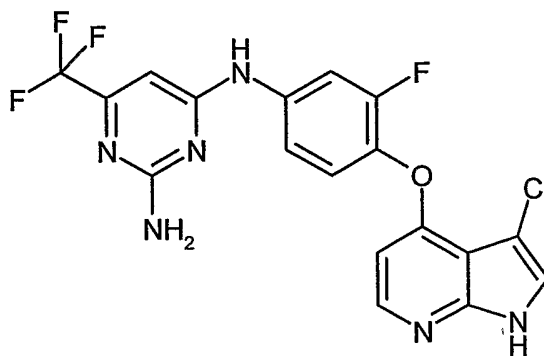
HPLC (Methode 1): $R_t = 2.07$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 405, 407$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 6.05$ (s, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.84 (br. s, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 9.62 (s, 1H), 12.03 (br. s, 1H).

Beispiel 9

N⁴-{4-[(3-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorophenyl}-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2,4-diamin



- 5 67 mg (0.24 mmol) 3-Fluor-4-[(3-chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]anilin und 47 mg (0.24 mmol) 4-Chlor-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin werden in 4 ml Wasser/Ethanol 1:1 suspendiert. Man setzt 25 µl (0.29 mmol) 37%ige Salzsäure hinzu und erhitzt über Nacht auf Rückfluss. Man stellt mit 1N Natronlauge pH7 ein und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat
10 getrocknet und eingengt. Man reinigt den Rückstand durch präparative HPLC.

Ausbeute: 40 mg (36% d. Th.)

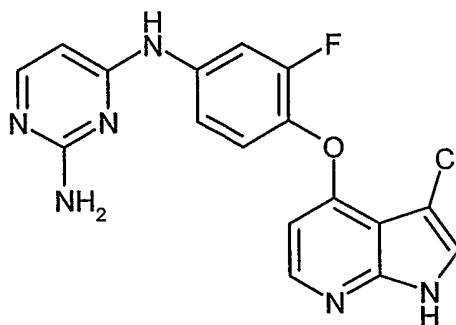
HPLC (Methode 1): R_t = 2.22 min.

MS (ESI pos.): m/z = 439, 441 (M+H)⁺.

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 6.28 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.99 (br. s, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 9.91 (s, 1H), 12.05 (br. s, 1H).

Beispiel 10

N⁴-{4-[(3-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorophenyl}pyrimidin-2,4-diamin



100 mg (0.36 mmol) 4-[(3-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluoranilin und 60 mg (0.46 mmol) 4-Chlorpyrimidin-2-amin werden in 4 ml Wasser/Ethanol 1:1 suspendiert. Man setzt 36 µl (0.43 mmol) 37%ige Salzsäure hinzu und erhitzt über Nacht auf Rückfluss. Man stellt mit 1N Natronlauge pH7 ein, und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man reinigt den Rückstand durch präparative HPLC.

Ausbeute: 68 mg (51% d. Th.)

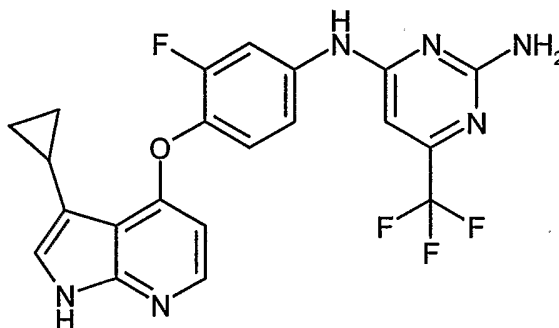
HPLC (Methode 1): $R_t = 1.42$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 371, 373 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 6.05$ (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.83 (br. s, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 9.12 (s, 1H), 12.07 (br. s, 1H).

Beispiel 11

N^4 -{4-[(3-Cyclopropyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorphenyl}-6-(trifluormethyl)-pyrimidin-2,4-diamin



15

114 mg (0.40 mmol) 4-[(3-Cyclopropyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluoranilin und 95 mg (0.48 mmol) 4-Chlor-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin werden in 3.5 ml Wasser suspendiert. Man setzt 0.52 ml (0.52 mmol) 1N Salzsäure hinzu und erhitzt über Nacht auf Rückfluss. Danach gibt man erneut 30 mg (0.15 mmol) 4-Chlor-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin zu und erhitzt weitere 6 Stunden. Durch Zugabe von 1N Natronlauge stellt man pH10 ein, wobei Kristalle ausfallen. Man saugt ab und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol (7N Ammoniak) 100:1 bis 100:3).

Ausbeute: 94 mg (53% d. Th.)

LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.31$ min.

