

(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
13. Dezember 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/140957 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 239/48 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(DE). DOECKE, Wolf-Dietrich [DE/DE]; Lichtenberger
Strasse 9, 10178 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/004913

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Mai 2007 (16.05.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2006 027 156.4 8. Juni 2006 (08.06.2006) DE
60/814,525 19. Juni 2006 (19.06.2006) US

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUECKING, Ulrich [DE/DE]; Bödikerstr. 6, 10245 Berlin (DE). SIEMEISTER, Gerd [DE/DE]; Reimerswalder Steig 26, 13503 Berlin (DE). BONIN VON, Arne [DE/DE]; Rosa-Luxemburg-Str. 6a, 16548 Glienicke-Nordbahn (DE). JAUTELAT, Rolf [DE/DE]; Driesener Strasse 1, 10439 Berlin (DE). AHSEN VON, Oliver [DE/DE]; Gollanczstrasse 139, 13465 Berlin (DE). NGUYEN, Duy [DE/DE]; Heinrich-Heine-Strasse 27, 10179 Berlin

(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, LV, MC, MT, 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).

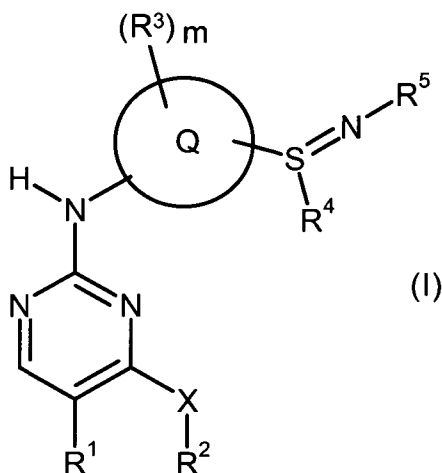
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- mit geänderten Ansprüchen

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

(54) Title: SULFIMIDES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: SULFIMIDE ALS PROTEINKINASEINHIBITOREN



(57) Abstract: The invention relates to sulfimides as protein kinase inhibitors of general formula (I).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Sulfimide als Proteinkinaseinhibitoren der allgemeinen Formel (I).

WO 2007/140957 A1

Sulfimide als Proteinkinaseinhibitoren

Die Erfindung betrifft Sulfimide als Proteinkinaseinhibitoren.

- 5 In eukaryontischen Zellen werden viele biologische Prozesse wie z.B. DNA-Replikation, Energiestoffwechsel, Zellwachstum oder -differenzierung durch reversible Phosphorylierung von Proteinen reguliert. Der Phosphorylierungsgrad eines Proteins hat unter anderem Einfluss auf die Funktion, Lokalisation oder Stabilität von Proteinen. Die Enzymfamilien der Proteinkinasen und
- 10 Proteinphosphatasen sind verantwortlich für die Phosphorylierung bzw. Dephosphorylierung von Proteinen.

- Über eine Inhibition von speziellen Proteinkinasen oder Proteinphosphatasen erhofft man sich in biologische Prozesse so eingreifen zu können, dass Krankheiten des
- 15 menschlichen oder tierischen Körpers ursächlich oder symptomatisch behandelt werden können.

- Im besonderen Interesse sind dabei Proteinkinasen, deren Inhibition die Behandlung von Krebs ermöglicht.

20

Folgende Proteinkinasefamilien kommen beispielsweise als Targets für inhibitorische Moleküle in Frage:

- a) Zellzykluskinasen d.h. Kinasen, deren Aktivität den Ablauf des Zellteilungszyklus
- 25 steuern. Zu den Zellzykluskinasen gehören im wesentlichen die Zyklin-abhängigen Kinasen (cyclin-dependent kinase: cdk), die polo-like Kinasen (Plk), und die Aurora Kinasen.
- b) Rezeptortyrosinkinasen, die die Angiogenese regulieren (angiogene
- Rezeptortyrosinkinasen), wie beispielsweise die Rezeptortyrosinkinasen, die am
- 30 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) / VEGF-Rezeptor System, Fibroblast Growth Factor (FGF) / FGF-Rezeptor System, am Eph-Ligand / EphB4 System, und am Tie-Ligand / Tie System beteiligt sind,

-2-

- 5 c) Rezeptortyrosinkinasen, deren Aktivität zur Proliferation von Zellen beiträgt (proliferative Rezeptortyrosinkinasen), wie beispielsweise Rezeptortyrosinkinasen, die am Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) Ligand / PDGF-Rezeptor System, c-Kit Ligand / c-Kit-Rezeptor System und am FMS-like Tyrosinkinase 3 (Flt-3) Ligand / Flt-3 System beteiligt sind,
- d) Kontrollpunktkinasen (Checkpoint-Kinasen), die den geordneten Ablauf der Zellteilung überwachen, wie beispielsweise ATM und ATR, Chk1 und Chk2, Mps1, Bub1 und BubR1,
- 10 e) Kinasen, deren Aktivität die Zelle vor Apoptose schützen (anti-apoptotische Kinasen, Kinasen in sog. survival pathways, anti-apoptotische Kinasen), wie beispielsweise Akt/PKB, PDK1, IkkappaB kinase (IKK), PIM 1, und integrin-linked kinase (ILK),
- f) Kinasen, die für die Migration von Tumorzellen notwendig sind (migratorische Kinasen), wie beispielsweise focal adhesion kinase (FAK), und Rho kinase
- 15 (ROCK).

Die Inhibierung einer oder mehrerer dieser Proteinkinasen eröffnet die Möglichkeit, das Tumorwachstum zu hemmen.

20 Dabei besteht vor allem ein Bedarf an Strukturen, die neben der Inhibierung von Zellzykluskinasen das Tumorwachstum durch die Inhibierung einer oder mehrerer weiterer Kinasen hemmen (Multi-target Tumor Growth Inhibitoren = MTGI). Bevorzugt ist vor allem die zusätzliche Inhibierung von Rezeptortyrosinkinasen, die die Angiogenese regulieren.

25

Den strukturell nahe liegenden Stand der Technik bilden die Strukturen folgender Patentanmeldungen:

30 WO 2002/096888 offenbart Anilino-Pyrimidinderivate als Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinasen. Sulfimidsubstituenten sind für das Anilin nicht offenbart.

WO 2004/026881 offenbart makrozyklische Anilino-Pyrimidinderivate als Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinasen. Ein für das Anilin möglicher Sulfinimidsubstituent ist nicht offenbart.

- 5 WO 2005/037800 offenbart offene Anilino-Pyrimidinderivate als Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinasen. Sulfinimidsubstituenten sind für das Anilin nicht offenbart.

Allen diesen Strukturen des Standes der Technik ist gemeinsam, dass sie Zellzykluskinasen inhibieren.

10

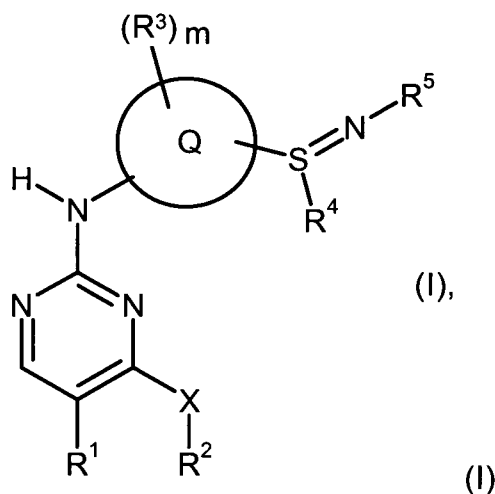
Ausgehend von diesem Stand der Technik ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine neue Klasse von Proteinkinaseinhibitoren bereitzustellen.

- 15 Im besonderen besteht die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Inhibitoren von Proteinkinasen bereitzustellen, über die ein Tumorwachstum gehemmt werden kann.

Vor allem besteht ein Bedarf an einer neuen Strukturklasse, die neben Zellzykluskinasen auch Rezeptortyrosinkinasen inhibiert, die die Angiogenese hemmen.

20

Die Aufgabe der vorliegenden Anmeldung wird gelöst durch Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in der

R¹

für

- (i) Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, $-\text{NR}^8\text{R}^9$,
 $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8\text{R}^9$,
 $-\text{NR}^7-\text{SO}_2-\text{R}^{12}$, $-\text{CF}_3$ oder $-\text{OCF}_3$, oder
- (ii) einen gegebenenfalls mit Hydroxy, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$,
 $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7-\text{SO}_2-\text{R}^{12}$, Cyano,
Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, $-\text{CF}_3$ und/oder $-\text{OCF}_3$ ein- oder
mehrfach, gleich oder verschieden substituierten C₁-C₆-Alkyl-,
C₂-C₆-Alkenyl-, C₁-C₆-Alkoxy- oder C₂-C₆-Alkinylrest, oder
- (iii) einen gegebenenfalls mit Hydroxy, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$,
 $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7-\text{SO}_2-\text{R}^{12}$, Cyano,
Halogen, $-\text{CF}_3$, C₁-C₆-Alkoxy, $-\text{OCF}_3$ und/oder C₁-C₆-Alkyl
ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituierten
Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylring steht,

15 R²

für

- (i) Wasserstoff oder
- (ii) einen C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkinylrest,
einen C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Naphthylring, einen
Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen mono- oder
bicyclischen Heteroarylring steht,
jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden substituiert mit
- a) Halogen, Hydroxy, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$,
 $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7-\text{SO}_2-\text{R}^{12}$, Cyano,
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})-\text{R}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2-\text{R}^{12}$,
 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^8)\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{S}(\text{O}))\text{R}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$,
 $-\text{N}[(\text{CO})-(\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl})]_2$ und/oder
- b) C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₃-
C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Heterocyclring mit 3 bis 8
Ringatomen und/oder einem monocyclischen oder
bicyclischen Heteroaryl, jeweils gegebenenfalls selbst ein-
oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen,
Hydroxy, einem C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy,

-5-

$-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CF}_3$ oder $-\text{OCF}_3$
substituiert,

R^3 für

(i) Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$,
5 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$,
 $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7-\text{SO}_2-\text{R}^{12}$, und/oder

(ii) einen gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$,
 $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ oder $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ein- oder mehrfach, gleich oder
10 verschieden substituierten $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-}$ und/oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxyrest}$, und/oder

(iii) einen gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$,
 $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$ und/oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden substituierten $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkylring}$
steht,

15 m für 0-4 steht,

R^4 für einen $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkynylrest}$, einen $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl-}$ oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8
Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht, jeweils
gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, Cyano, Halogen, $-\text{CF}_3$,
20 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, $-\text{OCF}_3$ und/oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ein- oder mehrfach, gleich
oder verschieden substituiert,

oder

R^3 und R^4 gemeinsam einen an Q annelierten 5 bis 7-gliedrigen Ring bilden,
der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit
Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Halogen oder $-\text{NR}^8\text{R}^9$
25 substituiert ist und gegebenenfalls zusätzlich zur Doppelbindung aus
Q eine weitere Doppelbindung enthält, wenn der Ring 5-gliedrig ist

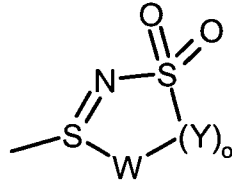
R^5 für

$-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{12}$ mit n gleich 0 oder 1,
30 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{12}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^9$ oder
 $-\text{R}^{12}$ steht,

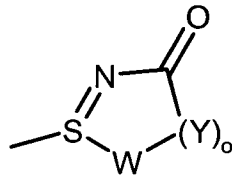
oder

-6-

R⁴ und R⁵ gemeinsam einen 5 bis 7-gliedrigen Ring der Formel



oder



5

bilden,

in denen

W und Y jeweils unabhängig voneinander für eine gegebenenfalls

ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-

10

Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder -NR⁸R⁹ substituierte

-CH₂-Gruppe stehen, wobei

der C₁-C₆-Alkyl- und/oder C₁-C₆-Alkoxy substituent gegebenenfalls

selbst ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,

C₁-C₆-Alkoxy oder -NR⁸R⁹ substituiert ist und/oder gegebenenfalls

15

zusätzlich zur Imid-Doppelbindung 1 oder 2 weitere

Doppelbindungen enthält

und

in denen

o 1-3 bedeutet

20 X

für -O-, -S- oder -NR¹⁵- steht,

wobei,

R¹⁵ für

(i) Wasserstoff oder

(ii) einen C₁-C₆-Alkylrest, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder Phenylring,

25

einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring, oder

(iii) -C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, -C(O)-Phenyl, oder -C(O)-Benzyl

steht,

-7-

und (ii) und (iii) gegebenenfalls mit Hydroxy,
–NR¹⁰R¹¹, Cyano, Halogen, –CF₃, C₁-C₆-Alkoxy und/oder
–OCF₃ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
substituiert sind,

5

oder

wenn X für –NR¹⁵– steht, alternativ

X, R¹⁵ und R² gemeinsam einen 3 bis 8 gliedrigen Ring bilden, der
gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom ein
oder mehrere weitere Heteroatome enthält,
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy,
–C(O)R¹², –SO₂R¹², Halogen oder der Gruppe
–NR⁸R⁹ substituiert ist, gegebenenfalls 1 bis 3
Doppelbindungen enthält und/oder gegebenenfalls
durch eine oder mehrere –C(O)-Gruppen
unterbrochen ist,

10

15

Q für einen Phenyl-, Naphthyl- oder einen monocyclischen oder
bicyclischen Heteroaryling steht,

R⁶ für

20

(i) Wasserstoff oder Hydroxy, oder
(ii) einen C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl-, C₃-C₆-Alkynyl- oder C₁-C₆-
Alkoxyrest, einen C₃-C₇-Cycloalkyl- oder Phenylring, einen
Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen
monocyclischen Heteroaryling steht, jeweils gegebenenfalls
selbst mit Hydroxy, –NR⁸R⁹, Cyano, Halogen, –CF₃, C₁-C₆-
Alkoxy und/oder –OCF₃ ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden substituiert,

25

R⁷für Wasserstoff oder einen C₁-C₆-Alkylrest steht,

- R^8 und R^9 unabhängig voneinander für
- (i) Wasserstoff und/oder
 - (ii) einen C_1 - C_6 -Alkylrest, C_2 - C_6 -Alkenylrest, C_3 - C_8 -Cycloalkyl- und/oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen und/oder einen monocyclischen Heteroarylring, gegebenenfalls mit Hydroxy, $-NR^{10}R^{11}$, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sind,
- oder
- 10 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom 1 oder 2 weitere Heteroatome enthält und der mit Hydroxy, $-NR^{10}R^{11}$, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,
- 15 R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen C_1 - C_6 -Alkylrest stehen, der gegebenenfalls mit Hydroxy, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist.
- R^{12} , R^{13} , R^{14} unabhängig voneinander für $-CF_3$
- 20 oder
- einen C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl- und/oder C_2 - C_6 -Alkylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht, die gegebenenfalls jeweils selbst mit Hydroxy, Nitro, $-NR^8R^9$,
- 25 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ -Alkyl, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sind,
- R^{16} für
- (i) Wasserstoff oder
 - (ii) einen C_1 - C_6 -Alkyl-, C_3 - C_6 -Alkenyl-, C_3 - C_6 -Alkylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$,
- 30

Cyano, Halogen, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy und/oder $-\text{OCF}_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert, sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.

5 Kein Dokument des Standes der Technik schlägt Sulfimidsubstituenten an Proteinkinasen inhibierende Anilino-Pyrimidinderivaten vor. Auch sind Sulfimidsubstituenten nicht für andere Strukturklassen offenbart, die Proteinkinasen inhibieren.

10 Der Erfindung liegen folgende Definitionen zu Grunde:

C_n -Alkyl:

Monovalenter, geradkettiger oder verzweigter, gesättigter Kohlenwasserstoffrest mit n Kohlenstoffatomen.

15

Ein $\text{C}_1\text{-C}_6$ Alkylrest umfasst unter anderem beispielsweise:

Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, *iso*-Propyl-, *iso*-Butyl-, *sec*-Butyl-, *tert*-Butyl-, *iso*-Pentyl-, 2-Methylbutyl-, 1-Methylbutyl-, 1-Ethylpropyl-,

1,2-Dimethylpropyl-, *neo*-Pentyl-, 1,1-Dimethylpropyl-, 4-Methylpentyl-,

20 3-Methylpentyl-, 2-Methylpentyl-, 1-Methylpentyl-, 2-Ethylbutyl-, 1-Ethylbutyl-, 3,3-Dimethylbutyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, 1,1-Dimethylbutyl-, 2,3-Dimethylbutyl-, 1,3-Dimethylbutyl-, 1,2-Dimethylbutyl-.

Bevorzugt ist ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylrest.

25

C_n -Alkenyl:

monovalenter, geradkettiger oder verzweigter Kohlenwasserstoffrest mit n Kohlenstoffatomen und mindestens einer Doppelbindung.

30 Ein $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ Alkenylrest umfasst unter anderem beispielsweise:

Vinyl-, Allyl-, (E)-2-Methylvinyl-, (Z)-2-Methylvinyl-, Homoallyl-, (E)-But-2-enyl-,

(Z)-But-2-enyl-, (E)-But-1-enyl-, (Z)-But-1-enyl-, Pent-4-enyl-, (E)-Pent-3-enyl-,

(Z)-Pent-3-enyl-, (E)-Pent-2-enyl-, (Z)-Pent-2-enyl-, (E)-Pent-1-enyl-, (Z)-Pent-1-enyl,

Hex-5-enyl-, (E)-Hex-4-enyl-, (Z)-Hex-4-enyl-, (E)-Hex-3-enyl-, (Z)-Hex-3-enyl-, (E)-
Hex-2-enyl-, (Z)-Hex-2-enyl-, (E)-Hex-1-enyl-, (Z)-Hex-1-enyl-, Isopropenyl-, 2-
Methylprop-2-enyl-, 1-Methylprop-2-enyl-, 2-Methylprop-1-enyl-, (E)-1-Methylprop-1-
enyl-, (Z)-1-Methylprop-1-enyl-, 3-Methylbut-3-enyl-, 2-Methylbut-3-enyl-, 1-
5 Methylbut-3-enyl-, 3-Methylbut-2-enyl-, (E)-2-Methylbut-2-enyl-, (Z)-2-Methylbut-2-
enyl-, (E)-1-Methylbut-2-enyl-, (Z)-1-Methylbut-2-enyl-, (E)-3-Methylbut-1-enyl-,
(Z)-3-Methylbut-1-enyl-, (E)-2-Methylbut-1-enyl-, (Z)-2-Methylbut-1-enyl-, (E)-1-
Methylbut-1-enyl-, (Z)-1-Methylbut-1-enyl-, 1,1-Dimethylprop-2-enyl-, 1-Ethylprop-1-
enyl-, 1-Propylvinyl-, 1-Isopropylvinyl-, 4-Methylpent-4-enyl-, 3-Methylpent-4-enyl-, 2-
10 Methylpent-4-enyl-, 1-Methylpent-4-enyl-, 4-Methylpent-3-enyl-, (E)-3-Methylpent-3-
enyl-, (Z)-3-Methylpent-3-enyl-, (E)-2-Methylpent-3-enyl-, (Z)-2-Methylpent-3-enyl-,
(E)-1-Methylpent-3-enyl-, (Z)-1-Methylpent-3-enyl-, (E)-4-Methylpent-2-enyl-,
(Z)-4-Methylpent-2-enyl-, (E)-3-Methylpent-2-enyl-, (Z)-3-Methylpent-2-enyl-,
(E)-2-Methylpent-2-enyl-, (Z)-2-Methylpent-2-enyl-, (E)-1-Methylpent-2-enyl-,
15 (Z)-1-Methylpent-2-enyl-, (E)-4-Methylpent-1-enyl-, (Z)-4-Methylpent-1-enyl-,
(E)-3-Methylpent-1-enyl-, (Z)-3-Methylpent-1-enyl-, (E)-2-Methylpent-1-enyl-,
(Z)-2-Methylpent-1-enyl-, (E)-1-Methylpent-1-enyl-, (Z)-1-Methylpent-1-enyl-, 3-
Ethylbut-3-enyl-, 2-Ethylbut-3-enyl-, 1-Ethylbut-3-enyl-, (E)-3-Ethylbut-2-enyl-,
(Z)-3-Ethylbut-2-enyl-, (E)-2-Ethylbut-2-enyl-, (Z)-2-Ethylbut-2-enyl-, (E)-1-Ethylbut-2-
20 enyl-, (Z)-1-Ethylbut-2-enyl-, (E)-3-Ethylbut-1-enyl-, (Z)-3-Ethylbut-1-enyl-, 2-
Ethylbut-1-enyl-, (E)-1-Ethylbut-1-enyl-, (Z)-1-Ethylbut-1-enyl-, 2-Propylprop-2-enyl-,
1-Propylprop-2-enyl-, 2-Isopropylprop-2-enyl-, 1-Isopropylprop-2-enyl-,
(E)-2-Propylprop-1-enyl-, (Z)-2-Propylprop-1-enyl-, (E)-1-Propylprop-1-enyl-,
(Z)-1-Propylprop-1-enyl-, (E)-2-Isopropylprop-1-enyl-, (Z)-2-Isopropylprop-1-enyl-,
25 (E)-1-Isopropylprop-1-enyl-, (Z)-1-Isopropylprop-1-enyl-, (E)-3,3-Dimethylprop-1-enyl-
, (Z)-3,3-Dimethylprop-1-enyl-, 1-(1,1-Dimethylethyl)ethenyl.