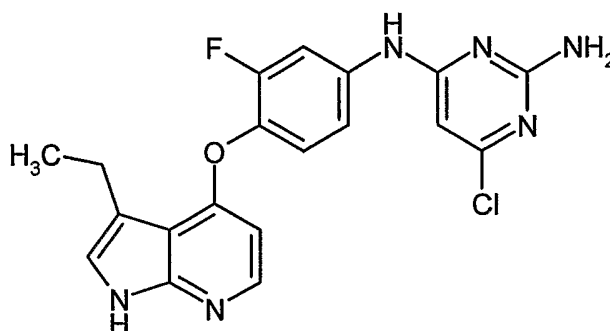
20

MS (ESI pos.): $m/z = 445 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 0.59\text{--}0.65$ (m, 2H), $0.77\text{--}0.85$ (m, 2H), $2.10\text{--}2.20$ (m, 1H), 6.21 (dd, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.95 (br. s, 2H), 7.04 (d, 1H), $7.25\text{--}7.41$ (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 9.83 (s, 1H), 11.38 (br. s, 1H).

5 Beispiel 12

6-Chlor- N^4 -{4-[(3-ethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorphenyl}pyrimidin-2,4-diamin



50 mg (0.18 mmol) 4-[(3-Ethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluoranilin und 32 mg (0.19 mmol) 4,6-Dichlorpyrimidin-2-amin werden in 5 ml Wasser suspendiert. Man setzt 27 μl 37%ige Salzsäure hinzu und erhitzt über Nacht auf Rückfluss. Dann wird mit 1N Natronlauge pH10 eingestellt, wobei Kristalle ausfallen. Man saugt ab und reinigt durch präparative HPLC.

Ausbeute: 26 mg (33% d. Th.)

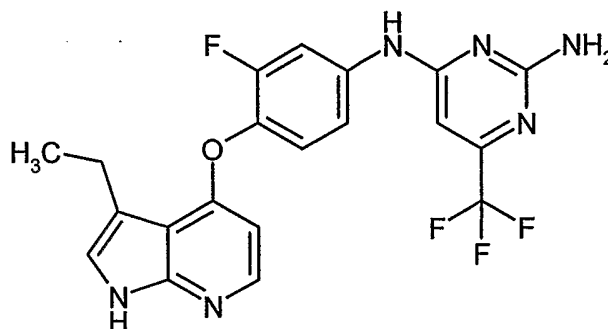
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.93$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 399 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 1.27$ (t, 3H), 2.83 (q, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.83 (br. s, 2H), 7.14 (m, 1H), $7.24\text{--}7.37$ (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 9.57 (s, 1H), 11.36 (br. s, 1H).

Beispiel 13

N⁴-{4-[(3-Ethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorophenyl}-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2,4-diamin



- 5 45 mg (0.17 mmol) 4-[(3-Ethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluoranyl und 34 mg (0.17 mmol) 4-Chlor-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin werden in 5 ml Wasser suspendiert. Man setzt 24 µl 37%ige Salzsäure hinzu und erhitzt über Nacht auf Rückfluss. Danach werden nochmals 70 mg (0.35 mmol) 4-Chlor-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin und 40 µl 37%ige Salzsäure zugesetzt, und es wird eine weitere Nacht auf Rückfluss erhitzt. Dann wird mit 1N Natronlauge
- 10 pH10 eingestellt. Man engt im Vakuum ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 100:1 bis 10:1). Das erhaltene Produkt wird durch präparative HPLC weiter aufgereinigt.

Ausbeute: 9.6 mg (13% d. Th.)

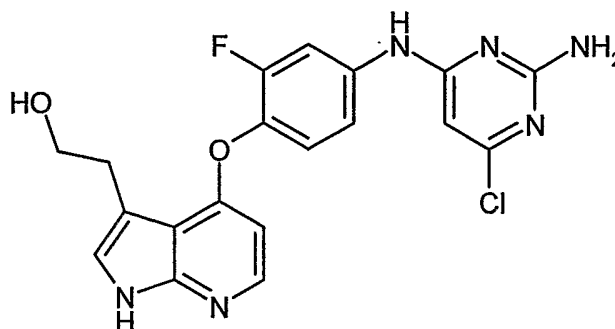
LC-MS (Methode 3): R_t = 2.12 min.

- 15 MS (ESI pos.): m/z = 433 (M+H)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.28 (t, 3H), 2.83 (q, 2H), 6.17 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.00 (br. s, 2H), 7.15 (br. s, 1H), 7.28–7.40 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 9.88 (s, 1H), 11.40 (br. s, 1H).

Beispiel 14

2-(4-{4-[(2-Amino-6-chlorpyrimidin-4-yl)amino]-2-fluorphenoxy}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanol



- 5 50 mg (0.17 mmol) 2-[4-(4-Amino-2-fluorphenoxy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]ethanol und 30 mg (0.18 mmol) 4,6-Dichlorpyrimidin-2-amin werden in 5 ml Wasser suspendiert. Man setzt 25 μ l 37% ige Salzsäure hinzu und erhitzt über Nacht auf Rückfluss. Dann wird mit 1N Natronlauge pH10 eingestellt, wobei Kristalle ausfallen. Man engt ein und filtriert durch Kieselgel. Man reinigt durch präparative HPLC.

- 10 Ausbeute: 16 mg (22% d. Th.)

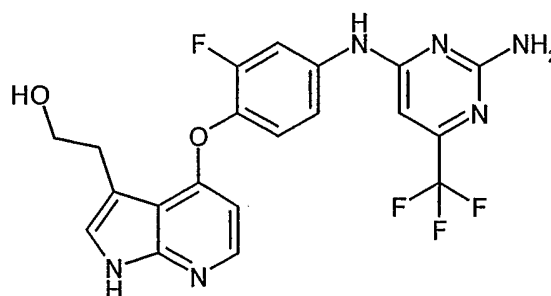
LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.52$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 415$ ($M+H$)⁺.

- ¹H-NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 2.97$ (t, 2H), 3.70 (dt, 2H), 4.52 (t, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.84 (br. s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.25–7.37 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 9.58 (s, 1H),
15 11.41 (br. s, 1H).

Beispiel 15

2-[4-(4-{[2-Amino-6-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-fluorphenoxy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]ethanol



130 mg (0.45 mmol) 2-[4-(4-Amino-2-fluorphenoxy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]ethanol und 107 mg (0.54 mmol) 4-Chlor-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin werden in 6 ml Wasser suspendiert. Man setzt 0.6 ml (0.6 mmol) 1N Salzsäure hinzu und erhitzt über Nacht auf Rückfluss. Die Suspension wird mit 1N Natronlauge auf pH10 gestellt, wobei Kristalle ausfallen. Man saugt ab, wäscht mit Wasser nach und reinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol (7N Ammoniak) 100:1 bis 100:3).

Ausbeute: 170 mg (80% d. Th.)

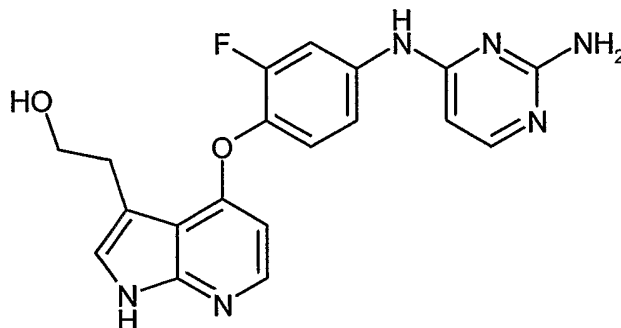
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.54$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 449$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 2.97$ (t, 2H), 3.70 (dt, 2H), 4.58 (t, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.10 (br. s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.29–7.41 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 9.89 (s, 1H), 11.46 (br. s, 1H).

Beispiel 16

2-(4-{4-[(2-Aminopyrimidin-4-yl)amino]-2-fluorphenoxy}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanol



15

135 mg (0.47 mmol) 2-[4-(4-Amino-2-fluorphenoxy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]ethanol und 79 mg (0.61 mmol) 4-Chlorpyrimidin-2-amin werden in 6 ml Wasser suspendiert. Man setzt 0.6 ml (0.6 mmol) 1N Salzsäure hinzu und erhitzt über Nacht auf Rückfluss. Die Suspension wird mit 1N Natronlauge auf pH10 gestellt, wobei Kristalle ausfallen. Man saugt ab, wäscht mit Wasser nach und reinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol (7N Ammoniak) 100:1 bis 10:1).

Ausbeute: 158 mg (88% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.88$ min.

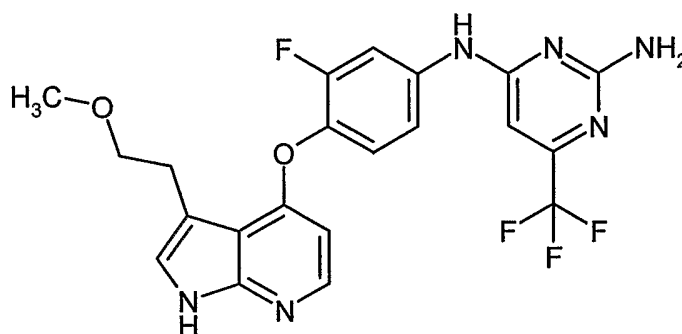
MS (ESI neg.): $m/z = 379$ ($M-H$)⁻.

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ = 2.97 (t, 2H), 3.70 (dt, 2H), 4.58 (t, 1H), 6.02 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 6.36 (br. s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.24–7.40 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 9.41 (s, 1H), 11.44 (br. s, 1H).

Beispiel 17

- 5 N^4 -(3-Fluor-4-{[3-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-2,4-diamin



- 53 mg (0.18 mmol) 3-Fluor-4-{[3-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]oxy}anilin und 42 mg (0.21 mmol) 4-Chlor-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin werden in 4 ml Wasser suspendiert. Man setzt 0.23 ml (0.23 mmol) 1N Salzsäure hinzu und erhitzt über Nacht auf Rückfluss. Dann werden weitere 22 mg (0.11 mmol) 4-Chlor-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin zugesetzt und nochmals über Nacht erhitzt. Durch Zugabe von 1N Natronlauge stellt man pH10 ein, wobei Kristalle ausfallen. Man saugt ab und wäscht mit Wasser nach. Man reinigt durch präparative HPLC.