Bevorzugt ist ein Vinyl- oder Allylrest.

C_n-Alkynyl:

Monovalenter, geradkettiger oder verzweigter Kohlenwasserstoffrest mit n Kohlenstoffatomen und mindestens einer Dreifachbindung.

- 5 Ein C₂–C₁₀ Alkynylrest umfasst unter anderem beispielsweise:
Ethinyl-, Prop-1-ynyl-, Prop-2-ynyl-, But-1-ynyl-, But-2-ynyl-, But-3-ynyl-, Pent-1-ynyl-,
Pent-2-ynyl-, Pent-3-ynyl-, Pent-4-ynyl-, Hex-1-ynyl-, Hex-2-ynyl-, Hex-3-ynyl-, Hex-4-
ynyl-, Hex-5-ynyl-, 1-Methylprop-2-ynyl-, 2-Methylbut-3-ynyl-, 1-Methylbut-3-ynyl-, 1-
Methylbut-2-ynyl-, 3-Methylbut-1-ynyl-, 1-Ethylprop-2-ynyl-, 3-Methylpent-4-ynyl, 2-
10 Methylpent-4-ynyl, 1-Methylpent-4-ynyl, 2-Methylpent-3-ynyl, 1-Methylpent-3-ynyl, 4-
Methylpent-2-ynyl, 1-Methylpent-2-ynyl, 4-Methylpent-1-ynyl, 3-Methylpent-1-ynyl, 2-
Ethylbut-3-ynyl-, 1-Ethylbut-3-ynyl-, 1-Ethylbut-2-ynyl-, 1-Propylprop-2-ynyl-, 1-
Isopropylprop-2-ynyl-, 2,2-Dimethylbut-3-ynyl-, 1,1-Dimethylbut-3-ynyl-, 1,1-
Dimethylbut-2-ynyl- oder eine 3,3-Dimethylbut-1-ynyl-.

15

Bevorzugt ist ein Ethinyl-, Prop-1-ynyl- oder Prop-2-ynyl-rest.

C_n-Cycloalkyl:

Monovalenter, cyclischer Kohlenwasserstoffring mit n Kohlenstoffatomen.

20

C₃–C₇-Cyclolalkylring umfasst:

Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl- und Cycloheptyl.

Bevorzugt ist ein Cyclopropyl-, Cyclopentyl- oder ein Cyclohexylring.

25

C_n-Alkoxy:

Geradkettiger oder verzweigter C_n-Alkyletherrest der Formel –OR mit R=Alkyl.

C_n-Aryl

C_n-Aryl ist ein monovalentes, aromatisches Ringsystem ohne Heteroatom mit n Kohlenstoffatomen.

C₆-Aryl ist gleich Phenyl. C₁₀-Aryl ist gleich Naphthyl.

5

Bevorzugt ist Phenyl.

Heteroatome

Unter Heteroatomen sind Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefel-Atome zu verstehen.

10

Heteroaryl

Heteroaryl ist ein monovalentes, aromatisches Ringsystem mit mindestens einem von einem Kohlenstoff verschiedenen Heteroatom. Als Heteroatome können Stickstoffatome, Sauerstoffatome und/oder Schwefelatome vorkommen. Die

15

Bindungsvaleanz kann an einem beliebigen aromatischen Kohlenstoffatom oder an einem Stickstoffatom sein.

Ein monocyclischer Heteroaryling gemäß der vorliegenden Erfindung hat 5 oder 6 Ringatome.

20

Heteroarylringe mit 5 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:

Thienyl, Thiazolyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl- und Thiadiazolyl.

25

Heteroarylringe mit 6 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:

Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Triazinyl.

Ein bicyclischer Heteroaryling gemäß der vorliegenden Erfindung hat 9 oder 10 Ringatome.

30

Heteroarylringe mit 9 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:
Phthalidyl-, Thiophthalidyl-, Indolyl-, Isoindolyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-,
Indolonyl-, Isoindolonyl-, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl,
Azocinyl, indolizinyl, Purinyl.

5

Heteroarylringe mit 10 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:
Isoquinolinyl-, Quinolinyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl, Quinolonyl-,
Isoquinolonyl-, Quinazolinyll-, Quinoxalinyll-, Cinnolinyll-, Phthalazinyl-, 1,7- or 1,8-
Naphthyridinyl-, Quinolinyl-, Isoquinolinyl-, Quinazolinyll- oder Quinoxalinyll-

10

Monocyclische Heteroarylringe mit 5 oder 6 Ringatomen sind bevorzugt.

Heterocyclyl

Heterocyclyl im Sinne der Erfindung ist ein vollständig hydriertes Heteroaryl
15 (vollständig hydriertes Heteroaryl = gesättigtes Heterocyclyl) d.h. ein nicht
aromatisches Ringsystem mit mindestens einem von einem Kohlenstoff
verschiedenen Heteroatom. Als Heteroatome können Stickstoffatome,
Sauerstoffatome und/oder Schwefelatome vorkommen. Die Bindungswalenz kann an
einem beliebigen Kohlenstoffatom oder an einem Stickstoffatom sein.

20 Heterocyclylring mit 3 Ringatomen umfasst beispielsweise:

Aziridinyl.

Heterocyclylring mit 4 Ringatomen umfasst beispielsweise:

Azetidinyl, Oxetanyl.

Heterocyclylringe mit 5 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:

25 Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl und Tetrahydrofuranlyl.

Heterocyclylringe mit 6 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:

Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyranlyl und Thiomorpholinyl

Heterocyclylring mit 7 Ringatomen umfasst beispielsweise:

Azepanyl, Oxepanyl, [1,3]-Diazepanyl, [1,4]-Diazepanyl.

30 Heterocyclylring mit 8 Ringatomen umfasst beispielsweise:

Oxocanyl, Azocanyl

Halogen

Die Bezeichnung Halogen umfasst Fluor, Chlor, Brom und Iod.

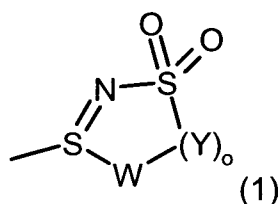
Bevorzugt ist Brom.

- 5 Eine bevorzugte Untergruppe sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in der
- R^1 für Halogen, $-CF_3$, $-OCF_3$, C_1 - C_4 -Alkyl oder Nitro steht,
 R^2 für einen C_1 - C_{10} -Alkyl-, C_2 - C_{10} -Alkenyl- oder C_2 - C_{10} -Alkylrest, einen
10 C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Phenyl- oder einen mono- oder bicyclischen
Heteroarylring oder einen Heterocyclring mit 3 bis 7 Ringatomen
steht,
jeweils gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden
substituiert mit Hydroxy, $-NR^8R^9$, $-NR^7-C(O)-R^{12}$ und/oder einem C_1 -
 C_4 -Alkylrest, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach substituiert
15 ist mit Hydroxy
- R^3 für
- (i) Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^8R^9$, $-NR^7-$
 $C(O)-R^{12}$, $-NR^7-C(O)-OR^{12}$, $-NR^7-C(O)-NR^8R^9$, $-NR^7-SO_2-R^{12}$,
und/oder
- 20 (ii) einen gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy,
 $-CF_3$, $-OCF_3$ oder $-NR^8R^9$ ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden substituierten C_1 - C_3 -Alkyl- und/oder C_1 - C_3 -
Alkoxyrest steht,
- m für 0 oder 1 steht,
- 25 R^4 für einen C_1 - C_5 -Alkylrest, einen C_3 - C_6 -Cycloalkyl- oder einen
Phenylring steht,
jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$, Cyano, Halogen,
 $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy, $-OCF_3$ und/oder C_1 - C_6 -Alkyl ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden substituiert
30 oder
- R^3 und R^4 gemeinsam einen an Q annelierten 5-gliedrigen Ring bilden, der
gegebenenfalls zusätzlich zur Doppelbindung aus Q eine weitere
Doppelbindung enthält.

-15-

R⁵ für $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{12}$ mit n gleich 0 oder 1 steht,
 wobei R¹² für CF₃
 oder einen C₁-C₄-Alkylrest, einen C₃-C₆-Cycloalkyl- oder Phenylring
 oder einen Heterocyclring mit 3 bis 6 Ringatomen oder einen
 5 monocyclischen Heteroarylring steht,
 gegebenenfalls jeweils selbst mit Hydroxy, Nitro, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, Cyano,
 Halogen, $-\text{CF}_3$, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und/oder $-\text{OCF}_3$ ein- oder
 mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,
 oder

10 R⁴ und R⁵ gemeinsam einen 5-gliedrigen Ring der Formel (1) bilden,



in der W und Y jeweils für eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe stehen und in der o 1
 bedeutet.

15 X für $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ oder $-\text{NR}^{15}-$ steht,
 wobei,
 R¹⁵ für
 (i) Wasserstoff oder
 (ii) einen C₁-C₆-Alkylrest, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder Phenylring, einen
 20 Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen
 Heteroarylring, oder
 (iii) $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-Phenyl}$, oder $-\text{C}(\text{O})\text{-Benzyl}$ steht,
 und (ii) und (iii) gegebenenfalls mit Hydroxy, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, Cyano,
 Halogen, $-\text{CF}_3$, C₁-C₆-Alkoxy und/oder $-\text{OCF}_3$ ein- oder mehrfach,
 25 gleich oder verschieden substituiert sind,
 oder
 wenn X für $-\text{NR}^{15}-$ steht, alternativ

-16-

- 5 X, R¹⁵ und R² gemeinsam einen 3 bis 8 gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom ein oder mehrere weitere Heteroatome enthält, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, -C(O)R¹², -SO₂R¹², Halogen oder der Gruppe -NR⁸R⁹ substituiert ist, gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen enthält und/oder gegebenenfalls durch eine oder mehrere -C(O)-
- 10 Gruppen unterbrochen ist,
- Q für einen Phenyl-, Naphthyl- oder einen monocyclischen oder bicyclischen Heteroarylring steht,
- R⁶ für einen C₂-C₅-Alkyl-, C₄-C₆-Alkenyl-, C₄-C₆-Alkinyl- oder C₂-C₅-Alkoxyrest, einen C₄-C₆-Cycloalkyl- oder Phenylring, einen
- 15 Heterocyclring mit 3 bis 5 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, -NR⁸R⁹, Cyano, Halogen, -CF₃, C₁-C₆-Alkoxy und/oder -OCF₃ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert
- 20 R⁷ für Wasserstoff oder einen C₁-C₆-Alkylrest steht,
- R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff und/oder einen C₁-C₄-Alkylrest, C₃-C₆-Cycloalkyl- und/oder Phenylring, und/oder einen monocyclischen Heteroarylring, jeweils gegebenenfalls mit Hydroxy, -NR¹⁰R¹¹ oder C₁-C₆-Alkoxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,
- 25 oder
- R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom 1 weiteres Heteroatom enthält und der mit Hydroxy ein- oder mehrfach substituiert
- 30 sein kann,
- R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen C₁-C₆-Alkylrest stehen, der gegebenenfalls mit Hydroxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist.

R¹² für einen C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkylrest, einen C₃-C₇-Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, Halogen, Nitro, -NR⁸R⁹, C₁-C₆-Alkyl, und/oder C₁-C₆-Alkoxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,

R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander für einen C₁-C₆-Alkylrest stehen, und R¹⁶ für einen C₁-C₆-Alkylrest, einen C₃-C₇-Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht,

sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.

Von der bevorzugten Untergruppe sind Verbindungen von besonderem Interesse, in denen in Forme(I)

R⁴ für einen C₁-C₅-Alkylrest oder einen C₃-C₆-Cycloalkylring steht, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, -NR⁸R⁹, Cyano, Halogen, -CF₃, C₁-C₆-Alkoxy, -OCF₃ und/oder C₁-C₆-Alkyl ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert oder

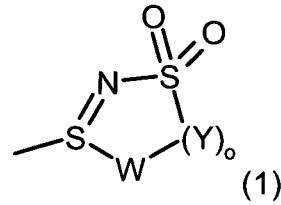
R³ und R⁴ gemeinsam einen an Q annelierten 5-gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls zusätzlich zur Doppelbindung aus Q eine weitere Doppelbindung enthält.

R⁵ für -SO₂R¹² steht, wobei R¹² für einen C₁-C₄-Alkylrest, einen C₃-C₆-Cycloalkyl- oder Phenylring oder einen Heterocyclring mit 3 bis 6 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht, gegebenenfalls jeweils selbst mit Hydroxy, Nitro, -NR⁸R⁹, Cyano, Halogen, -CF₃, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und/oder -OCF₃ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,

oder

-18-

R⁴ und R⁵ gemeinsam einen 5-gliedrigen Ring der Formel (1) bilden,



in der W und Y jeweils für eine –CH₂-Gruppe stehen und in der o 1 bedeutet,

sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.

Eine mehr bevorzugte Untergruppe sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

- 10 R¹ für Wasserstoff, Halogen oder –CF₃
 R² für einen C₁-C₁₀-Alkylrest-, einen C₃-C₇-Cycloalkyl- oder Phenylring steht, jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert mit Hydroxy oder –NH-C(O)-C₁-C₆-Alkyl
 m für 0 steht,
 15 R⁴ für einen C₁-C₆-Alkylrest steht,
 R⁵ für –SO₂-(CH₂)_n-R¹² mit n gleich 0 oder 1 steht,
 X für –NH– steht,
 Q für einen Phenylring steht,
 R¹² für –CF₃
 20 oder
 für einen C₁-C₆-Alkylrest, einen Phenyl- oder einen monocyclischen Heteroarylring steht, die gegebenenfalls jeweils selbst mit Nitro, Halogen, –CF₃, C₁-C₆-Alkyl, –NH-C(O)-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und/oder –OCF₃ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
 25 substituiert sind,
 sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.

In der allgemeinen Formel (I) kann Q stehen für:

einen Phenyl-, Naphthyl- oder einen monocyclischen oder bicyclischen Heteroarylring.

Bevorzugt steht Q für einen Phenyl- oder einen monocyclischen Heteroarylring

5 Mehr bevorzugt steht Q für einen Phenyl- oder einen monocyclischen Heteroarylring mit 6 Ringatomen, insbesondere für einen Pyridylring.

Besonders bevorzugt steht Q für einen Phenylring.

In der allgemeinen Formel (I) kann R¹ stehen für:

- 10 (i) Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, -NR⁸R⁹, -NR⁷-C(O)-R¹²,
-NR⁷-C(O)-OR¹², -NR⁷-C(O)-NR⁸R⁹, -NR⁷-SO₂-R¹², -CF₃ oder -OCF₃, oder
- (ii) einen gegebenenfalls mit Hydroxy, -NR⁸R⁹, -NR⁷-C(O)-R¹²,
-NR⁷-C(O)-OR¹², -NR⁷-C(O)-NR⁸R⁹, -NR⁷-SO₂-R¹², Cyano, Halogen,
15 C₁-C₆-Alkoxy, -CF₃ und/oder -OCF₃ ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₁-C₆-Alkoxy- oder
C₂-C₆-Alkylrest, oder
- (iii) einen gegebenenfalls mit Hydroxy, -NR⁸R⁹, -NR⁷-C(O)-R¹²,
-NR⁷-C(O)-OR¹², -NR⁷-C(O)-NR⁸R⁹, -NR⁷-SO₂-R¹², Cyano, Halogen,
-CF₃, C₁-C₆-Alkoxy, -OCF₃ und/oder C₁-C₆-Alkyl ein- oder mehrfach, gleich
20 oder verschieden substituierten Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylring
steht,

Bevorzugt steht R¹ für:

Halogen, -CF₃, -OCF₃, C₁-C₄-Alkyl oder Nitro.

25 Mehr bevorzugt steht R¹ für Halogen, -CF₃ oder C₁-C₂-Alkyl.

Noch mehr bevorzugt steht R¹ für Brom und CF₃.

In der allgemeinen Formel (I) kann R^2 stehen für:

(i) Wasserstoff oder

(ii) einen C_1 - C_{10} -Alkyl-, C_2 - C_{10} -Alkenyl- oder C_2 - C_{10} -Alkynylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Naphthylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen mono- oder bicyclischen Heteroarylring steht, jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert mit

a) Halogen, Hydroxy, $-NR^8R^9$, $-NR^7-C(O)-R^{12}$, $-NR^7-C(O)-OR^{12}$, $-NR^7-C(O)-NR^8R^9$, $-NR^7-SO_2-R^{12}$, Cyano, $-C(O)R^6$, $-O(CO)-R^{12}$, $-SO_2NR^8R^9$, $-SO_2-R^{12}$, $-S(O)(NR^8)R^{12}$, $-(N)S(O)R^{13}R^{14}$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N[(CO)-(C_1-C_6-Alkyl)]_2$ und/oder

b) C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Heterocycl mit 3 bis 8 Ringatomen und/oder einem monocyclischen oder bicyclischen Heteroaryl, jeweils gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, einem C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, $-NR^8R^9$, $-C(O)OR^{16}$, $-SO_2NR^8R^9$, $-CF_3$ oder $-OCF_3$ substituiert,

Bevorzugt steht R^2 für:

einen C_1 - C_{10} -Alkyl-, C_2 - C_{10} -Alkenyl- oder C_2 - C_{10} -Alkynylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Phenyl- oder einen mono- oder bicyclischen Heteroarylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 7 Ringatomen, jeweils gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert mit Hydroxy, $-NR^8R^9$, $-NR^7-C(O)-R^{12}$ und/oder einem C_1 - C_4 -Alkylrest, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach substituiert ist mit

Hydroxy.

Mehr bevorzugt steht R^2 für:

einen C_2 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_8 -Alkenyl- oder C_2 - C_8 -Alkynylrest, einen C_3 - C_6 -Cycloalkyl-, Phenylring, einen monocyclischen Heteroarylring mit 6 Ringatomen, einen Heterocyclylring mit 5 bis 7 Ringatomen, jeweils gegebenenfalls ein oder mehrfach,
 5 gleich oder verschieden substituiert mit Hydroxy, $-NR^8R^9$, $-NR^7-C(O)-R^{12}$ und/oder einem C_1 - C_4 -Alkylrest, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach substituiert ist mit Hydroxy.

Besonders bevorzugt steht R^2 für:

10 einen C_1 - C_6 -Alkylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, jeweils gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert mit Hydroxy und/oder $-NH-C(O)-C_1$ - C_6 -Alkyl.