- 15 Ausbeute: 45 mg (55% d. Th.)

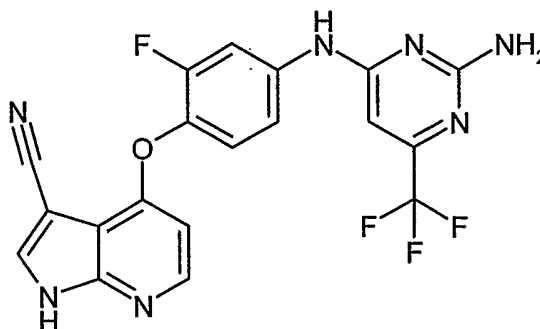
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.88 min.

MS (ESI pos.): m/z = 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ = 3.04 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.64 (t, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.96 (br. s, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.28–7.42 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 9.85 (s, 1H), 11.46 (br. s, 1H).

Beispiel 18

4-(4-{[2-Amino-6-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-fluorphenoxy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril



- 5 19.0 mg (0.071 mmol) 4-(4-Amino-2-fluorphenoxy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril und 19.6 mg (0.099 mmol) 4-Chlor-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin werden in 5 ml Wasser suspendiert. Man setzt 0.1 ml (0.1 mmol) 1N Salzsäure hinzu und erhitzt über Nacht auf Rückfluss. Danach werden 3 ml Ethanol und weitere 19.6 mg (0.099 mmol) 4-Chlor-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin zugesetzt. Man lässt weitere 6 Stunden bei 100°C rühren. Man engt etwas ein und stellt mit
- 10 1N Natronlauge auf pH10, wobei Kristalle ausfallen. Man saugt ab, wäscht mit Wasser nach und reinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol (7N Ammoniak) 100:1 bis 10:1).

Ausbeute: 24 mg (77% d. Th.)

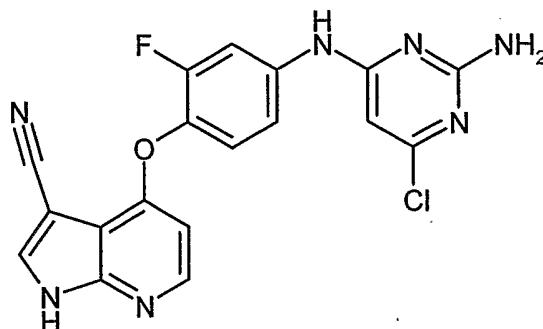
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.93$ min.

- 15 MS (ESI pos.): $m/z = 430$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 6.39$ (s, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.04 (br. s, 2H), 7.40–7.43 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 12.93 (br. s, 1H).

Beispiel 19

4-(4-{[2-Amino-6-chlorpyrimidin-4-yl]amino}-2-fluorphenoxy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril



- 5 49.0 mg (0.18 mmol) 4-(4-Amino-2-fluorphenoxy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril und 33.0 mg (0.20 mmol) 4,6-Dichlorpyrimidin-2-amin werden in 5 ml Wasser suspendiert. Man setzt 0.12 ml (0.24 mmol) 2N Salzsäure hinzu und erhitzt über Nacht auf Rückfluss. Man stellt mit konzentrierter Natronlauge alkalisch und reinigt durch präparative HPLC.

Ausbeute: 40 mg (54% d. Th.)

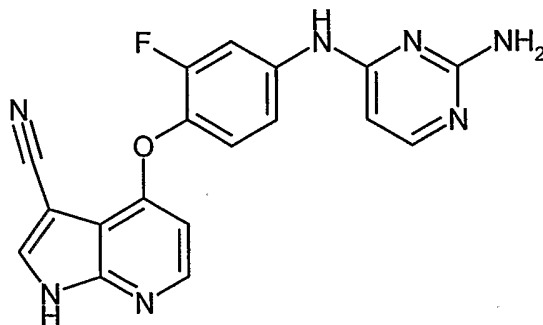
- 10 LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.05$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 396$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 6.05$ (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.89 (br. s, 2H), 7.37 (m, 2H), 8.18–8.24 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 13.00 (br. s, 1H).

Beispiel 20

- 15 4-{4-[(2-Aminopyrimidin-4-yl)amino]-2-fluorphenoxy}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril



200 mg (0.66 mmol) 4-(4-Amino-2-fluorphenoxy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril und 104 mg (0.72 mmol) 4-Chlorpyrimidin-2-amin werden in 9 ml Wasser und 4.5 ml Ethanol suspendiert. Man setzt 0.33 ml (1.31 mmol) 4N Salzsäure hinzu und erhitzt 2 h auf Rückfluss. Man stellt mit konzentrierter Natronlauge alkalisch, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Essigsäureethylester.

- 5 Die organische Phase wird abgetrennt und eingengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC gereinigt. Man erhält die Titelverbindung als Kristalle.

Ausbeute: 81 mg (34% d. Th.)

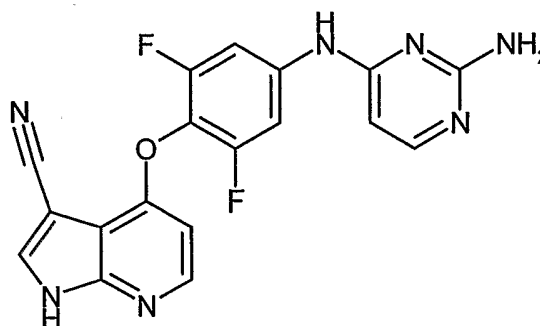
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.24$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 362$ ($M+H$)⁺.

- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 6.03$ (d, 1H), 6.36 (br. s, 2H), 6.42 (d, 1H), 7.32–7.43 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 12.90 (s, 1H).

Beispiel 21

4-{4-[(2-Aminopyrimidin-4-yl)amino]-2,6-difluorphenoxy}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril



- 15 250 mg (0.65 mmol) 4-(4-Amino-2,6-difluorphenoxy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril und 92 mg (0.71 mmol) 4-Chlorpyrimidin-2-amin werden in 10 ml Wasser und 5 ml Ethanol suspendiert. Man setzt 0.32 ml (1.29 mmol) 4N Salzsäure hinzu und erhitzt 2 h auf Rückfluss. Man stellt mit konzentrierter Natronlauge alkalisch, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die organische Phase wird abgetrennt und eingengt. Das Rohprodukt wird
- 20 durch präparative HPLC gereinigt. Man erhält die Titelverbindung als Kristalle.

Ausbeute: 138 mg (56% d. Th.)

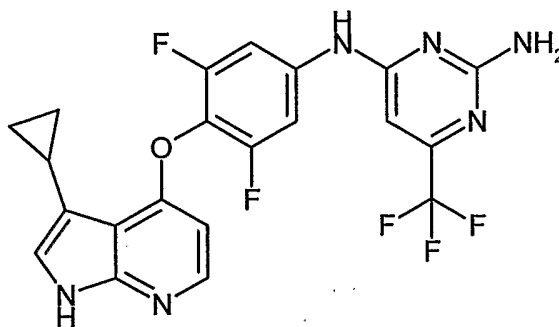
LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.48$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 380$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 6.03$ (d, 1H), 6.49 (br. s, 2H), 6.54 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 12.98 (br. s, 1H).

Beispiel 22

N⁴-{4-[(3-Cyclopropyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluorphenyl}-6-(trifluormethyl)-pyrimidin-2,4-diamin



- 10 330 mg (1.10 mmol) 4-[(3-Cyclopropyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluoranilin und 320 mg (1.64 mmol) 4-Chlor-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin werden in 4 ml Wasser und 2 ml Ethanol suspendiert. Man setzt 0.55 ml (2.2 mmol) 4N Salzsäure hinzu und erhitzt 1 h auf Rückfluss. Danach gibt man erneut 107 mg (0.55 mmol) 4-Chlor-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin zu und erhitzt weitere 2 Stunden. Durch Zugabe von 1N Natronlauge stellt man alkalisch,
- 15 extrahiert mit Essigsäureethylester und wäscht die organische Phase mit Wasser. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man reinigt durch präparative HPLC.

Ausbeute: 340 mg (65% d. Th.)

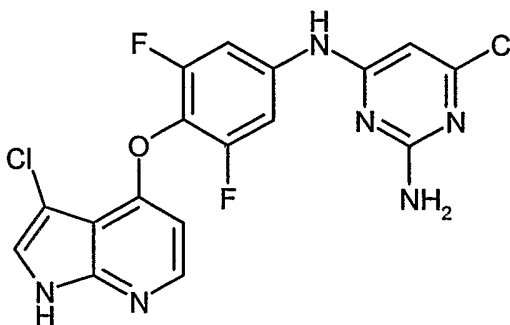
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.45$ min.

- 20 MS (ESI pos.): $m/z = 463$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 0.61$ – 0.68 (m, 2H), 0.81 – 0.89 (m, 2H), 2.14 – 2.25 (m, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.12 (br. s, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 10.05 (br. s, 1H), 11.48 (br. s, 1H).

Beispiel 23

6-Chlor-N⁴-{4-[(3-chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluorphenyl}pyrimidin-2,4-diamin



- 5 162 mg (0.55 mmol) 3,5-Difluor-4-[(3-chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]anilin und 90 mg (0.55 mmol) 4,6-Dichlorpyrimidin-2-amin werden in 6 ml Wasser/Ethanol 1:1 suspendiert. Man setzt 56 µl (0.65 mmol) 37%ige Salzsäure hinzu und erhitzt 3 h auf Rückfluss. Man stellt mit 1N Natronlauge pH7 ein und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.
- 10 Man reinigt den Rückstand durch präparative HPLC .