In der allgemeinen Formel (I) kann X stehen für:

15 $-O-$, $-S-$ oder $-NR^{15}-$,

wobei,

R^{15} steht für

(i) Wasserstoff oder

(ii) einen C_1 - C_6 -Alkylrest, C_3 - C_8 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen
 20 Heterocyclylring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring, oder

(iii) $-C(O)-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $-C(O)$ -Phenyl, oder $-C(O)$ -Benzyl,

wobei (ii) und (iii) gegebenenfalls mit Hydroxy, $-NR^{10}R^{11}$, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder
 25 verschieden substituiert sind,

oder

wenn X für $-NR^{15}-$ steht, alternativ

X, R^{15} und R^2 gemeinsam einen 3 bis 8 gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls
 30 zusätzlich zum Stickstoffatom ein oder mehrere weitere Heteroatome enthält, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, $-C(O)R^{12}$, $-SO_2R^{12}$, Halogen oder der Gruppe $-NR^8R^9$ substituiert ist, gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen enthält und/oder

-22-

gegebenenfalls durch eine oder mehrere $-C(O)-$ Gruppen unterbrochen ist.

Bevorzugt steht X für :

- 5 $-O-$, $-S-$ oder $-NR^{15}-$, wobei
 R^{15} für Wasserstoff oder einen C_1-C_6 -Alkylrest, C_3-C_8 -Cycloalkyl- oder einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen steht, jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert mit Hydroxy, $-NR^{10}R^{11}$, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1-C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$,
- 10 oder
wenn X für $-NR^{15}-$ steht,
X, R^{15} und R^2 bevorzugt alternativ gemeinsam einen 3 bis 6 gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom ein weiteres Heteroatom enthält, gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
- 15 gleich oder verschieden mit Hydroxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, $-C(O)R^{12}$, $-SO_2R^{12}$, Halogen oder der Gruppe $-NR^8R^9$ substituiert ist, gegebenenfalls 1 oder 2 Doppelbindungen enthält und/oder durch eine $-C(O)-$ Gruppe unterbrochen ist.
- 20 Mehr bevorzugt steht X für $-NR^{15}-$
wobei,
 R^{15} für Wasserstoff oder einen C_3-C_6 -Alkylrest, C_3-C_7 -Cycloalkyl- oder einen Heterocyclring mit 3 bis 6 Ringatomen steht, jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert mit Hydroxy, $-NR^{10}R^{11}$, Cyano,
- 25 Halogen, $-CF_3$, C_1-C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$,
oder
wenn X für $-NR^{15}-$ steht,
X, R^{15} und R^2 mehr bevorzugt alternativ gemeinsam einen 5 oder 6 gliedrigen Ring,
- 30 der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom ein weiteres Heteroatom enthält und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, $-C(O)R^{12}$, $-SO_2R^{12}$, Halogen oder der Gruppe $-NR^8R^9$ substituiert ist.

Besonders bevorzugt steht X für $-\text{NR}^{15}-$, wobei R^{15} für Wasserstoff steht.

In der allgemeinen Formel (I) kann R^3 stehen für:

- (i) Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$,
 5 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$,
 $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7-\text{SO}_2-\text{R}^{12}$, und/oder
- (ii) einen gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy,
 $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ oder $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
 substituierten C_1 - C_6 -Alkyl- und/oder C_1 - C_6 -Alkoxyrest, und/oder
- 10 (iii) einen gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy,
 $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$ und/oder C_1 - C_6 -Alkyl ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkylring

Bevorzugt steht R^3 für:

- 15 (i) Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$,
 $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7-\text{SO}_2-\text{R}^{12}$, und/oder
- (ii) einen gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy,
 $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ oder $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
 20 substituierten C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder C_1 - C_5 -Alkoxyrest,

Mehr bevorzugt steht R^3 für

- (i) Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, , $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$,
 $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7-\text{SO}_2-\text{R}^{12}$, und/oder
- 25 (ii) einen gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy,
 $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ oder $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
 substituierten C_1 - C_3 -Alkyl- und/oder C_1 - C_3 -Alkoxyrest

Noch mehr bevorzugt steht R^3 für:

- 30 (i) Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$ und/oder
 (ii) einen C_1 - C_3 -Alkyl- und/oder C_1 - C_3 -Alkoxyrest

-24-

Besonders bevorzugt steht R^3 für:

Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, $-CF_3$, Methyl oder Methoxy.

In der allgemeinen Formel (I) kann m stehen für:

5 0-4, bevorzugt für 0 oder 1, mehr bevorzugt für 0.

In der allgemeinen Formel (I) kann R^4 stehen für:

einen C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen

10 monocyclischen Heteroarylring,

jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy, $-OCF_3$ und/oder C_1 - C_6 -Alkyl ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,

oder

15 R^3 und R^4 bilden gemeinsam einen an Q annelierten 5 bis 7-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen oder $-NR^8R^9$ substituiert ist und gegebenenfalls zusätzlich zur Doppelbindung aus Q eine weitere Doppelbindung enthält, wenn der Ring 5-gliedrig ist.

20

Bevorzugt steht R^4 für:

einen C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring,

25 jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$, Halogen, ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,

oder

R^3 und R^4

30 bilden bevorzugt gemeinsam einen an Q annelierten 5 bis 7-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen oder $-NR^8R^9$ substituiert ist und gegebenenfalls eine Doppelbindung enthält, wenn der Ring 5-gliedrig ist.

Noch mehr bevorzugt steht R^4 für einen C_1 - C_5 -Alkylrest, einen C_3 - C_6 -Cycloalkyl- oder einen Phenylring, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy, $-OCF_3$ und/oder C_1 - C_6 -Alkyl ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert

5 oder

R^3 und R^4 bilden bevorzugt gemeinsam einen an Q annelierten 5-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls zusätzlich zur Doppelbindung aus Q eine weitere Doppelbindung enthält.

10 Besonders bevorzugt steht R^4 für einen C_1 - C_4 -Alkylrest, einen C_3 - C_5 -Cycloalkyl- oder einen Phenylring, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$ oder Halogen ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert.

Ganz besonders bevorzugt steht R^4 für einen C_1 - C_3 -Alkylrest.

15

In der allgemeinen Formel (I) kann R^5 stehen für:

$-SO_2-(CH_2)_n-R^{12}$ mit n gleich 0 oder 1, $-C(O)R^{12}$,
 $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(S)OR^{12}$, $-C(S)NR^8R^9$ oder $-R^{12}$

wobei R^{12} für $-CF_3$ oder für einen C_1 - C_6 -Alkyl-,

20

C_2 - C_6 -Alkenyl- und/oder C_2 - C_6 -Alkynylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht,

gegebenenfalls jeweils selbst mit Hydroxy, Nitro, $-NR^8R^9$,

$-NH-C(O)-C_1$ - C_6 -Alkyl, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -

25

Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert.

-26-

Bevorzugt steht R^5 für :

$-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{12}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^9$ oder $-\text{R}^{12}$

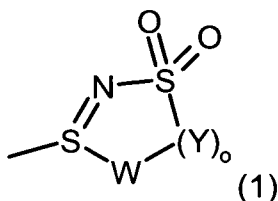
wobei

- 5 R^{12} für einen C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl- und/oder C_2 - C_6 -Alkynylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht, gegebenenfalls jeweils selbst mit Hydroxy, Nitro, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, Cyano, Halogen, $-\text{CF}_3$, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-\text{OCF}_3$ ein- oder
- 10 mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,

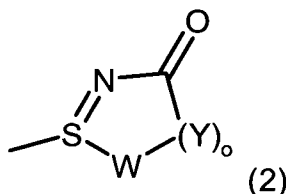
oder

R^4 und R^5

bilden gemeinsam einen 5 bis 7-gliedrigen Ring der Formel (1)



- 15 oder der Formel (2)



in denen

W und Y jeweils unabhängig voneinander für eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy oder

20 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ substituierte $-\text{CH}_2$ -Gruppe stehen,

wobei

der C_1 - C_6 -Alkyl- und/oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituent gegebenenfalls selbst ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy oder $-\text{NR}^8\text{R}^9$ substituiert ist und/oder gegebenenfalls zusätzlich zur Imid-Doppelbindung 1 oder 2

- 25 weitere Doppelbindungen enthält

und

in denen o 1-3 bedeutet

-27-

Auch bevorzugt steht R^5 für $-\text{SO}_2R^{12}$ oder $-\text{C}(\text{O})R^{12}$,

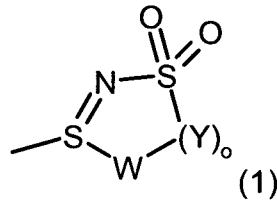
wobei R^{12} für einen $\text{C}_1\text{-C}_5$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_5$ -Alkenyl- und/oder $\text{C}_2\text{-C}_5$ -Alkynylrest, einen $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 6 Ringatomen und/oder einen monocyclischen Heteroarylring steht,

gegebenenfalls jeweils selbst mit Hydroxy, Nitro, $-\text{NR}^8R^9$, Cyano, Halogen, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy und/oder $-\text{OCF}_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,

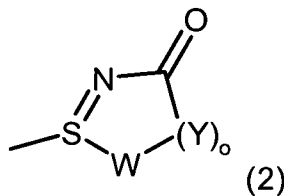
oder

10 R^4 und R^5

bilden bevorzugt gemeinsam einen 5 bis 7-gliedrigen Ring der Formel (1)



oder der Formel (2)



15

in denen

W und Y jeweils unabhängig voneinander für eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy oder $-\text{NR}^8R^9$ substituierte $-\text{CH}_2$ -Gruppe stehen

20 und

in denen

o 1-3 bedeutet

-28-

Mehr bevorzugt steht R^5 für $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{12}$ mit n gleich 0 oder 1

wobei R^{12} für $-\text{CF}_3$

oder

für einen C_1 - C_6 -Alkylrest, einen Phenyl- oder einen monocyclischen Heteroarylring steht, die gegebenenfalls jeweils selbst mit Nitro,

$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl, Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy und/oder $-\text{OCF}_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sind.

Ebenso mehr bevorzugt steht R^5 für $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$,

10 wobei R^{12} für $-\text{CF}_3$

oder

für einen C_1 - C_4 -Alkylrest, einen C_3 - C_6 -Cycloalkyl- oder Phenylring oder einen Heterocyclring mit 3 bis 6 Ringatomen oder einen

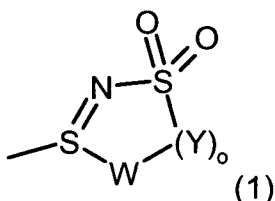
monocyclischen Heteroarylring, gegebenenfalls jeweils selbst mit

15 Hydroxy, Nitro, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, Cyano, Halogen, $-\text{CF}_3$, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy und/oder $-\text{OCF}_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,

oder

R^4 und R^5

20 bilden bevorzugt gemeinsam einen 5-gliedrigen Ring der Formel (1)



in der W und Y jeweils für eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe stehen und in der o 1 bedeutet.

Besonders bevorzugt steht R^5 für $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{12}$ mit n gleich 0 oder 1

wobei R^{12} für $-\text{CF}_3$

oder

für einen $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylrest oder einen Phenyl-, Pyridyl-, Thienyl- oder Thiadiazolyling steht, die gegebenenfalls jeweils selbst mit Nitro, $-\text{NH-C(O)-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ und/oder $-\text{OCF}_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sind.

Ebenso besonders bevorzugt steht R^5 für $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, wobei

R^{12} für einen $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylrest, einen Phenyl- oder einen monocyclischen Heteroarylring steht, gegebenenfalls jeweils selbst mit Nitro, Halogen und/oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert.

In der allgemeinen Formel (I) kann R^6 stehen für:

(i) Wasserstoff oder Hydroxy, oder

(ii) einen $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl-, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Alkenyl-, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Alkynyl- oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxyrest, einen $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, Cyano, Halogen, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy und/oder $-\text{OCF}_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert.

Bevorzugt steht R^6 für:

(i) Wasserstoff oder

(ii) einen $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl-, $\text{C}_3\text{-C}_5$ -Alkenyl-, $\text{C}_3\text{-C}_5$ -Alkynyl- oder $\text{C}_1\text{-C}_5$ -Alkoxyrest, einen $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 6 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, Cyano, Halogen, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy und/oder $-\text{OCF}_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert.

Mehr bevorzugt steht R^6 für:

einen C_2 - C_5 -Alkyl-, C_4 - C_6 -Alkenyl-, C_4 - C_6 -Alkynyl- oder C_2 - C_5 -Alkoxyrest, einen C_4 - C_6 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 5 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach,
5 gleich oder verschieden substituiert.

Besonders bevorzugt steht R^6 für:

einen C_1 - C_6 -Alkyl-, einen C_1 - C_6 -Alkoxyrest oder einen C_3 - C_7 -Cycloalkylring, jeweils
10 gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$ und / oder C_1 - C_6 -Alkoxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert.

In der allgemeinen Formel (I) kann R^7 stehen für Wasserstoff oder einen C_1 - C_6 -
15 Alkylrest.

In der allgemeinen Formel (I) können R^8 und R^9 unabhängig voneinander stehen für:

- (i) Wasserstoff und/oder
- (ii) einen C_1 - C_6 -Alkylrest, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_3 - C_8 -Cycloalkyl- und/oder Phenylring,
20 einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen und/oder einen monocyclischen Heteroarylring, jeweils gegebenenfalls mit Hydroxy, $-NR^{10}R^{11}$, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,

oder

25 R^8 und R^9 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom 1 oder 2 weitere Heteroatome enthält und der mit Hydroxy, $-NR^{10}R^{11}$, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann.

-31-

Bevorzugt stehen R^8 und R^9 für:

- (i) Wasserstoff und/oder
- (ii) einen C_1 - C_5 -Alkyl-, C_2 - C_5 -Alkenylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- und/oder Phenylring und/oder einen monocyclischen Heteroarylring, jeweils
5 gegebenenfalls mit Hydroxy, $-NR^{10}R^{11}$ und/oder C_1 - C_6 -Alkoxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,

oder

R^8 und R^9 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom 1 weiteres Heteroatom enthält und
10 der mit Hydroxy, $-NR^{10}R^{11}$ und/oder C_1 - C_6 -Alkoxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann.

Mehr bevorzugt stehen R^8 und R^9 für:

- (i) Wasserstoff und/oder
- (ii) einen C_1 - C_4 -Alkylrest, C_3 - C_6 -Cycloalkyl- und/oder Phenylring, und/oder einen
15 monocyclischen Heteroarylring, jeweils gegebenenfalls mit Hydroxy, $-NR^{10}R^{11}$ oder C_1 - C_6 -Alkoxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,

oder

R^8 und R^9 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom 1 weiteres Heteroatom enthält und
20 der mit Hydroxy ein- oder mehrfach substituiert sein kann.

Besonders bevorzugt stehen R^8 und R^9 für:

- (i) Wasserstoff und/oder
- (ii) einen C_1 - C_6 -Alkylrest, einen C_3 - C_6 -Cycloalkyl- und/oder Phenylring und/oder
25 einen monocyclischen Heteroarylring,

oder

R^8 und R^9 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom 1 weiteres Heteroatom enthält.

30

-32-

In der allgemeinen Formel (I) können R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff oder einen C_1 - C_6 -Alkylrest, der gegebenenfalls mit Hydroxy, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist.

5

Bevorzugt können R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff oder einen C_1 - C_6 -Alkylrest, der gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen oder C_1 - C_6 -Alkoxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist.

10 Mehr bevorzugt können R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff oder einen C_1 - C_6 -Alkylrest, der gegebenenfalls mit Hydroxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist.

Besonders bevorzugt können R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander stehen für
15 Wasserstoff oder eine Methylgruppe.

In der allgemeinen Formel (I) können R^{12} , R^{13} , R^{14} unabhängig voneinander stehen für $-CF_3$ oder einen C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl- und/oder C_2 - C_6 -Alkynylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen
20 oder einen monocyclischen Heteroarylring steht,
die gegebenenfalls jeweils selbst mit Hydroxy, Nitro, $-NR^8R^9$, $-NH-C(O)-C_1-C_6$ -Alkyl, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sind

25 Bevorzugt stehen R^{12} , R^{13} , R^{14} unabhängig voneinander für einen C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl- und/oder C_2 - C_6 -Alkynylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- und/oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen und/oder einen monocyclischen Heteroarylring stehen,
jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, Nitro, $-NR^8R^9$, Cyano, Halogen, $-CF_3$,
30 C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert.

-33-

Bevorzugt steht R^{12} für einen C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl- oder C_2 - C_6 -Alkinylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, Halogen, Nitro, $-NR^8R^9$, C_1 - C_6 -Alkyl und/oder C_1 - C_6 -Alkoxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert.

Mehr bevorzugt steht R^{12} für einen C_1 - C_5 -Alkyl, C_2 - C_5 -Alkenyl-, einen C_3 - C_6 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 6 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, Halogen, Nitro, $-NR^8R^9$, C_1 - C_6 -Alkyl und/oder C_1 - C_6 -Alkoxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert.

Besonders bevorzugt steht R^{12} für $-CF_3$ oder für einen C_1 - C_6 -Alkylrest, einen Phenyl- oder einen monocyclischen Heteroarylring, die gegebenenfalls jeweils selbst mit Nitro, $-NH-C(O)-C_1$ - C_6 -Alkyl, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sind.

Ebenso besonders bevorzugt steht R^{12} für einen C_1 - C_6 -Alkylrest', einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylring, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, Halogen, Nitro oder C_1 - C_6 -Alkyl ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert.

Bevorzugt stehen R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander für einen C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl- und/oder C_2 - C_6 -Alkinylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- und/oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen und/oder einen monocyclischen Heteroarylring, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$ und/oder C_1 - C_6 -Alkoxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert.

Mehr bevorzugt stehen R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander für einen C_1 - C_5 -Alkyl, C_2 - C_5 -Alkenyl- und/oder C_2 - C_5 -Alkinylrest, einen C_3 - C_6 -Cycloalkyl- und/oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 6 Ringatomen und/oder einen monocyclischen Heteroarylring.

Besonders bevorzugt stehen R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander für einen C_1 - C_6 -Alkylrest.

5 In der allgemeinen Formel (I) kann R^{16} stehen für:

(i) Wasserstoff oder

(ii) einen C_1 - C_6 -Alkyl-, C_3 - C_6 -Alkenyl-, C_3 - C_6 -Alkynylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder
10 mehrfach, gleich oder verschieden substituiert.

Bevorzugt kann R^{16} stehen für:

einen C_1 - C_6 -Alkyl-, C_3 - C_6 -Alkenyl-, C_3 - C_6 -Alkynylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder
15 Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert.

20 Mehr bevorzugt kann R^{16} stehen für:

einen C_1 - C_6 -Alkylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring.

Besonders bevorzugt kann R^{16} stehen für einen C_1 - C_6 -Alkylrest.

25

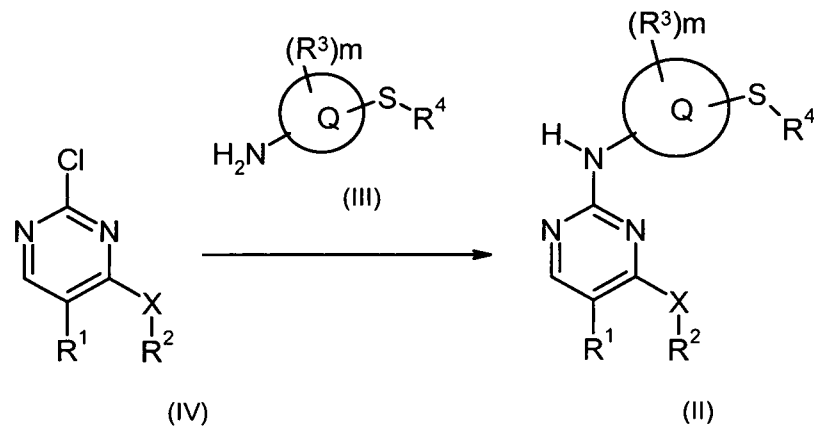
Ebenfalls als von der vorliegenden Erfindung als erfasst anzusehen sind alle Verbindungen, die sich ergeben durch jede mögliche Kombination der oben genannten möglichen, bevorzugten und besonders bevorzugten Bedeutungen der Substituenten.