Ausbeute: 79 mg (34% d. Th.)

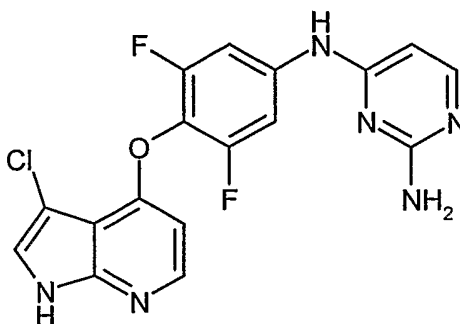
HPLC (Methode 3): R_t = 2.38 min.

MS (ESI pos.): m/z = 405, 407 (M+H)⁺.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 6.04 (s, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.00 (br. s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 8.10 (d, 1H), 9.80 (s, 1H), 12.13 (br. s, 1H).
- 15

Beispiel 24

N⁴-{4-[(3-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluorphenyl}pyrimidin-2,4-diamin



200 mg (0.67 mmol) 3,5-Difluor-4-[(3-chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]anilin und 88 mg (0.67 mmol) 4-Chlorpyrimidin-2-amin werden in 6 ml Wasser/Ethanol 1:1 suspendiert. Man setzt 69 µl (0.81 mmol) 37%ige Salzsäure hinzu und erhitzt 3 h auf Rückfluss. Man stellt mit 1N Natronlauge pH7 ein und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man reinigt den Rückstand durch präparative HPLC .

Ausbeute: 93 mg (35% d. Th.)

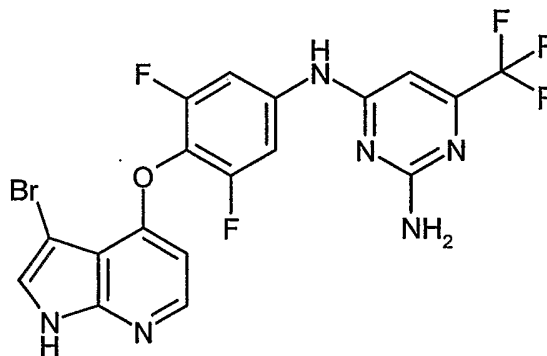
HPLC (Methode 2): $R_t = 1.63$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 405, 407 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 6.02$ (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.47 (br. s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.58 (s, 1H), 12.12 (br. s, 1H).

Beispiel 25

N^4 -{4-[(3-Brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluorphenyl}-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2,4-diamin



15

47 mg (0.14 mmol) 4-[(3-Brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluoranilin und 35 mg (0.18 mmol) 4-Chlor-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin werden in einer Mischung aus 5 ml Wasser und 1 ml Ethanol suspendiert. Man setzt 0.18 ml 1M Salzsäure hinzu, und es wird über Nacht auf 100°C erhitzt. Die Suspension wird dann mit 1N Natronlauge auf pH 10 gestellt, wobei Kristalle ausfallen. Der Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC gereinigt.

20

Ausbeute: 18 mg (26% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.50$ min.

MS (ESI neg.): $m/z = 499$ (M-H) $^-$.

^1H -NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 1:1, 400 MHz): $\delta = 5.48$ (s, 2H), 6.36 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.37 (s,
5 1H), 7.68 (d, 2H), 8.06 (d, 1H).

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

In einem in vitro-Assay mit rekombinanter Rho-Kinase-II wird die Hemmung des Enzyms untersucht. Die gefäßrelaxierende Wirkung wird an Phenylephrin-induzierten Kontraktionen isolierter Ringe der Kaninchen-Arteria-Saphena bestimmt. Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen kann durch Untersuchung der blutdrucksenkenden Wirkung an narkotisierten Ratten gezeigt werden.

Hemmung der rekombinanten Rho-Kinase II (ROK α)

Die Aktivität der Rho-Kinase wird durch den Einbau von ^{33}P -Phosphat in ein Substratpeptid bestimmt. Dazu wird kommerziell erhältliche Rho-Kinase II (Upstate Biotechnology) in Gegenwart des S6 Phosphate-Acceptor-Peptides mit den Testsubstanzen oder einer Lösungsmittelkontrolle 10 min bei 37°C vorinkubiert. Anschließend wird die Kinase-Reaktion durch Zugabe von ^{33}P -markiertem ATP gestartet. Nach 20 min bei 37°C wird die Reaktion durch Zugabe von H_3PO_4 gestoppt. Aliquots werden auf Filter pipettiert, die Filter gewaschen und anschließend mit Scintillator beschichtet. Die Radioaktivität der am Filter gebundenen ^{33}P -markierten Peptide wird in einem Micro-Beta-Counter gemessen. Der IC_{50} -Wert entspricht der Konzentration einer Testsubstanz bei welcher der Rho-Kinase katalysierte Einbau von ^{33}P in das Peptid im Vergleich zu einer Lösungsmittelkontrolle um 50% gehemmt ist. Die experimentellen Daten sind in der folgenden Tabelle A zusammengestellt.

Tabelle A:

Beispiel-Nr.	IC_{50} (nM)
1	2
5	7
9	4
18	2

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

3 mm breite Ringe der isolierten Kaninchen-Arteria-Saphena werden einzeln in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung gebracht. Der Gefäßtonus wird isometrisch erfasst und registriert. Kontraktionen werden durch Zugabe von 3×10^{-8} g/ml Phenylephrin induziert und nach 4 min wieder ausgewaschen. Nach mehreren Kontrollzyklen wird

die zu untersuchende Substanz mit jedem weiteren Durchgang in steigender Dosierung vorinkubiert und die darauffolgende Kontraktion mit der Höhe der letzten Kontrollkontraktion verglichen. Es wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren (IC_{50}). Die experimentellen Daten sind in der folgenden Tabelle B

5 zusammengestellt.

Tabelle B:

Beispiel-Nr.	IC_{50} (nM)
1	67
5	100
9	45
18	19

Blutdruckmessung an narkotisierten Ratten

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 – 350 g werden mit Thiopental

10 (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach der Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden als Lösungen entweder oral mittels Schlundsonde oder über die Femoralvene intravenös verabreicht.

Inhibition von Cytochrom P-450 Enzymen (CYP Assay)

Das Potential der Inhibition von, den für den Metabolismus wichtigen, P-450 Isoenzymen (1A2,

15 2C9, 2D6 und 3A4) wird automatisiert im 96-well Format untersucht. Es werden humane Lebermikrosomen als Enzymquelle und die CYP Isoform-selektiven Substrate Phenacetin (CYP1A2), Diclofenac (CYP2C9), Dextromethorphan (CYP2D6) und Midazolam (CYP3A4) verwendet. Die Bildung des jeweiligen Metaboliten aus den jeweiligen Standard-Substraten wird mittels LC-MS/MS in Abhängigkeit von der Inhibitorkonzentration gemessen und IC_{50} -Werte

20 berechnet. Es wird der Einfluss auf die Metabolitenbildung bei einer definierten Substratkonzentration und 6 Konzentrationen der potentiellen Inhibitoren untersucht. Als Positiv-Kontrolle wird auf jeder Mikrotiterplatte ein bekannter Inhibitor der jeweils untersuchten CYP Isoform mitgeführt. Im Fall des CYP3A4 Assays wird zusätzlich die Untersuchung der Inhibition nach Vorinkubation der potentiellen Inhibitoren mit humanen Lebermikrosomen in Gegenwart von

25 NADPH durchgeführt.

Experimentelle Details sind in der Tabelle C zusammengefasst:

Tabelle C:

CYP	Substrat (Konzentration)	Protein [mg/ml]	Inkubations- zeit [min]	ISTD	Standard Inhibitor
1A2	Phenacetin (30 μ M)	0.3	20	D ₃ -acet- aminophen	Fluvoxamine
2C9	Diclofenac (10 μ M)	0.05	15	Tolbutamide	Sulfaphenazole
2D6	Dextromethorphan (10 μ M)	0.5	20	Quinidine	Fluoxetine
3A4	Midazolam (10 μ M)	0.2	15	Oxazepam	Ketoconazole
	mit Vorinkubation	0.2	15/15	Oxazepam	Troleandomycin

Die Inkubationen werden in Phosphat-Puffer (100 mM, pH 7.4) auf Mikrotiterplatten (96 well,
 5 200 μ l Volumen) durchgeführt. Inkubationszeit und Proteingehalt der Inkubationen sind abhängig
 vom verwendeten Substrat und in der Tabelle C zusammengefasst. Nach Zugabe von 100 μ l
 Acetonitril (enthält den jeweiligen internen Standard) werden die gefällten Proteine mittels
 Zentrifugation über eine Filterplatte entfernt. Die Überstände werden vereinigt und die Proben
 mittels LC-MS/MS analysiert.

10 C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen
 überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

- 15 100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ),
 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg
 Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg, Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

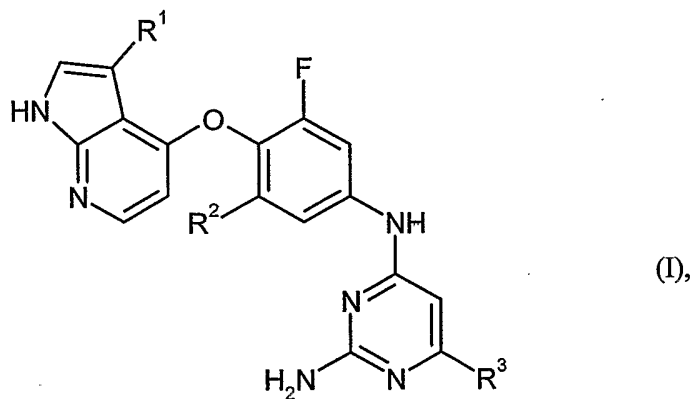
Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 Stunden gerührt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



worin

- 5 R^1 Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Ethyl, Hydroxyethyl, Methoxyethyl oder Cyclopropyl bedeutet,