30

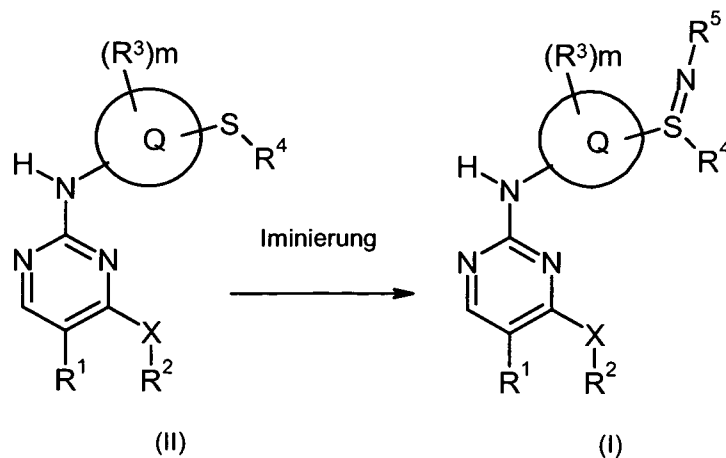
Besondere Ausführungsformen der Erfindung bestehen darüber hinaus in Verbindungen, die sich durch Kombination der direkt in den Beispielen offenbarten Bedeutungen für die Substituenten ergeben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können mit einem Verfahren hergestellt werden, das folgende Schritte umfasst:

- 5 a) Umsetzung von 2-Chlor-pyrimidinen der Formel (IV) mit Nucleophilen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (II)



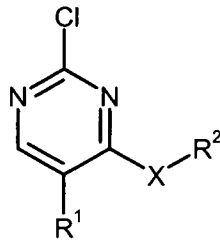
- 10 b) Iminierung der Thioether der Formel (II) unter Erhalt von Verbindungen der Formel (I)



wobei Q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X und m die in der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 17 angegebenen Bedeutungen haben.

-36-

Ebenso Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Intermediate der Formel (IV) :

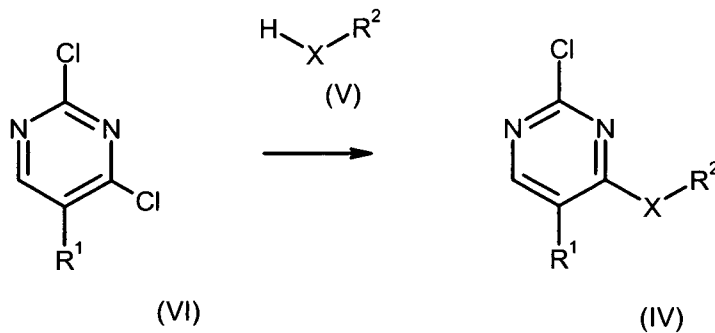


(IV)

- 5 wobei R¹, R² und X die in der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 20 angegebenen Bedeutungen haben.

Die Intermediate der Formel (IV) können hergestellt werden durch Umsetzung von 2,4-Dichlor-pyrimidinen der Formel (VI) mit Nucleophilen der Formel (V),

10



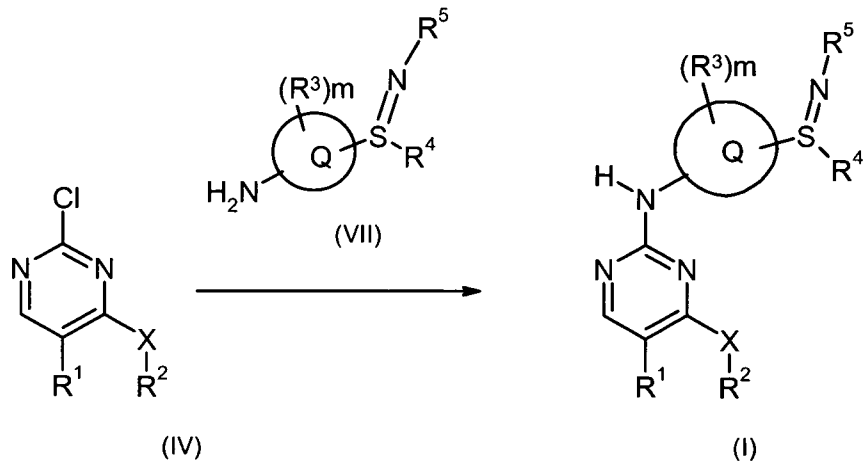
(VI)

(IV)

- 15 wobei R¹, R² und X die in der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 20 angegebenen Bedeutungen haben.

-37-

Alternativ können die erfindungsgemäßen Verbindungen hergestellt werden durch Umsetzung von 2-Chlor-pyrimidinen der Formel (IV) mit Nucleophilen der Formel (VII),

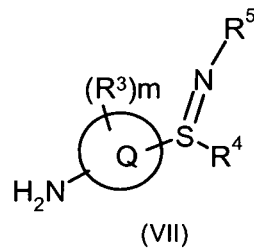


5

wobei Q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X und m die in der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 20 angegebenen Bedeutungen haben.

Ebenso Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Intermediate der Formel (VII) :

10



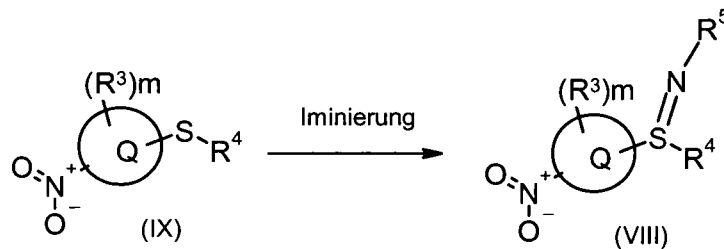
wobei Q, R³, R⁴ und R⁵ die in der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 20 angegebenen Bedeutungen haben.

15

Die Intermediate der Formel (VII) können hergestellt werden mit einem Verfahren, das folgende Schritte umfasst:

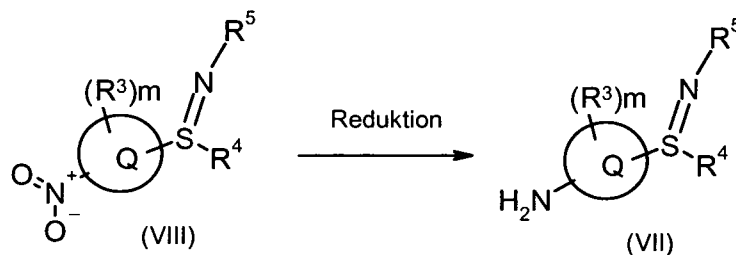
- a) Iminierung eines Thioether der Formel (IX) unter Erhalt von Sulfimiden der Formel (VIII)

5



- b) Reduktion der Nitro-Gruppe unter Erhalt der Intermediate der Formel (VII)

10

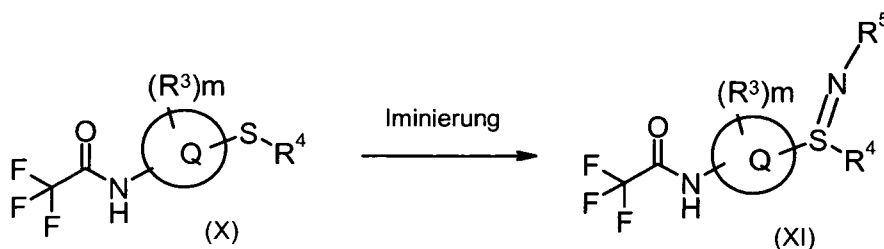


wobei Q, R³, R⁴ und R⁵ die in der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 20 angegebenen Bedeutungen haben.

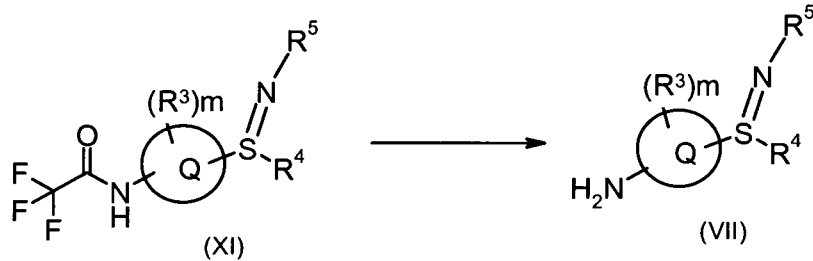
Alternativ können die Intermediate der Formel (VII) auch hergestellt werden mit einem Verfahren, das folgende Schritte umfasst:

15

- a) Iminierung eines Thioether der Formel (X) unter Erhalt von Sulfimiden der Formel (XI)



- b) Abspaltung der Schutzgruppe unter Erhalt der Intermediate der Formel (VII)



- 5 wobei Q, R³, R⁴ und R⁵ die in der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 20 angegebenen Bedeutungen haben.

Der Anmeldung liegt folgende Gruppierung von Proteinkinasen zugrunde:

10

- A. Zellzykluskinasen: a) CDKs, b) Plk, c) Aurora
- B. angiogene Rezeptortyrosinkinasen: a) VEGF-R, b) Tie, c) FGF-R, d) EphB4
- C. proliferative Rezeptortyrosinkinasen: a) PDGF-R, Flt-3, c-Kit
- D. Kontrollpunktkinasen: a) ATM/ATR, b) Chk 1/2, c) TTK/hMps1, BubR1, Bub1
- 15 E. anti-apoptotische Kinasen a) AKT/PKB b) IKK c) PIM1, d) ILK
- F. Migratorische Kinasen a) FAK, b) ROCK

A. Zellzykluskinasen a) CDKs, b) Plk, c) Aurora

- 20 Der eukaryote Zellteilungszyklus stellt die Duplikation des Genoms und seine Verteilung auf die Tochterzellen sicher, indem er eine koordinierte und regulierte Abfolge von Ereignissen durchläuft. Der Zellzyklus wird in vier aufeinander folgende Phasen eingeteilt: die G1 Phase repräsentiert die Zeit vor der DNA-Replikation, in der die Zelle wächst und für externe Stimuli empfänglich ist. In der S Phase repliziert
- 25 die Zelle ihre DNA, und in der G2 Phase bereitet sie sich auf den Eintritt in die Mitose vor. In der Mitose (M Phase) wird die replizierte DNA getrennt und die Zellteilung vollzogen.

Die Zyklin-abhängigen Kinasen (CDKs), eine Familie von Serin/Threonin-Kinasen, deren Mitglieder die Bindung eines Zyklins (Cyc) als regulatorische Untereinheit zu ihrer Aktivierung benötigen, treiben die Zelle durch den Zellzyklus. Unterschiedliche CDK/Cyc Paare sind in den verschiedenen Phasen des Zellzyklus aktiv. Für die
5 grundlegende Funktion des Zellzyklus bedeutende CDK/Cyc Paare sind beispielsweise CDK4(6)/CycD, CDK2/CycE, CDK2/CycA, CDK1/CycA und CDK1/CycB.

Der Eintritt in den Zellzyklus und das Durchlaufen des "Restriction Point", der die
10 Unabhängigkeit einer Zelle von weiteren Wachstumssignalen für den Abschluss der begonnenen Zellteilung markiert, werden durch die Aktivität der CDK4(6)/CycD und CDK2/CycE Komplexe kontrolliert. Das wesentliche Substrat dieser CDK-Komplexe ist das Retinoblastoma-Protein (Rb), das Produkt des Retinoblastoma
Tumorsuppressor Gens. Rb ist ein transkriptionelles Ko-Repressor Protein. Neben
15 anderen noch weitgehend unverstandenen Mechanismen, bindet und inaktiviert Rb Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ, und bildet transkriptionelle Repressorkomplexe mit Histon-Deacetylasen (HDAC) (Zhang H.S. et al. (2000). Exit from G1 and S
phase of the cell cycle is regulated by repressor complexes containing HDAC-Rb-
hSWI/SNF and Rb-hSWI/SNF. Cell 101, 79-89). Durch die Phosphorylierung des Rb
20 durch CDKs werden gebundene E2F Transkriptionsfaktoren freigesetzt und führen zu transkriptioneller Aktivierung von Genen, deren Produkte für die DNA Synthese und die Progression durch die S-Phase benötigt werden. Zusätzlich bewirkt die Rb-
Phosphorylierung die Auflösung der Rb-HDAC Komplexe, wodurch weitere Gene aktiviert werden. Die Phosphorylierung von Rb durch CDKs ist mit dem
25 Überschreiten des "Restriction Point" gleichzusetzen. Für die Progression durch die S-Phase und deren Abschluss ist die Aktivität der CDK2/CycE und CDK2/CycA Komplexe notwendig. Nach vollständiger Replikation der DNA steuert die CDK1 im
Komplex mit CycA oder CycB das Durchlaufen der Phase G2 und den Eintritt der Zelle in die Mitose (Abb. 1). Beim Übergang von der G2 Phase in die Mitose trägt die
30 Polo-like Kinase Plk1 zur Aktivierung der CDK1 bei. Während des Ablaufs der Mitose ist Plk1 weiterhin an der Maturierung der Zentrosomen, dem Aufbau des Spindelapparates, der Separierung der Chromosomen und der Trennung der Tochterzellen beteiligt.

Die Familie der Aurora Kinasen besteht im humanen Organismus aus drei Mitgliedern: Aurora-A, Aurora-B und Aurora-C. Die Aurora Kinasen regulieren wichtige Prozesse während der Zellteilung (Mitose).

5 Aurora-A ist an den Zentrosomen und den Spindelmikrotubuli lokalisiert, wo es verschiedene Substratproteine phosphoryliert, unter anderem das Kinesin Eg5, TACC, PP1. Die genauen Mechanismen der Genese des Spindelapparates und der Rolle von Aurora-A dabei sind allerdings noch weitgehend unklar.

Aurora-B ist Teil eines Multiprotein Komplexes, der an der Zentrosomenstruktur der Chromosomen lokalisiert ist und neben Aurora-B u.a. INCENP, Survivin und Borealin/Dasra B enthält (zusammenfassende Übersicht in: Vagnarelli & Earnshaw, Chromosomal passengers: the four-dimensional regulation of mitotic events. Chromosoma. 2004 Nov;113(5):211-22. Epub 2004 Sep 4). Die Kinaseaktivität von Aurora-B stellt sicher, dass vor der Teilung der Chromosomenpaare alle
15 Verbindungen zum Mikrotubulin-Spindelapparat korrekt sind (sogenannter Spindel Checkpoint). Substrate von Aurora-B sind hier unter anderem Histon H3 und MCAK. Nach Trennung der Chromosomen ändert Aurora-B seine Lokalisation und kann während der letzten Mitosephase (Zytokinese) an der noch verbliebenen Verbindungsbrücke zwischen den beiden Tochterzellen gefunden werden. Durch
20 Phosphorylierung seiner Substrate MgcRacGAP, Vimentin, Desmin, der leichten regulatorischen Kette von Myosin, und anderen, reguliert Aurora-B die Abschnürung der Tochterzellen.

Aurora-C ist von seiner Aminosäuresequenz, Lokalisation, Substratspezifität und Funktion Aurora-B sehr ähnlich (Li X et al. Direct association with inner centromere protein (INCENP) activates the novel chromosomal passenger protein, Aurora-C. J Biol Chem. 2004 Nov 5;279(45):47201-11. Epub 2004 Aug 16; Chen et al. Overexpression of an Aurora-C kinase-deficient mutant disrupts the Aurora-B/INCENP complex and induces polyploidy. J Biomed Sci. 2005;12(2):297-310; Yan X et al. Aurora-C is directly associated with Survivin and required for cytokinesis. Genes to cells 2005 10, 617-626). Der Hauptunterschied zwischen Aurora-B und
30 Aurora-C ist die starke Überexpression von Aurora-C im Hoden (Tseng TC et al. Protein kinase profile of sperm and eggs: cloning and characterization of two novel

testis-specific protein kinases (AIE1, AIE2) related to yeast and fly chromosome segregation regulators. DNA Cell Biol. 1998 Oct;17(10):823-33.).

Die essentielle Funktion der Aurora Kinasen bei der Mitose macht sie zu interessanten Zielproteinen für die Entwicklung kleiner inhibitorischer Moleküle zur Behandlung von Krebs oder anderen Erkrankungen, die Störungen der

Zellproliferation zur Ursache haben. Überzeugende experimentelle Daten deuten darauf hin, dass eine Inhibition der Aurora-Kinasen in vitro und in vivo das Fortschreiten zellulärer Proliferation verhindert und den programmierten Zelltod (Apoptose) auslöst. Dies konnte mittels (1) siRNA Technologie (Du & Hannon.

Suppression of p160ROCK bypasses cell cycle arrest after Aurora-A/STK15 depletion. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Jun 15;101(24):8975-80. Epub 2004 Jun 3; Sasai K et al. Aurora-C kinase is a novel chromosomal passenger protein that can complement Aurora-B kinase function in mitotic cells. Cell Motil Cytoskeleton. 2004 Dec;59(4):249-63) oder (2) Überexpression einer dominant negativen Aurora Kinase (Honda et al. Exploring the functional interactions between Aurora B, INCENP, and survivin in mitosis. Mol Biol Cell. 2003 Aug;14(8):3325-41. Epub 2003 May 29), sowie (3) mit kleinen chemischen Molekülen gezeigt werden, die spezifisch Aurora Kinasen inhibieren (Hauf S et al. The small molecule Hesperadin reveals a role for Aurora B in correcting kinetochore-microtubule attachment and in maintaining the spindle assembly checkpoint. J Cell Biol. 2003 Apr 28;161(2):281-94. Epub 2003 Apr 21.; Ditchfield C et al. Aurora B couples chromosome alignment with anaphase by targeting BubR1, Mad2, and Cenp-E to kinetochores. J Cell Biol. 2003 Apr 28;161(2):267-80.).

Die Inaktivierung von Aurora Kinasen führt dazu, dass (1) der mitotische

Spindelapparat nicht oder fehlerhaft ausgebildet wird (vorwiegend bei Aurora-A Inhibition) und /oder dass (2) durch Blockierung des Spindel Checkpoints keine oder eine fehlerhafte Trennung der Schwesterchromatiden statt findet (vorwiegend bei Aurora-B/-C Inhibition) und / oder dass (3) die Trennung der Tochterzellen nicht vollzogen wird (vorwiegend bei Aurora-B/-C Inhibition). Diese Folgen (1-3) der Inaktivierung von Aurora Kinasen im einzelnen oder als Kombinationen führen schließlich zu Aneuploidie und / oder Polyploidie und letztlich sofort oder nach wiederholten Mitosen zu einem nicht lebensfähigen Zustand bzw. zum programmierten Zelltod der proliferierenden Zellen (mitotische Katastrophe).

Spezifische Kinaseinhibitoren können den Zellzyklus in unterschiedlichen Stadien beeinflussen. So ist beispielsweise von einem CDK4 oder einem CDK2 Inhibitor eine Blockade des Zellzyklus in der G1 Phase bzw. im Übergang von der G1 Phase zu der S-Phase zu erwarten.

B. Angiogene Rezeptortyrosinkinasen

Rezeptortyrosinkinasen und deren Liganden sind in entscheidender Weise bei einer Vielzahl von zellulären Prozessen beteiligt, die in der Regulation des Wachstums und der Differenzierung von Zellen involviert sind. Von besonderem Interesse sind hier das Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) / VEGF-Rezeptor System, das Fibroblast Growth Factor (FGF) / FGF Rezeptor System, das Eph-Ligand / Eph-Rezeptor System, und das Tie-Ligand / Tie-Rezeptor System. In pathologischen Situationen, die mit einer verstärkten Neubildung von Blutgefäßen (Neovaskularisierung) einher gehen, wie z.B. Tumorerkrankungen, wurde eine erhöhte Expression von angiogenen Wachstumsfaktoren und ihrer Rezeptoren gefunden. Inhibitoren des VEGF / VEGF-Rezeptor Systems, FGF / FGF-Rezeptor Systems (Rousseau et al., The tyrp1-Tag/tyrp1-FGFR1-DN bigenic mouse: a model for selective inhibition of tumor development, angiogenesis, and invasion into the neural tissue by blockade of fibroblast growth factor receptor activity. *Cancer Res.* 64, :2490, 2004), des EphB4 Systems (Kertesz et al., The soluble extracellular domain of EphB4 (sEphB4) antagonizes EphB4-EphrinB2 interaction, modulates angiogenesis and inhibits tumor growth. *Blood.* 2005 Dec 1; [Epub ahead of print]), sowie des Tie-Ligand / Tie Systems (Siemeister et al., Two independent mechanisms essential for tumor angiogenesis: inhibition of human melanoma xenograft growth by interfering with either the vascular endothelial growth factor receptor pathway or the Tie-2 pathway. *Cancer Res.* 59, 3185, 1999) können die Ausbildung eines Blutgefäßsystems in Tumoren inhibieren, damit den Tumor von der Sauerstoff- und Nährstoffversorgung abschneiden und somit das Tumorwachstum inhibieren.

C. Proliferative Rezeptortyrosinkinasen

Rezeptortyrosinkinasen und deren Liganden sind in entscheidender Weise bei der Proliferation von Zellen beteiligt. Von besonderem Interesse sind hier das Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) Ligand / PDGF-Rezeptor System, c-Kit Ligand / c-Kit
5 Rezeptor System und das FMS-like Tyrosinkinase 3 (Flt-3) Ligand / Flt-3 System. In pathologischen Situationen, die mit einem verstärkten Wachstum von Zellen einher gehen, wie z.B. Tumorerkrankungen, wurde eine erhöhte Expression von proliferativen Wachstumsfaktoren und ihrer Rezeptoren oder die Kinase aktivierende
10 Mutationen gefunden. Die Inhibition der Enzymaktivität dieser Rezeptortyrosinkinasen führt zu einer Reduktion des Tumorwachstums. Dies konnte z.B. durch Studien mit dem kleinen chemischen Molekül STI571/Glivec gezeigt werden, welches unter anderem PDGF-R und c-Kit inhibiert (zusammenfassende
Übersichten in: Oestmann A., PDGF receptors – mediators of autocrine tumor
15 growth and regulators of tumor vasculature and stroma, Cytokine Growth Factor Rev. 2004 Aug;15(4):275-86; Roskoski R., Signaling by Kit protein-tyrosine kinase - the stem cell factor receptor. Biochem Biophys Res Commun. 2005 Nov 11;337(1):1-13.; Markovic A. et al., FLT-3: a new focus in the understanding of acute leukemia. Int J Biochem Cell Biol. 2005 Jun;37(6):1168-72. Epub 2005 Jan 26.).

20

D. Kontrollpunktkinasen

Unter Kontrollpunktkinasen (= Checkpoint-Kinasen) im Sinne der vorliegenden Anmeldung sind Zellzykluskinasen zu verstehen, die den geordneten Ablauf der
25 Zellteilung überwachen, wie beispielsweise ATM und ATR, Chk1 und Chk2, Mps1, Bub1 und BubR1. Von besonderer Bedeutung sind der DNA-Schädigungs Checkpoint in der G2 Phase und der Spindel-Checkpoint während der Mitose.

Die Aktivierung der ATM, ATR, Chk1 und Chk2 Kinasen erfolgt nach DNA-
30 Schädigung einer Zelle und führt zu einem Arrest des Zellzyklus in der G2 Phase durch Inaktivierung der CDK1. (Chen & Sanchez, Chk1 in the DNA damage response: conserved roles from yeasts to mammals. DNA Repair 3, 1025, 2004). Inaktivierung von Chk1 verursacht den Verlust des durch DNA Schädigung

induzierten G2 Arrest, zur Zellzyklusprogression der Zelle in Anwesenheit geschädigter DNA, und führt schließlich zum Zelltod (Takai et al. Aberrant cell cycle checkpoint function and early embryonic death in Chk1(-/-) mice. *Genes Dev.* 2000 Jun 15;14(12):1439-47; Koniaras et al. Inhibition of Chk1-dependent G2 DNA damage checkpoint radiosensitizes p53 mutant human cells. *Oncogene.* 2001 Nov 8;20(51):7453-63.; Liu et al. Chk1 is an essential kinase that is regulated by Atr and required for the G(2)/M DNA damage checkpoint. *Genes Dev.* 2000 Jun 15;14(12):1448-59.). Die Inaktivierung von Chk1, Chk2 oder Chk1 und Chk2 verhindert den durch DNA-Schädigung verursachten G2 Arrest und macht proliferierende Krebszellen empfindlicher gegenüber DNA-schädigende Therapien wie z.B. Chemotherapie oder Radiotherapie. Chemotherapien, die zur DNA Schädigung führen, sind z.B. DNA-Strangbruch induzierende Substanzen, DNA-alkylierende Substanzen, Topoisomerase Inhibitoren, Aurora Kinase Inhibitoren, Substanzen, die den Aufbau der mitotischen Spindel beeinflussen, hypoxischer Stress aufgrund limitierter Sauerstoffversorgung eines Tumors (z.B. induziert durch anti-angiogene Medikamente wie VEGF Kinase Inhibitoren).

Ein zweiter wesentlicher Checkpoint innerhalb der Zellzyklus kontrolliert den korrekten Aufbau und Anhaftung des Spindelapparates an die Chromosomen während der Mitose. An diesem sogenannten Spindel-Checkpoint sind die Kinasen TTK/hMps1, Bub1, und BubR1 beteiligt (zusammenfassende Übersicht in: Kops et al. On the road to cancer: aneuploidy and the mitotic checkpoint. *Nat Rev Cancer.* 2005 Oct;5(10):773-85). Diese sind an Kinetochoren von noch nicht an den Spindelapparat angehefteter kondensierter Chromosomen lokalisiert und inhibieren den sogenannten anaphase-promoting complex/cyclosome (APC/C). Erst nach vollständiger und korrekter Anheftung des Spindelapparates an die Kinetochoren werden die Spindel-Checkpoint Kinasen Mps-1, Bub1, und BubR1 inaktiviert, wodurch APC/C aktiviert wird und es zur Trennung der gepaarten Chromosomen kommt. Eine Inhibition der Spindel-Checkpointkinasen führt zur der Trennung der gepaarten Chromosomen bevor alle Kinetochoren an den Spindelapparat angeheftet sind und in Folge zu chromosomalen Fehlverteilungen, die von den Zellen nicht toleriert werden und schließlich zum Zellzyklusstillstand oder zum Zelltod führen.

E. Anti-apoptotische Kinasen

Verschiedene Mechanismen schützen eine Zelle gegenüber dem Zelltod während nicht optimaler Lebensbedingungen. In Tumorzellen führen diese Mechanismen zu einem Überlebensvorteil der Zellen in der wachsenden Tumormasse, die durch den Mangel an Sauerstoff, Glukose und weiteren Nährstoffen gekennzeichnet ist, ermöglichen ein Überleben von Tumorzellen ohne Anheftung an die extrazelluläre Matrix was zur Metastasierung führen kann, oder führen zu Resistenzen gegenüber Therapeutika. Wesentliche anti-apoptotische Signalwege umfassen den PDK1-AKT/PKB Signalweg (Altomare & Testa. Perturbations of the AKT signaling pathway in human cancer. *Oncogene*. 24, 7455, 2005), den NFkappaB Signalweg (Viatour et al. Phosphorylation of NFkappaB and Ikb proteins: implications in cancer and inflammation), den PIM1 Signalweg (Hammerman et al. PIM and Akt oncogenes are independent regulators of hematopoietic cell growth and survival. *Blood*. 2005 105, 4477, 2005) und den integrin-linked kinase (ILK) Signalweg (Persad & Dedhar. The role of integrin-linked kinase (ILK) in cancer progression. *Cancer Met. Rev.* 22, 375, 2003). Durch die Inhibition der anti-apoptotischen Kinasen, wie beispielsweise AKT/PBK, PDK1, I kappa B Kinase (IKK), PIM1, oder ILK, werden die Tumorzellen gegenüber der Wirkung von Therapeutika oder gegenüber ungünstigen Lebensbedingungen in der Tumorumgebung sensitiviert. Tumorzellen werden nach Inhibition der anti-apoptotischen Kinasen empfindlicher auf durch Aurora-Inhibition verursachte Störungen der Mitose reagieren und vermehrt dem Zelltod unterliegen.

F. Migratorische Kinasen

Invasives, Gewebe-infiltrierendes Tumorwachstum und Metastasierung setzt voraus, daß die Tumorzellen den Gewebeverband durch Migration verlassen können. Verschiedene zelluläre Mechanismen sind in die Regulation der Zellmigration involviert: Integrin-vermittelte Adhäsion an Proteine der extrazellulären Matrix reguliert über die Aktivität der focal adhesion kinase (FAK); Kontrolle des Zusammenbaus der kontraktiven Aktin-Filamente über den RhoA / Rho-Kinase (ROCK) Signalweg (zusammenfassende Übersicht in M.C. Frame, Newest findings on the oldest oncogene; how activated src does it. *J. Cell Sci.* 117, 989, 2004).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken zum Beispiel

- gegen Krebs, wie solide Tumore, Tumor- oder Metastasenwachstum, insbesondere:
Ataxia-telangiectasia, Basalzellkarzinom, Blasenkarzinom, Gehirntumor,
5 Brustkrebs, Cervix Karzinom, Tumoren des Zentralnervensystems,
Kolorektalkarzinom, Endometriales Karzinom, Magenkarzinom,
Gastrointestinales Karzinom, Kopf- und Halstumore, Akute lymphozytische
Leukämie, Akute myelogene Leukämie, Chronische lymphozytische Leukämie,
Chronische myelogene Leukämie, Haarzell Leukämie, Leberkarzinom,
10 Lungentumor, Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kleinzelliges Lungenkarzinom,
B-Zell Lymphom, Hodgkin´s Lymphom, Non-Hodgkin´s Lymphom, T-Zell
Lymphom, Melanom, Mesotheliom, Myelom, Myom, Tumore des Oesophagus,
orale Tumore, Ovarialkarzinom, Pankreastumore, Prostatatumore,
Nierenkarzinom, Sarkom, Kaposi´s Sarkom, Leiomyosarkom, Hautkrebs,
15 Plattenzellkarzinom, Hodenkrebs, Schilddrüsenkrebs, Bindegewebstumor des
Magen-Darmgewebes, Bindegewebssarkom der Haut, Hypereosinophiles
Syndrom, Mastzellenkrebs,
- bei kardiovaskulären Erkrankungen wie Stenosen, Arteriosklerosen und
Restenosen, Stent-induzierte Restenose,
- 20 • bei Angiofibrom, Crohn-Krankheit, Endometriose, Hämangioma.

Die Formulierung der erfindungsgemäßen Verbindungen zu pharmazeutischen
Präparaten erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den oder die Wirkstoffe
mit den in der Galenik gebräuchlichen Hilfsstoffen in die gewünschte
25 Applikationsform überführt.

Als Hilfsstoffe können dabei beispielsweise Trägersubstanzen, Füllstoffe,
Sprengmittel, Bindemittel, Feuchthaltemittel, Gleitmittel, Ab- und Adsorptionsmittel,
Verdünnungsmittel, Lösungsmittel, Cosolventien, Emulgatoren, Lösungsvermittler,
30 Geschmackskorrigentien, Färbemittel, Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel,
Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer zum Einsatz kommen.

Dabei ist auf Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980) hinzuweisen.

Die pharmazeutischen Formulierungen können

- 5 in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Pillen, Suppositorien, Kapseln, transdermale Systeme oder
in halbfester Form , zum Beispiel als Salben, Cremes, Gele, Suppositorien, Emulsionen oder
in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Tinkturen, Suspensionen oder
10 Emulsionen vorliegen.

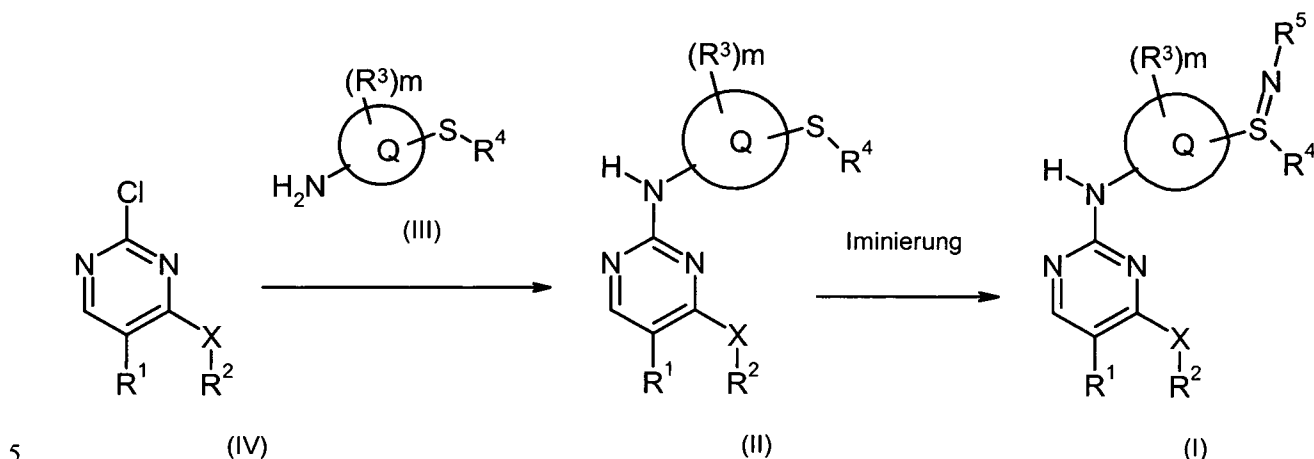
- Hilfsstoffe im Sinne der Erfindung können beispielsweise Salze, Saccharide (Mono-, Di-, Tri-, Oligo-, und/oder Polysaccharide), Proteine, Aminosäuren, Peptide, Fette, Wachse, Öle, Kohlenwasserstoffe sowie deren Derivate sein, wobei die Hilfsstoffe
15 natürlichen Ursprungs sein können oder synthetisch bzw. partial synthetisch gewonnen werden können.

- Für die orale oder perorale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulate, Pastillen, Suspensionen, Emulsionen oder
20 Lösungen in Frage.

Für die parenterale Applikation kommen insbesondere Suspensionen, Emulsionen und vor allem Lösungen in Frage.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Verfahrensvariante 1

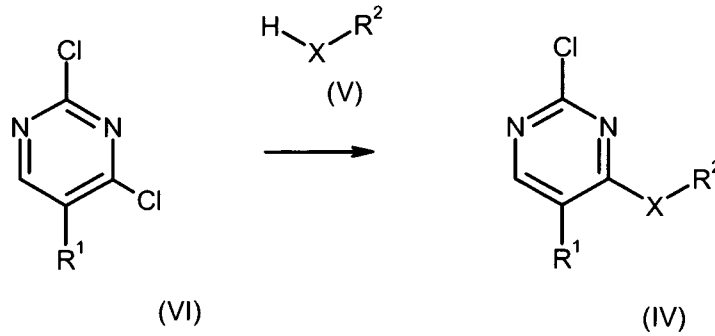


Schema 1

Die Substituenten Q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X und m haben die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen.

- 10 2-Chlor-pyrimidine der Formel (IV) können mit Nucleophilen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (II) umgesetzt werden. Die erhaltenen Thioether der Formel (II) können anschließend durch Iminierung zu Produkten der Formel (I) umgesetzt werden (für Iminierungsmethoden siehe z.B : a) Johnson et al, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2065; b) Oae et al, *Org. Chem. Sulfur* **1977**, 383; c) Kucsman et al,
- 15 *Phosphorous Sulfur* **1977**, *3*, 9; d) Sharpless et al, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 594; e) Katsuki et al, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7071; f) Bolm et al, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1305; g) Carreira et al, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3773; h) Bolm et al, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2349; i) Bolm et al, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4983; j) Bolm et al, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2349).

Herstellung der Intermediate der Formel (IV) :



Schema 2

5

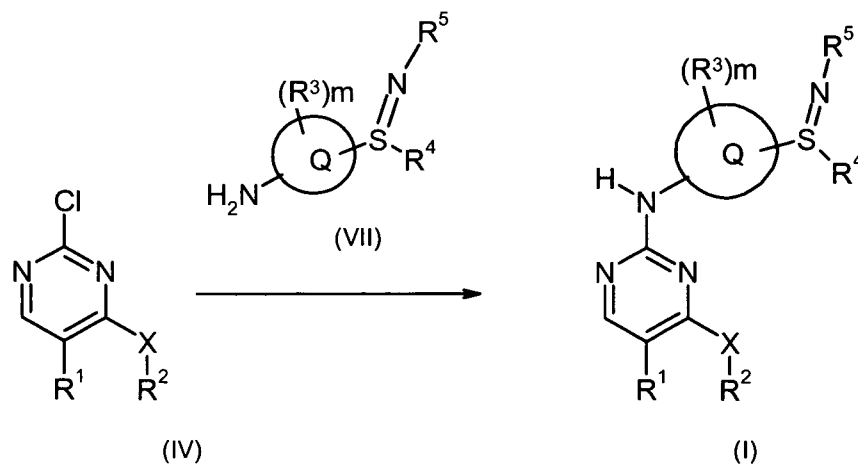
Die Substituenten R¹, R² und X haben die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen.

2,4-Dichlor-pyrimidine der Formel (VI) können mit Nucleophilen der Formel (V) zu Verbindungen der Formel (IV) umgesetzt werden (siehe z.B.: a) U. Lücking et al, WO 2005037800; b) J. Bryant et al, WO 2004048343; c) U. Lücking et al, WO 2003076437; d) T. Brumby et al, WO 2002096888).

10

Verfahrensvariante 2

15



Schema 3

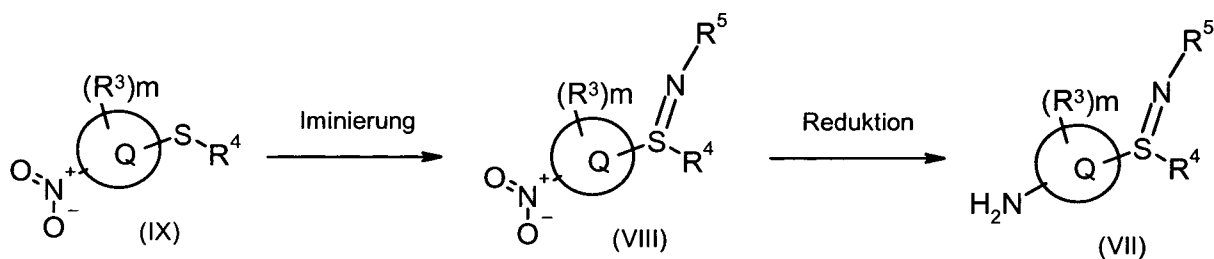
Die Substituenten Q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X und m haben die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen.

20

2-Chlor-pyrimidine der Formel (IV) können mit Nucleophilen der Formel (VII) zu Produkten der Formel (I) umgesetzt werden. Geeignet ist beispielsweise die Verwendung von Isopropanol, Acetonitril oder 1-Butanol als Lösungsmittel und ggf. der Zusatz einer Säure wie beispielsweise Hydrogenchlorid.