R^2 Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

R^3 Wasserstoff, Chlor, Trifluormethyl oder Pentafluorethyl bedeutet,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

- 10 2. Verbindung nach Anspruch 1,

worin

R^1 Chlor, Cyano, Methyl, Ethyl, Hydroxyethyl, Methoxyethyl oder Cyclopropyl bedeutet,

R^2 Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

- 15 R^3 Wasserstoff, Chlor oder Trifluormethyl bedeutet,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2,

worin

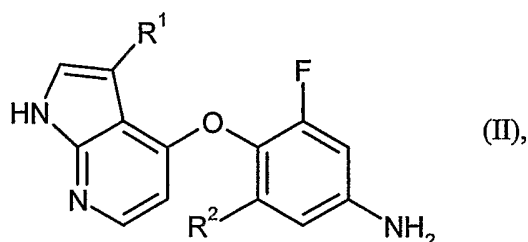
R^1 Cyano, Methyl oder Hydroxyethyl bedeutet,

R^2 Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

R^3 Chlor oder Trifluormethyl bedeutet,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

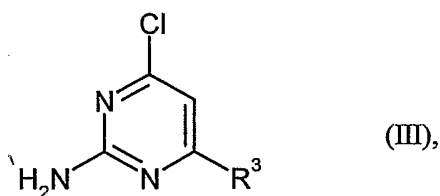
4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert,
5 dadurch gekennzeichnet, dass man
eine Verbindung der Formel (II)



worin

R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

- 10 mit einer Verbindung der Formel (III)



worin

R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist,

umsetzt.

- 15 5. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen.
6. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen.

7. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von erektiler Dysfunktion.
- 5 8. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, unter Verwendung einer kardiovaskulär wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert.
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
- 10 10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem inerten nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
11. Arzneimittel nach Anspruch 9 oder 10 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen.
- 15 12. Arzneimittel nach Anspruch 9 oder 10 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von erektiler Dysfunktion.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/003294

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P9/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2004/039796 A (BAYER HEALTHCARE AG) 13 May 2004 (2004-05-13) cited in the application claims 1-10	1-12
A	WO 03/062225 A (BAYER CORPORATION) 31 July 2003 (2003-07-31) cited in the application claims 1-15	1-12
A	WO 03/062227 A (BAYER CORPORATION) 31 July 2003 (2003-07-31) cited in the application claims 1-5	1-12
A	WO 03/106450 A (BAYER AG) 24 December 2003 (2003-12-24) cited in the application claims 1-8	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 July 2005

Date of mailing of the international search report

29/07/2005

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/003294

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004039796	A	13-05-2004	DE 10332232 A1	13-05-2004
			AU 2003278088 A1	25-05-2004
			WO 2004039796 A1	13-05-2004
WO 03062225	A	31-07-2003	CA 2473510 A1	31-07-2003
			EP 1470121 A1	27-10-2004
			WO 03062225 A1	31-07-2003
			US 2004002508 A1	01-01-2004
WO 03062227	A	31-07-2003	CA 2473910 A1	31-07-2003
			EP 1470122 A1	27-10-2004
			WO 03062227 A1	31-07-2003
			US 2004002507 A1	01-01-2004
WO 03106450	A	24-12-2003	DE 10226943 A1	08-01-2004
			AU 2003232848 A1	31-12-2003
			CA 2489452 A1	24-12-2003
			WO 03106450 A1	24-12-2003
			EP 1515965 A1	23-03-2005

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/003294

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P9/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 2004/039796 A (BAYER HEALTHCARE AG) 13. Mai 2004 (2004-05-13) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-10	1-12
A	WO 03/062225 A (BAYER CORPORATION) 31. Juli 2003 (2003-07-31) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-15	1-12
A	WO 03/062227 A (BAYER CORPORATION) 31. Juli 2003 (2003-07-31) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-5	1-12
A	WO 03/106450 A (BAYER AG) 24. Dezember 2003 (2003-12-24) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-8	1-12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Juli 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/07/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herz, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/003294

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004039796 A	13-05-2004	DE 10332232 A1	13-05-2004
		AU 2003278088 A1	25-05-2004
		WO 2004039796 A1	13-05-2004
WO 03062225 A	31-07-2003	CA 2473510 A1	31-07-2003
		EP 1470121 A1	27-10-2004
		WO 03062225 A1	31-07-2003
		US 2004002508 A1	01-01-2004
WO 03062227 A	31-07-2003	CA 2473910 A1	31-07-2003
		EP 1470122 A1	27-10-2004
		WO 03062227 A1	31-07-2003
		US 2004002507 A1	01-01-2004
WO 03106450 A	24-12-2003	DE 10226943 A1	08-01-2004
		AU 2003232848 A1	31-12-2003
		CA 2489452 A1	24-12-2003
		WO 03106450 A1	24-12-2003
		EP 1515965 A1	23-03-2005