5

Herstellung der Intermediate der Formel (VII) :



Schema 4

10

Die Substituenten Q, R³, R⁴, R⁵ und m haben die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen.

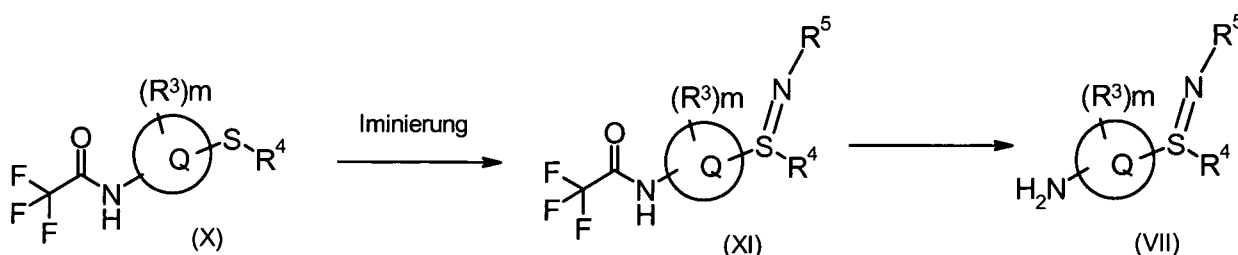
Thioether der Formel (IX) können zu Sulfimiden der Formel (VIII) umgesetzt werden (für Iminierungsmethoden siehe z. B. : a) Johnson et al, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2065; b) Oae et al, *Org. Chem. Sulfur* **1977**, 383; c) Kucsman et al, *Phosphorous Sulfur* **1977**, 3, 9; d) Sharpless et al, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 594; e) Katsuki et al, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7071; f) Bolm et al, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1305; g) Carreira et al, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 3773; h) Bolm et al, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2349; i) Bolm et al, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4983; Bolm et al, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2349)).

20

Für die anschließende Reduktion der Nitrogruppe stehen eine Reihe von Methoden zur Verfügung (siehe z.B.: R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, 1989, 411-415). Geeignet ist beispielsweise die beschriebene Hydrierung unter Verwendung von Raney Nickel oder die Verwendung von Titan(III)chlorid in THF.

25

Alternativ können die Intermediate der Formel (VII) auch über folgendes Verfahren hergestellt werden (Schema 5):



Schema 5

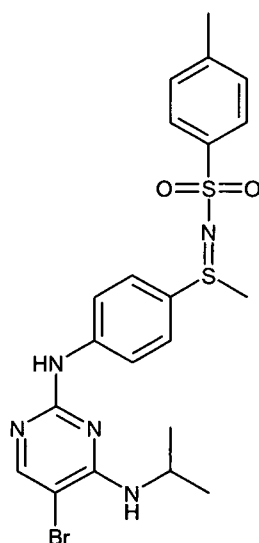
- 5 Die Substituenten Q, R³, R⁴, R⁵ und m haben die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen

Thioether der Formel (X) können zu Sulfimiden der Formel (XI) umgesetzt werden (für Iminierungsmethoden siehe z. B. : a) Johnson et al, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2065; b) Oae et al, *Org. Chem. Sulfur* **1977**, 383; c) Kucsman et al, *Phosphorous Sulfur* **1977**, 3, 9; d) Sharpless et al, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 594; e) Katsuki et al, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7071; f) Bolm et al, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1305; g) Carreira et al, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 3773; h) Bolm et al, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2349; i) Bolm et al, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4983; Bolm et al, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2349)).

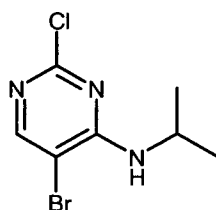
15 Anschließend erfolgt die Abspaltung der Schutzgruppe unter Bildung der Intermediate der Formel (VII). Besonders geeignet ist beispielsweise die beschriebene Verwendung von Kaliumcarbonat in Methanol.

Verfahrensvariante 1 (Beispiele 1-22)**Beispiel 1**

(RS)-S-(4-{{[5-Brom-4-(isopropylamino)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl}-S-methyl-N-
 5 **(tolylsulfonyl)sulfimid**

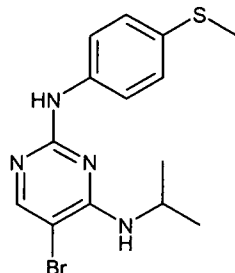
**1a) Herstellung der Zwischenprodukte****Verbindung 1.1**

10 **(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-isopropyl-amin**



Eine Lösung von 4,87 g (21,4 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin in 23 ml Acetonitril
 15 wird bei 0°C mit 3,3 ml (23,8 mmol) Triethylamin und 2,0 ml (23,3 mmol) 2-
 Aminopropan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur
 gerührt und anschließend das Lösungsmittel abgezogen. Der erhaltene Rückstand
 wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 8:2) gereinigt. Man erhält 4,09 g
 (16,4 mmol; Ausbeute: 76 %) des Produktes.

20 ¹H-NMR (DMSO): 8.21 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.25 (m, 1H), 1.15 (d, 6H).

Verbindung 1.2**5-Bromo-N⁴-isopropyl-N²-(4-methylsulfanyl-phenyl)-pyrimidin-2,4-diamin**

5

Eine Lösung von 4,08 g (16,3 mmol) (5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)-isopropyl-amin in 20 ml Acetonitril wird bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 2 ml (16,3 mmol) 4-Methylsulfanyl-phenylamin in 10 ml Acetonitril versetzt. Der Ansatz wird mit 4,1 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan und 4,1 ml Wasser versetzt
10 und anschließend 16 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach dem Erkalten wird der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 4,94 g (12,7 mmol; Ausbeute: 78%) des Produktes in Form des Hydrochlorides.

¹H-NMR (DMSO): 10.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (br, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.29 (m,
15 2H), 4.30 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 1.21 (d, 6H).

MS: 353 (ES).

1b) Herstellung des Endproduktes

20 Eine Suspension von 1,56 g (4,0 mmol) des Hydrochlorides von 5-Bromo-N⁴-isopropyl-N²-(4-methylsulfanyl-phenyl)-pyrimidin-2,4-diamin in 20 ml Acetonitril wird bei Raumtemperatur mit 1,36 g (4,8 mmol) Chloramin-T Trihydrat (Aldrich) versetzt. Der Ansatz wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Essigester verdünnt. Der Ansatz wird abgenutscht und der Filterkuchen mit
25 Essigester nachgewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird per HPLC gereinigt:

-55-

Säule: Purospher Star C18 5 μ

Länge x ID: 125 x 25 mm

Eluenten: A: H₂O + 0,2% NH₃, B: MeCN

Fluss: 25 ml / min

5 Gradient: 50%A+50%B(1')_50->64%B(10')->95%B(0,5')

Detektor: UV 254nm

Temperatur: Raumtemperatur

RT in min: 7,8 – 8,

10 Man erhält 289 mg (0,55 mmol; Ausbeute: 14 %) des Produktes.

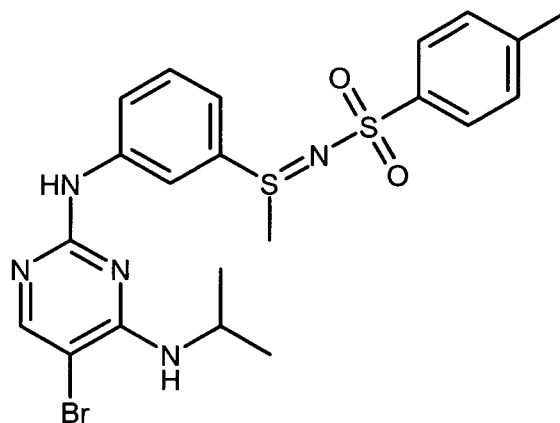
¹H-NMR (DMSO): 9.64 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.58 (d, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.22 (d, 6H).

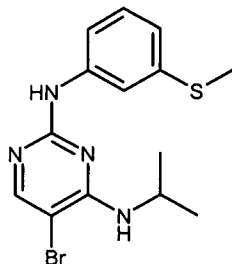
15 ¹³C-NMR (DMSO): 158.4 (s), 157.8 (s), 156.3 (d), 145.2 (s), 142.3 (s), 141.5 (s), 129.6 (d), 127.8 (d), 126.4 (s), 126.2 (d), 119.0 (d), 94.4 (s), 43.0 (d), 37.6 (q), 22.4 (q), 21.3 (q).

MS: 522 (ES+).

Beispiel 2

20 **(RS)-S-(3-{[5-Brom-4-(isopropylamino)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-S-methyl-N-(tolylsulfonyl)sulfimid**



2a) Herstellung des Zwischenproduktes**Verbindung 2.1)****5-Bromo-N⁴-isopropyl-N²-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pyrimidin-2,4-diamin**

5 Eine Lösung von 0,152 g (0,61 mmol) (5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-isopropyl-amin und 0,077 g (0,55 mmol) 3-Methylsulfanyl-phenylamin in 2 ml Acetonitril wird mit 0,14 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan und 0,17 ml Wasser versetzt und anschließend 24 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Erkalten wird der Ansatz auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat Lösung gegeben. Es wird mit

10 Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Umkristallisieren des Rückstands aus Ethylacetat/Hexan 9/1 erhält man 0,17 g (79% der Theorie) des Produktes.

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 9.20 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.21 (d, 6H).

2b) Herstellung des Endproduktes

20 Analog zum Beispiel 1 werden 0,15 g (0,42 mmol) 5-Bromo-N⁴-isopropyl-N²-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pyrimidin-2,4-diamin mit 0,132 g (0,47 mmol) Chloramin-T Trihydrat in 3,0 ml Acetonitril umgesetzt (24 Stunden). Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan mit Ethylacetat 0-100%, dann Ethylacetat/Methanol mit Methanol 5-10%) erhält man 0,14 g (63% der Theorie) des

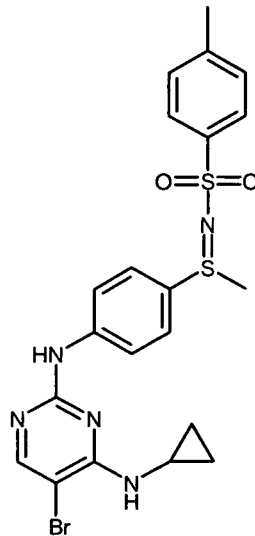
25 Produktes.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 9.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.53 (d, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.22-1.18 (m, 6H).

-57-

Beispiel 3

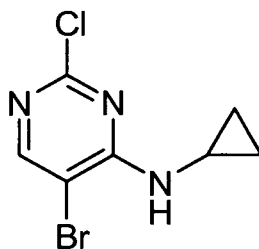
(RS)-S-(4-[[5-Brom-4-(cyclopropylamino)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl)-S-methyl-N-(tolylsulfonyl)sulfimid



5

3a) Herstellung der Zwischenprodukte**Verbindung 3.1**

(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-cyclopropyl-amin



10

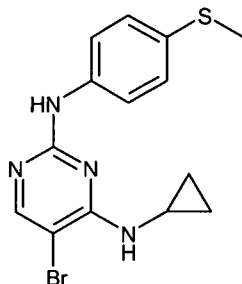
Analog zur Verbindung 1.1 wird eine Lösung von 1,0 g (4,39 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin in 15 ml Acetonitril mit 0,27 g (4,74 mmol) Cyclopropylamin in Gegenwart von 0,74 ml (5,3 mmol) Triethylamin umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan mit Ethylacetat 0-100%) erhält man 0,76 g (70% der Theorie) des Produktes.

15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 8.21 (s, 1H), 7.70 (br, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 0.74-0.59 (m, 4H).

20

-58-

Verbindung 3.2**5-Bromo-N⁴-cyclopropyl-N²-(4-methylsulfanyl-phenyl)-pyrimidin-2,4-diamin**

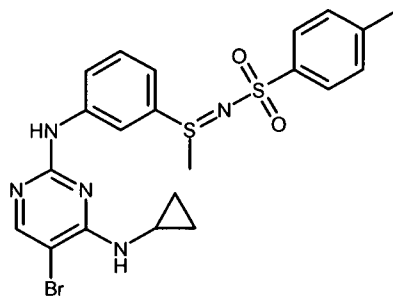
5 Analog zur Verbindung 2.1 werden 0,2 g (0.8 mmol) (5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-cyclopropyl-amin mit 0,102 g (0.73 mmol) 4-Methylsulfanyl-phenylamin in 3 ml Acetonitril in Gegenwart von 0,18 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan sowie 0,23 ml Wasser umgesetzt. Man erhält 0,25 g (88% der Theorie) des Produktes.

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 9.28 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.01 (br, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.78-0.76 (m, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H).

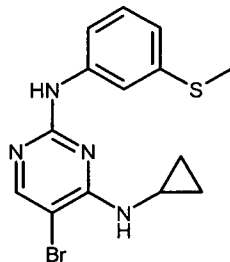
3b) Herstellung des Endproduktes

15 Analog zum Beispiel 1 werden 0,21 g (0,6 mmol) 5-Bromo-N⁴-cyclopropyl-N²-(4-methylsulfanyl-phenyl)-pyrimidin-2,4-diamin mit 0,185 g (0,66 mmol) Chloramin-T Trihydrat in 5.0 ml Acetonitril umgesetzt (24 Stunden). Der Ansatz wird mit Ethylacetat verdünnt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und der Rückstand wird
20 chromatographiert (Dichlormethan/Methanol mit Methanol 0-15%). Man erhält 0,23 g (74%) des Produktes.

25 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 9.75 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.20-7.18 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 0.80-0.75 (m, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H).

Beispiel 4**(RS)-S-(3-{{[5-Brom-4-(cyclopropylamino)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl})
-S-methyl-N-(tolylsulfonyl)sulfimid**

5

4a) Herstellung des Zwischenproduktes**Verbindung 4.1****5-Bromo-N⁴-cyclopropyl-N²-(3-methylsulfonyl-phenyl)-pyrimidin-2,4-diamin**

10

Analog zur Verbindung 2.1 werden 0,58 g (2,33 mmol) (5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-cyclopropyl-amin mit 0,296 g (2,12 mmol) 3-Methylsulfonyl-phenylamin in 7,0 ml Acetonitril in Gegenwart von 0,53 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan sowie 0.67 ml Wasser umgesetzt. Man erhält 0,6 g (73% der Theorie) des Produktes.

15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 9.28 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 0.83-0.79 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H).

20

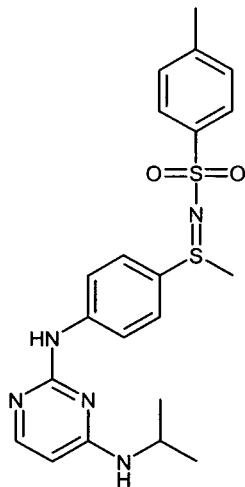
4b) Herstellung des Endproduktes

Analog zum Beispiel 1 werden 0,19 g (0.54 mmol) 5-Bromo-N⁴-cyclopropyl-N²-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pyrimidin-2,4-diamin mit 0,168 g (0,59 mmol) Chloramin-T Trihydrat in 5,0 ml Acetonitril umgesetzt (24 Stunden). Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan mit Ethylacetat 0-100%, dann Ethylacetat/Methanol mit Methanol 5-10%) erhält man 0,13 g (47% der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 9.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 2.94-2.92 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 0.82-0.79 (m, 2H), 0.67-0.55 (m, 2H).

Beispiel 5

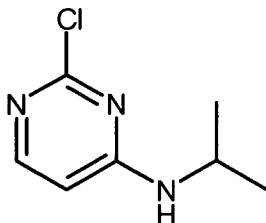
(RS)-S-(4-{[4-(Isopropylamino)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-S-methyl-N-(tolylsulfonyl)sulfimid



5a) Herstellung der Zwischenprodukte

Verbindung 5.1

(2-Chlor-pyrimidin-4-yl)-isopropyl-amin



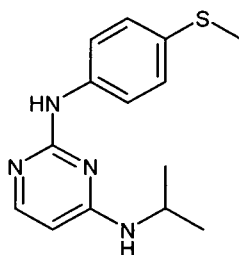
-61-

Analog zur Verbindung 1.1 wird eine Lösung von 0,347 g (2,33 mmol) 2,4-Dichlorpyrimidin in 15 ml Acetonitril mit 0,22 ml (2.52 mmol) Isopropylamin in Gegenwart von 0,39 ml (2,83 mmol) Triethylamin umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan mit Ethylacetat 0-100%) erhält man 0,26 g (65% der Theorie) des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): 7.81 (br, 2H), 6.35 (br, 1H), 4.00 (br, 1H), 1.09 (d, 6H).

Verbindung 5.2

N^4 -Isopropyl- N^2 -(4-methylsulfanyl-phenyl)-pyrimidin-2,4-diamin



Analog zur Verbindung 2.1 werden 0,26 g (1,51 mmol) (2-Chlor-pyrimidin-4-yl)-isopropyl-amin mit 0,192 g (1,38 mmol) 4-Methylsulfanyl-phenylamin in 5 ml Acetonitril in Gegenwart von 0,34 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan sowie 0,43 ml Wasser umgesetzt. Man erhält 0,31 g (75% der Theorie) des Produktes.

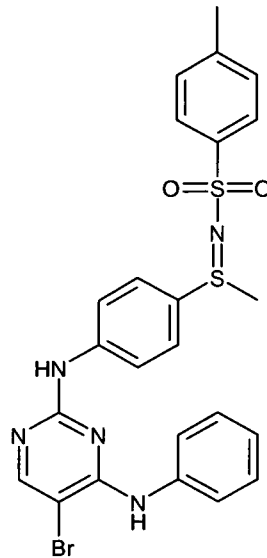
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 8.89 (s, 1H), 7.72-7.70 (m, 3H), 7.13 (d, 2H), 6.98 (br, 1H), 5.85 (d, 1H), 4.07 (br, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.13 (d, 6H).

5b) Herstellung des Endproduktes

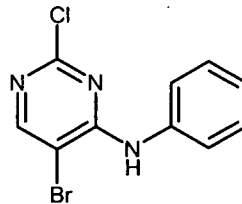
Analog zum Beispiel 1 werden 0,28 g (1,02 mmol) N^4 -Isopropyl- N^2 -(4-methylsulfanyl-phenyl)-pyrimidin-2,4-diamin mit 0,316 g (1,12 mmol) Chloramin-T Trihydrat in 9,0 ml Acetonitril umgesetzt (24 Stunden). Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan mit Ethylacetat 0-100%, dann Ethylacetat/Methanol mit Methanol 5-10%) erhält man 0,26 g (58% der Theorie) des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): 9.39 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.57-7.50 (m, 4H), 7.21-7.10 (m, 3H), 5.94 (d, 1H), 4.25-3.95 (br, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.16-1.14 (m, 6H).

-62-

Beispiel 6**(RS)-S-{4-[(4-Anilino-5-brompyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-S-methyl
-N-(tolylsulfonyl)sulfimid**

5

6a) Herstellung der Zwischenprodukte**Verbindung 6.1****(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-phenyl-amin**

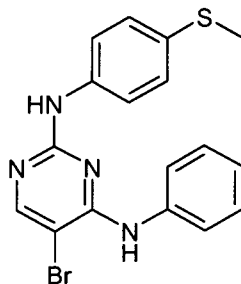
10

Analog zur Verbindung 1.1 wird eine Lösung von 0,3 g (1.32 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin in 5 ml Acetonitril mit 0,13 ml (1.42 mmol) Anilin in Gegenwart von 0,22 ml (1,6 mmol) Triethylamin umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan mit Ethylacetat 0-100%) erhält man 0,289 g (77% der

15 Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 9.26 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.36 (t, 2H), 7.16 (t, 1H).

-63-

Verbindung 6.2

Analog zur Verbindung 2.1 werden 0,286 g (1,0 mmol) (5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-phenyl-amin mit 0,127 g (0,91 mmol) 4-Methylsulfonyl-phenylamin in 3,0 ml Acetonitril in Gegenwart von 0,23 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan sowie 0,29 ml Wasser umgesetzt. Man erhält nach Umkristallisieren aus Ethylacetat 0,248 g (64% der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 9.33 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.59-7.51 (m, 4H), 7.34 (t, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.05 (d, 2H), 2.37 (s, 3H).

6b) Herstellung des Endproduktes

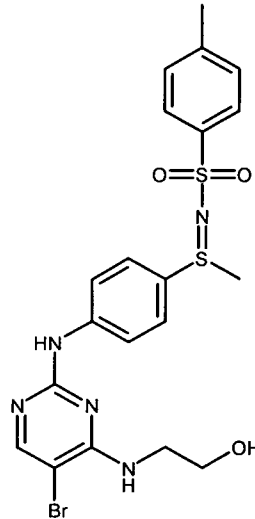
Analog zum Beispiel 1 werden 0,232 g (0,6 mmol) 5-Bromo-N²-(4-methylsulfonylphenyl)-N⁴-phenyl-pyrimidin-2,4-diamin mit 0,186 g (0,66 mmol) Chloramin-T Trihydrat in 5,0 ml Acetonitril umgesetzt (24 Stunden). Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan mit Ethylacetat 0-100%, dann Ethylacetat/Methanol mit Methanol 5-10%) erhält man 0,179 g (54% der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 9.76 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.20-7.17 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

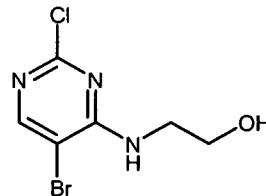
25

Beispiel 7

**(RS)-S-[4-({5-Brom-4-[(2-hydroxyethyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]
-S-methyl-N-(tolylsulfonyl)sulfimid**

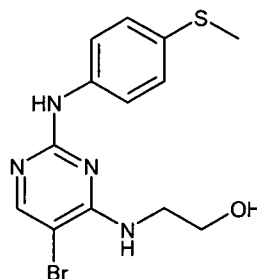


5

7a) Herstellung der Zwischenprodukte**Verbindung 7.1****2-(5-Bromo-2-chloro-pyrimidin-4-ylamino)-ethanol**

- 10 Analog zur Verbindung 1.1 wird eine Lösung von 0,34 g (1,49 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin in 5 ml Acetonitril mit 0,1 ml (1,61 mmol) Ethanolamin in Gegenwart von 0,25 ml (1,81 mmol) Triethylamin umgesetzt. Nach Umkristallisation aus Hexan/Ethylacetat 7/3 erhält man 0,28 g (74% der Theorie) des Produktes.
- 15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 8.20 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 4.77 (t, 1H), 3.52-3.33 (m, 4H).

-65-

Verbindung 7.2**2-[5-Bromo-2-(4-methylsulfanyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-ethanol**

Analog zur Verbindung 2.1 werden 0,28 g (1,11 mmol) 2-(5-Bromo-2-chloro-
 5 pyrimidin-4-ylamino)-ethanol mit 0,14 g (1,01 mmol) 4-Methylsulfanyl-phenylamin in
 4 ml Acetonitril in Gegenwart von 0,25 ml einer 4 molaren Lösung von
 Chlorwasserstoff in Dioxan sowie 0,32 ml Wasser umgesetzt. Man erhält 0,31 g
 (79% der Theorie) des Produktes.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 9.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.15 (d, 2H),
 6.74 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

7b) Herstellung des Endproduktes:

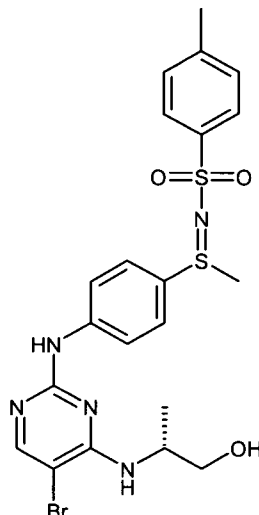
15 Analog zum Beispiel 1 werden 0,28 g (0,79 mmol) 2-[5-Bromo-2-(4-methylsulfanyl-
 phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-ethanol mit 0,244 g (0,87 mmol) Chloramin-T
 Trihydrat in 7.0 ml Acetonitril umgesetzt (24 Stunden). Nach chromatographischer
 Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan mit Ethylacetat 0-100%, dann
 Ethylacetat/Methanol mit Methanol 5-20%) erhält man 0,25 g (61% der Theorie) des
 20 Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 9.67 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.59 (d, 2H),
 7.52 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 4.79 (t, 1H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.48-3.45 (m,
 2H), 2.87 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

25

Beispiel 8

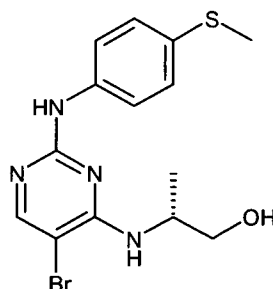
(RS)-S-{4-[(5-Brom-4-[(R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl}-S-methyl-N-(tolylsulfonyl)sulfimid



5 **8a) Herstellung des Zwischenproduktes**

Verbindung 8.1

(R) 2-[5-Bromo-2-(4-methylsulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]propan-1-ol



- 10 Analog zur Verbindung 2.1 werden 0,27 g (1,01 mmol) (R)-2-[(5-Brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)amino]propan-1-ol (vgl. WO2005037800) mit 0,128 g (0,92 mmol) 4-Methylsulfonyl-phenylamin in 4 ml Acetonitril in Gegenwart von 0,23 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan sowie 0,29 ml Wasser umgesetzt. Man erhält 0,25 g (67% der Theorie) des Produktes.

15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 9.21 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.23 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.15 (d, 3H).

-67-

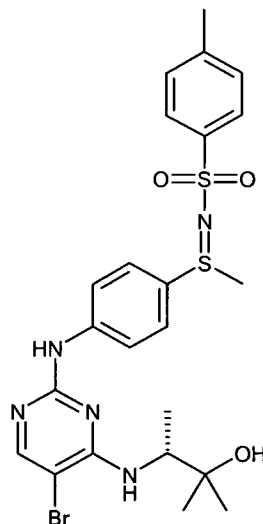
8b) Herstellung des Endproduktes:

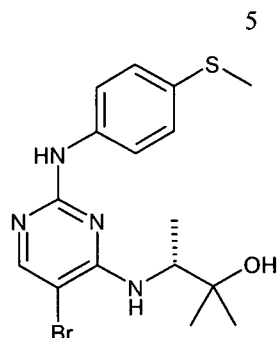
Analog zum Beispiel 1 werden 0,24 g (0,65 mmol) (R) 2-[5-Bromo-2-(4-methylsulfanyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]propan-1-ol mit 0,202 g (0,71
5 mmol) Chloramin-T Trihydrat in 6,0 ml Acetonitril umgesetzt (24 Stunden). Nach chromatographischer Reinigung (Ethylacetat/Methanol mit Methanol 10-25%) erhält man 0,247 g (71% der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 9.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.59 (d, 2H),
10 7.52 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.39 (d, 1H), 4.87 (t, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.17 (d, 3H).

Beispiel 9

(RS)-S-{4-[(5-Brom-4-[(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl]amino}pyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-S-methyl-N-(tolylsulfonyl)sulfimid
15



9a) Herstellung des Zwischenproduktes**Verbindung 9.1****(R)-3-[[5-Brom-2-(4-methylsulfanyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]amino]-2-methylbutan-2-ol**

Analog zur Verbindung 2.1 werden 0,3g (1,02 mmol) (R)-3-[[5-Brom-2-
chlorpyrimidin-4-yl]amino]-2-methylbutan-2-ol (vgl. WO2005037800) mit 0,129 g
(0,93 mmol) 4-Methylsulfanyl-phenylamin in 3 ml Acetonitril in Gegenwart von 0,23
10 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan sowie 0,29 ml Wasser
umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan mit
Ethylacetat 0-100%) erhält man 0,29 g (72% der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 9.22 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.15 (d, 2H),
15 5.95 (d, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.16-1.08 (m, 9H).

9b) Herstellung des Endproduktes

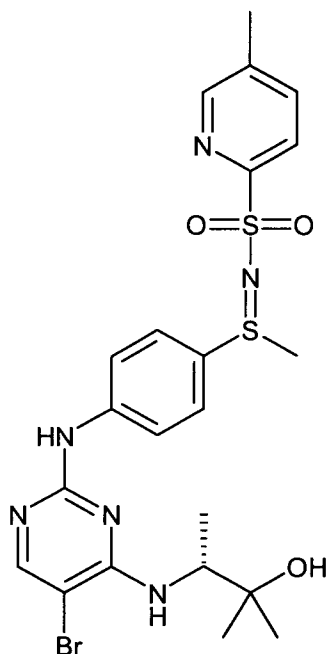
Analog zum Beispiel 1 werden 0,28 g (0.7 mmol) (R)-3-[[5-Brom-2-(4-methylsulfanyl-
20 phenylamino)-pyrimidin-4-yl]amino]-2-methylbutan-2-ol mit 0,218 g (0.78 mmol)
Chloramin-T Trihydrat in 6,0 ml Acetonitril umgesetzt (24 Stunden). Nach
chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan mit Ethylacetat 0-
100%, dann Ethylacetat/Methanol mit Methanol 5-10%) erhält man 0,21 g (53% der
Theorie) des Produktes.

25

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 9.68 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.60 (d, 2H),
7.52 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.07 (d, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 2.87 (s, 3H),
2.27 (s, 3H), 1.16-1.14 (m, 6H), 1.10 (s, 3H).

Beispiel 10

(RS)-S-{4-[(5-Brom-4-[(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl]amino)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl}-S-methyl-N-[(5-methyl-2-pyridyl)sulfonyl]sulfimid



5

10a) Herstellung des Zwischenproduktes

Zwischenprodukt ist Verbindung 9.1

10b) Herstellung des Endproduktes

10

300 mg (0,76 mmol) (R)-3-[[5-Brom-2-(4-methylsulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]]amino]-2-methylbutan-2-ol (Verbindung 9.1), 192 mg (1,12 mmol) 5-Methylpyridin-2-sulfonamid, 265 mg (1,21 mmol) Iodosobenzol und 266 mg (0,76 mmol) Eisen(III)acetylacetonat werden in einen Kolben eingewogen und mit 8 ml Acetonitril versetzt. Der Ansatz wird 62 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 8:2) gereinigt. Man erhält 100 mg (0,18 mmol; Ausbeute: 23%) des Produktes.

20

Alternativ kann das Endprodukt folgendermaßen hergestellt werden:

300 mg (0,76 mmol) (R)-3-[[5-Brom-2-(4-methylsulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]]amino]-2-methylbutan-2-ol (Verbindung 9.1), 260 mg (1,51 mmol) 5-Methyl-

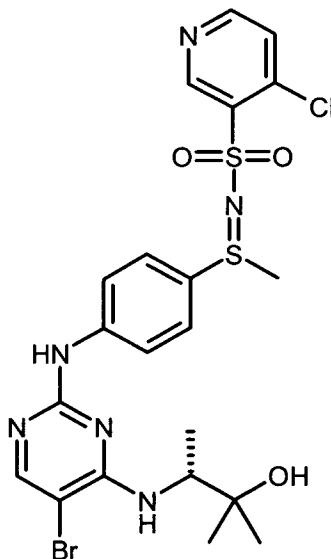
-70-

pyridin-2-sulfonamid, 121 mg (3,00 mmol) Magnesiumoxid, 374 mg (1,16 mmol) Iodbenzol-diacetat und 33 mg (0,08 mmol) Rhodium(II)acetat Dimer werden in einen Kolben eingewogen und mit 10 ml Dichlormethan versetzt. Der Ansatz wird 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend einrotiert. Der verbleibende
5 Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 9:1) gereinigt. Man erhält 42 mg (0,08 mmol; Ausbeute: 10%) des Produktes.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 9.70 (s, 1H), 8.37 (br, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.69 (m, 4H), 6.06 (d, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.12 (m, 9H).
10 MS: 567 (ES+)

Beispiel 11

15 **(RS)-S-{4-[(5-Brom-4-[(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl]amino}pyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-N-[(4-chlor-3-pyridyl)sulfonyl]-S-methylsulfimid**



Herstellung des Endproduktes

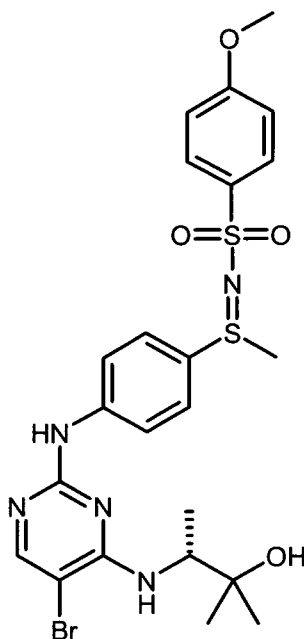
285 mg (0,76 mmol) (R)-3-[[5-Brom-2-(4-methylsulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]amino]-2-methylbutan-2-ol (Verbindung 9.1), 207 mg (1,08 mmol) 4-Chlor-pyridin-3-sulfonamid, 252 mg (1,15 mmol) Iodosobenzol und 253 mg (0,76 mmol) Eisen(III)acetylacetonat werden in einen Kolben eingewogen und mit 8 ml Acetonitril versetzt. Der Ansatz wird 144 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 8:2) gereinigt. Man erhält 38 mg (0,07 mmol; Ausbeute 9 %) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.70 (s, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.12 (m, 9H)

MS: 587 (ES+).

Beispiel 12

(RS)-S-{4-[(5-Brom-4-[(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl]amino}pyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-N-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-S-methylsulfimid



Herstellung des Endproduktes

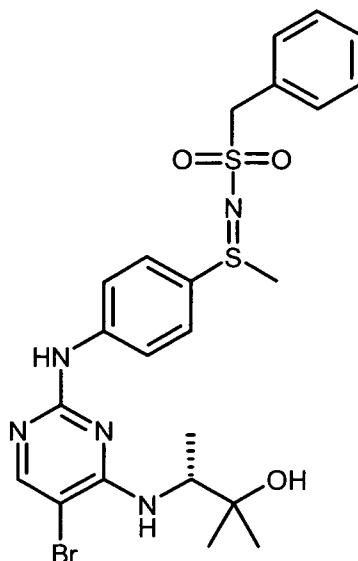
287 mg (0,76 mmol) (R)-3-[[5-Brom-2-(4-methylsulfanyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]]amino]-2-methylbutan-2-ol (Verbindung 9.1), 202 mg (1,08 mmol) 4-Methoxybenzolsulfonamid, 254 mg (1,16 mmol) Iodosobenzol und 255 mg (0,72 mmol) Eisen(III)acetylacetonat werden in einen Kolben eingewogen und mit 8 ml Acetonitril versetzt. Der Ansatz wird 90 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 8:2) gereinigt. Man erhält 23 mg (0,04 mmol; Ausbeute: 6 %) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.69 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.59 (m, 4H), 6.92 (m, 2H), 6.07 (d, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.12 (m, 9H).

MS: 582 (ES+).

Beispiel 13

(RS)-N-(Benzylsulfonyl)-S-{4-[(5-brom-4-[(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl]amino)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl}-S-methylsulfimid



-73-

Herstellung des Endproduktes

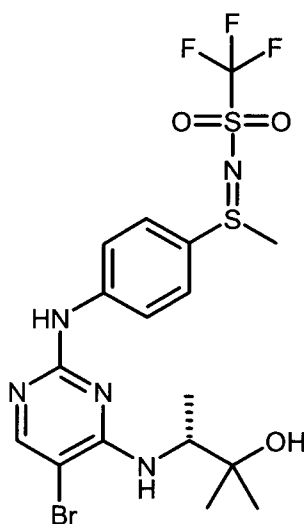
287 mg (0,72 mmol) (R)-3-[[5-Brom-2-(4-methylsulfanyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]]amino]-2-methylbutan-2-ol (Verbindung 9.1), 185 mg (1,08 mmol) Phenylmethansulfonamid, 254 mg (1,16 mmol) Iodosobenzol und 255 mg (0,72 mmol) Eisen(III)acetylacetonat werden in einen Kolben eingewogen und mit 8 ml Acetonitril versetzt. Der Ansatz wird 142 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 8:2) gereinigt. Man erhält 54 mg (0,10 mmol; Ausbeute: 13 %) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.69 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.26 (m, 5H), 6.07 (d, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.12 (m, 9H).

MS: 566 (ES+).

Beispiel 14

(RS)-S-{4-[[5-Brom-4-[[[(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl]amino]pyrimidin-2-yl]amino]phenyl]-S-methyl-N-[(trifluormethyl)sulfonyl]sulfimid



Herstellung des Endproduktes

294 mg (0,74 mmol) (R)-3-[[5-Brom-2-(4-methylsulfanyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]]amino]-2-methylbutan-2-ol (Verbindung 9.1), 165 mg (1,11 mmol)

- 5 Trifluormethylsulfonamid, 260 mg (1,18 mmol) Iodosobenzol und 261 mg (0,74 mmol) Eisen(III)acetylacetonat werden in einen Kolben eingewogen und mit 8 ml Acetonitril versetzt. Der Ansatz wird 142 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 8:2) gereinigt. Man erhält 12 mg (0,02 mmol; Ausbeute:
- 10 3%) des Produktes.

Alternativ kann das Endprodukt folgendermaßen hergestellt werden:

200 mg (0,50 mmol) (R)-3-[[5-Brom-2-(4-methylsulfanyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]]amino]-2-methylbutan-2-ol (Verbindung 9.1) und 150 mg (1,01 mmol)

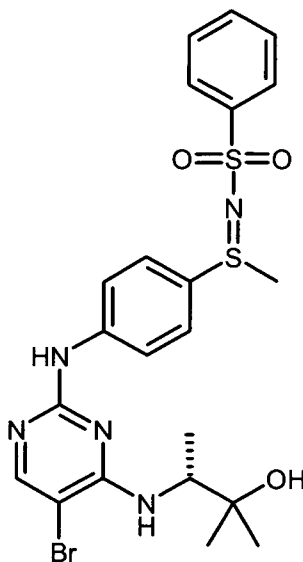
- 15 Trifluormethylsulfonamid werden mit 7,2 ml Dichlormethan versetzt. Der Ansatz wird mit 101 mg (2,52 mmol) Magnesiumoxid, 22 mg (0,05 mmol) Rhodium(II)acetat Dimer und 324 mg (1,01 mmol) Iodbenzol-diacetat versetzt. Der Ansatz wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird zunächst chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 9:1) gereinigt.
- 20 Man erhält 28 mg (0,05 mmol; Ausbeute: 10%) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.81 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 6.09 (d, 1H), 4.62 (br, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.12 (m, 9H).
MS: 544 (ES+).

-75-

Beispiel 15

(RS)-S-{4-[(5-Brom-4-[[*(R)*]-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl]amino}pyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-S-methyl-N-(phenylsulfonyl)sulfimid



5

Herstellung des Endproduktes

294 mg (0,74 mmol) (*R*)-3-[[5-Brom-2-(4-methylsulfanyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]amino]-2-methylbutan-2-ol (Verbindung 9.1), 174 mg (1,08 mmol)

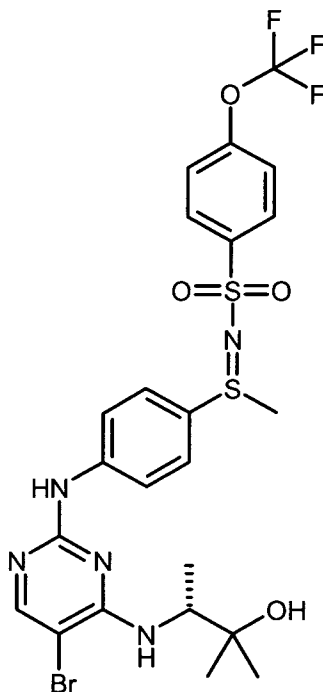
- 10 Phenylsulfonamid, 260 mg (1,18 mmol) Iodosobenzol und 261 mg (0,74 mmol) Eisen(III)acetylacetonat werden in einen Kolben eingewogen und mit 8 ml Acetonitril versetzt. Der Ansatz wird 91 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 8:2) gereinigt. Man erhält 64 mg (0,12 mmol; Ausbeute: 16%) des
- 15 Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.68 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.61 (m, 4H), 7.41 (m, 3H), 6.06 (d, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.11 (m, 9H).
MS: 552 (ES+).

20

-76-

Beispiel 16 (RS)-S-{4-[(5-Brom-4-[(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl]amino}pyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-S-methyl-N-{[4-(trifluormethoxy)phenyl]sulfonyl}sulfimid



5

Herstellung des Endproduktes

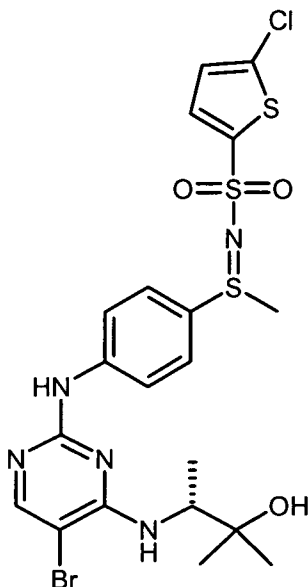
246 mg (0,62 mmol) (R)-3-[[5-Brom-2-(4-methylsulfanyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]amino]-2-methylbutan-2-ol (Verbindung 9.1), 224 mg (0,93 mmol) 4-Trifluormethoxy-benzolsulfonamid, 217 mg (1,00 mmol) Iodosobenzol und 218 mg (0,62 mmol) Eisen(III)acetylacetonat werden in einen Kolben eingewogen und mit 7 ml Acetonitril versetzt. Der Ansatz wird 91 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 8:2) gereinigt. Man erhält 27 mg (0,12 mmol; Ausbeute: 7%) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 6.11 (d, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.07 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.11 (m, 9H).
MS: 636 (ES+).

20

Beispiel 17

(RS)-S-{4-[(5-Brom-4-[(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl]amino)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl}-N-[(5-chlor-2-thienyl)sulfonyl]-S-methylsulfimid



5

Herstellung des Endproduktes

246 mg (0,62 mmol) (R)-3-[[5-Brom-2-(4-methylsulfanyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]]amino]-2-methylbutan-2-ol (Verbindung 9.1), 184 mg (0,93 mmol) 5-Chlor-
 10 thiophen-2-sulfonamid, 218 mg (1,00 mmol) Iodosobenzol und 218 mg (0,62 mmol) Eisen(III)acetylacetonat werden in einen Kolben eingewogen und mit 7 ml Acetonitril versetzt. Der Ansatz wird 91 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 8:2) gereinigt. Man erhält 6 mg (0,01 mmol; Ausbeute: 2%) des Produktes.

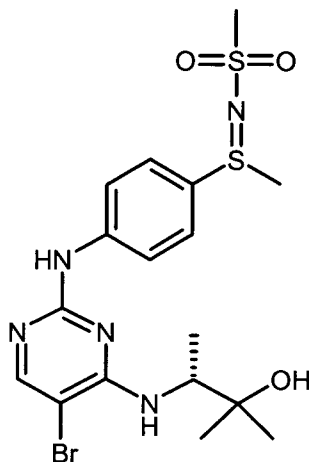
15

¹H-NMR (DMSO): 9.73 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.11 (m, 9H).

MS: 592 (ES+).

20

-78-

Beispiel 18**(RS)-S-{4-[(5-Brom-4-[(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl]amino}pyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-N-mesyl-S-methylsulfimid**

5

Herstellung des Endproduktes

287 mg (0,72 mmol) (R)-3-[[5-Brom-2-(4-methylsulfanyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]amino]-2-methylbutan-2-ol (Verbindung 9.1), 103 mg (1,08 mmol)

10 Methylsulfonamid, 254 mg (1,16 mmol) Iodosobenzol und 255 mg (0,72 mmol) Eisen(III)acetylacetonat werden in einen Kolben eingewogen und mit 8 ml Acetonitril versetzt. Der Ansatz wird 88 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 8:2) gereinigt. Man erhält 12 mg (0,03 mmol; Ausbeute: 3%) des Produktes.

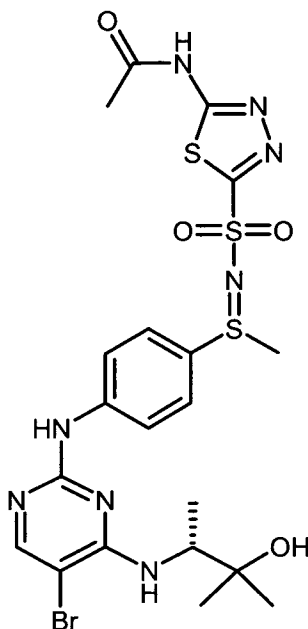
15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.70 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 6.07 (d, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.11 (m, 9H).
MS: 490 (ES+).

20

Beispiel 19

(RS)-N-[[5-(Acetylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]sulfonyl]-S-{4-[(5-brom-4-[(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl]amino)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl}-S-methylsulfimid



5

Herstellung des Endproduktes

250 mg (0,63 mmol) (R)-3-[[5-Brom-2-(4-methylsulfanyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]amino]-2-methylbutan-2-ol (Verbindung 9.1), 210 mg (0,94 mmol) N-(5-Sulfamoyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-acetamid, 221 mg (1,01 mmol) Iodosobenzol und 222 mg (0,63 mmol) Eisen(III)acetylacetonat werden in einen Kolben eingewogen und mit 6 ml Acetonitril versetzt. Der Ansatz wird 96 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 8:2) gereinigt. Man erhält 9 mg (0,02 mmol; Ausbeute: 2%) des Produktes.

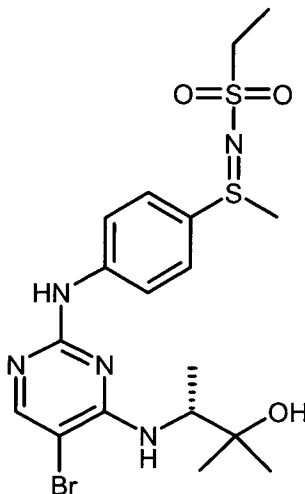
15

¹H-NMR (DMSO): 12.84 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 6.17 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.11 (m, 9H).

20

Beispiel 20

(RS)-S-{4-[(5-Brom-4-[(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl]amino}pyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-N-(ethylsulfonyl)-S-methylsulfimid



5

Herstellung des Endproduktes

250 mg (0,63 mmol) (R)-3-[(5-Brom-2-(4-methylsulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl)]amino]-2-methylbutan-2-ol (Verbindung 9.1), 103 mg (0,94 mmol)

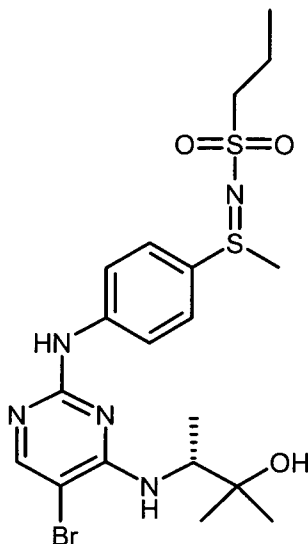
- 10 Ethylsulfonamid, 221 mg (1,01 mmol) Iodosobenzol und 222 mg (0,63 mmol) Eisen(III)acetylacetonat werden in einen Kolben eingewogen und mit 6 ml Acetonitril versetzt. Der Ansatz wird 130 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 8:2) gereinigt. Man erhält 24 mg (0,05 mmol; Ausbeute:
- 15 8%) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.74 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 6.13 (d, 1H), 4.85 (br, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.82 (q, 2H), 1.11 (m, 12H).

20

Beispiel 21

(RS)-S-{4-[(5-Brom-4-[[R]-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl]amino]pyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-S-methyl-N-(propylsulfonyl)sulfimid



5

Herstellung des Endproduktes

250 mg (0,63 mmol) (R)-3-[[5-Brom-2-(4-methylsulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]amino]-2-methylbutan-2-ol (Verbindung 9.1), 116 mg (0,94 mmol) 1-

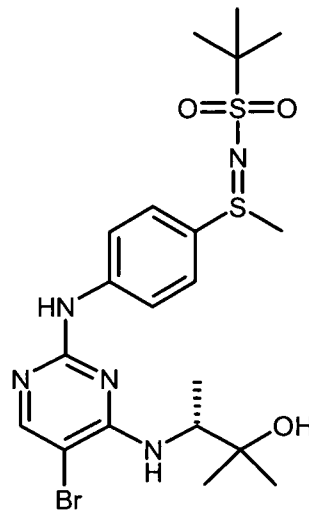
- 10 Propylsulfonamid, 221 mg (1,01 mmol) Iodosobenzol und 222 mg (0,63 mmol) Eisen(III)acetylacetonat werden in einen Kolben eingewogen und mit 6 ml Acetonitril versetzt. Der Ansatz wird 250 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 8:2) gereinigt. Man erhält 55 mg (0,11 mmol; Ausbeute:
- 15 17%) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.85 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 6.27 (d, 1H), 4.04 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.11 (m, 9H), 0.85 (tr, 3H).

20

Beispiel 22

(RS)-S-{4-[(5-Brom-4-[(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl]amino)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl}-N-(tert-butylsulfonyl)-S-methylsulfimid



5

Herstellung des Endproduktes

250 mg (0,63 mmol) (R)-3-[(5-Brom-2-(4-methylsulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl)]amino-2-methylbutan-2-ol (Verbindung 9.1), 129 mg (0,94 mmol) tert.

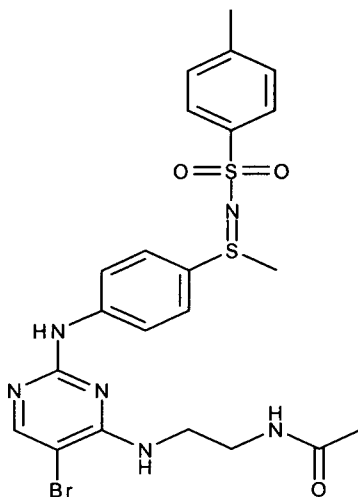
- 10 Butylsulfonamid, 221 mg (1,01 mmol) Iodosobenzol und 222 mg (0,63 mmol) Eisen(III)acetylacetonat werden in einen Kolben eingewogen und mit 6 ml Acetonitril versetzt. Der Ansatz wird 250 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 8:2) gereinigt. Man erhält 15 mg (0,03 mmol; Ausbeute:
- 15 4%) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.74 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 6.11 (d, 1H), 4.04 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.11 (m, 18H).

20

Verfahrensvariante 2 (Beispiele 23 bis 34)**Beispiel 23**

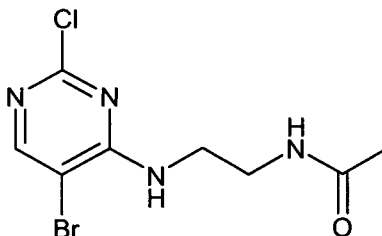
(RS)-S-{4-[(4-{[2-(Acetylamino)ethyl]amino}-5-brompyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-S-methyl-N-(tolylsulfonyl)sulfimid



5

23a) Herstellung der Zwischenprodukte**Verbindung 23.1**

N-[2-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-acetamid

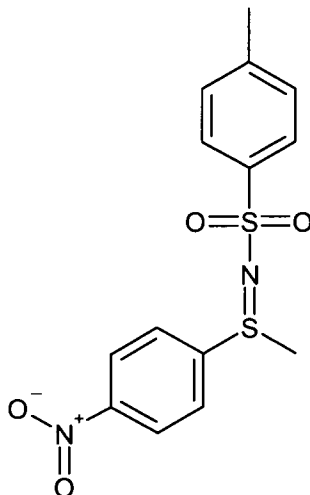


10

Eine Lösung von 300 mg (1,32 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin in 4,2 ml Acetonitril wird bei Raumtemperatur mit 0,14 ml (1,42 mmol) N-(2-Amino-ethyl)-acetamid und 0,22 ml (1,60 mmol) Triethylamin versetzt. Der Ansatz wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Essigester verdünnt. Man wäscht mit gesättigter NaCl-Lösung, 10%iger Zitronensäure-Lösung und gesättigter NaHCO₃-Lösung. Die organische Phase wird getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 294 mg (1,00 mmol; Ausbeute: 75 %) des Produktes.

20

¹H-NMR (DMSO): 8.21 (s, 1H), 7.98 (tr, 1H), 7.74 (tr, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.76 (s, 3H).

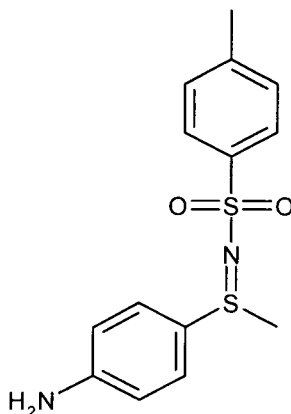
Verbindung 23.2**(RS)-S-Methyl-S-(4-nitrophenyl)-N-tosylsulfimid**

5

5,0 g (29,6 mmol) 1-Methylsulfanyl-4-nitro-benzol in 120 ml Acetonitril werden bei Raumtemperatur mit 10,0 g (35,3 mmol) Chloramin-T Trihydrat (Aldrich) versetzt. Der Ansatz wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit

10 Essigester nachgewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 2,2 g (6,5 mmol; Ausbeute: 22 %) des Produktes.

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.39 (m, 2H), 8.03 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
MS: 338 (EI).

Verbindung 23.3**(RS)-S-(4-Aminophenyl)-S-methyl-N-tosylsulfimid**

Eine Lösung von 500 mg (1,48 mmol) (RS)-S-Methyl-S-(4-nitrophenyl)-N-tosylsulfimid in 60 ml Ethanol wird mit 500 mg Raney Nickel (50%, wasserfeucht) versetzt und bei Raumtemperatur 2 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme beträgt 110 ml. Der Ansatz wird 5
filtriert und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 9:1) gereinigt. Man erhält 124 mg (0,40 mmol; Ausbeute: 10
27 %) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 7.49 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.57 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
MS: 309 (ES).

15

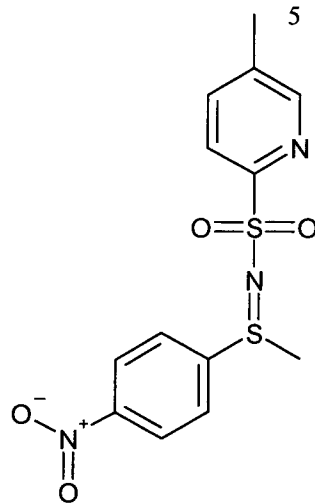
23b) Herstellung des Endproduktes

Ein Ansatz von 65 mg (0,22 mmol) N-[2-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-acetamid und 62 mg (0,20 mmol) (RS)-S-(4-Aminophenyl)-S-methyl-N-tosylsulfimid 20
in 3 ml Isopropanol wird mit 0,005 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und 18 Stunden bei 70°C gerührt. Der Ansatz wird mit weiteren 0,005 ml der 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und weitere 72 Stunden bei 70°C gerührt. Der Ansatz wird einrotiert und der erhaltene Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 8:2) gereinigt. Man erhält 28 mg 25
(0,05 mmol; Ausbeute: 25 %) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.64 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.58 (d, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.22 (d, 6H).
MS: 522 (ES+).

30

-86-

Beispiele 24 bis 32**a) Herstellung von Zwischenprodukten****Verbindung 24.1****(RS)-S-Methyl-S-(4-nitrophenyl)-N-[(5-methyl-2-pyridyl)sulfonyl]sulfimid**

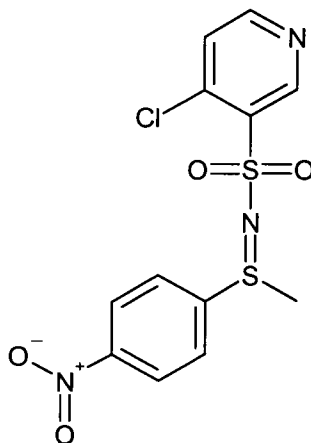
Zu einer Suspension von 300 mg (1,77 mmol) 1-Methylsulfanyl-4-nitro-benzol, 610 mg (3,55 mmol) 5-Methyl-2-pyridinsulfonamid, 285 mg (7,10 mmol) Magnesiumoxid
10 und 78 mg (0,18 mmol) Rhodium(II)acetat Dimer in 12 ml Dichlormethan wird bei
Raumtemperatur 879 mg (2,73 mmol) Jodosobenzoldiacetat gegeben. Der Ansatz
wird 24 h gerührt und anschließend eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird
chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 95:5) gereinigt. Man erhält 326 mg
(0,96 mmol; Ausbeute: 54 %) des Produktes.

15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.41 (m, 2H), 8.31 (m, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
MS: 340 (ES+).

20

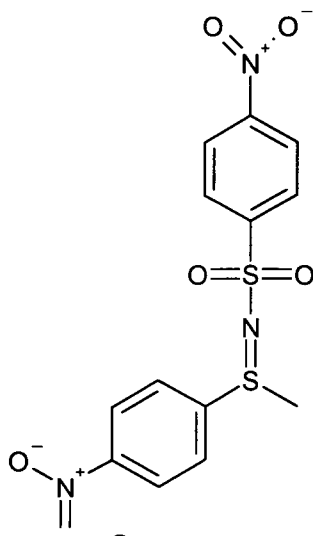
-87-

Verbindung 24.2**(RS)-S-Methyl-S-(4-nitrophenyl)-N-[(4-chlor-3-pyridyl)sulfonyl]sulfimid**

- 5 Zu einer Suspension von 300 mg (1,77 mmol) 1-Methylsulfanyl-4-nitro-benzol, 683 mg (3,55 mmol) 5-Chlor-3-pyridinsulfonamid, 285 mg (7,10 mmol) Magnesiumoxid und 78 mg (0,18 mmol) Rhodium(II)acetat Dimer in 12 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur 879 mg (2,73 mmol) Jodosobenzoldiacetat gegeben. Der Ansatz wird 24 h gerührt und anschließend eingengt. Der erhaltene Rückstand wird
- 10 chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 95:5) gereinigt. Man erhält 294 mg (0,82 mmol; Ausbeute 46 %) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 8.94 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.11 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 3.12 (s, 3H).

15 MS: 360 (ES+).

Verbindung 24.3**(RS)-S-Methyl-S-(4-nitrophenyl)-N-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]sulfimid**

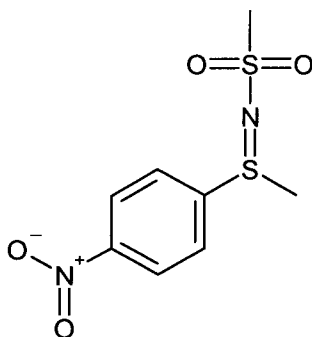
20

Zu einer Suspension von 300 mg (1,77 mmol) 1-Methylsulfanyl-4-nitro-benzol, 716 mg (3,55 mmol) 4-Nitrobenzolsulfonamid, 285 mg (7,10 mmol) Magnesiumoxid und 78 mg (0,18 mmol) Rhodium(II)acetat Dimer in 12 ml Dichlormethan wird bei
5 Raumtemperatur 879 mg (2,73 mmol) Jodosobenzoldiacetat gegeben. Der Ansatz wird 24 h gerührt und anschließend eingengt. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 95:5) gereinigt. Man erhält 484 mg (1,31 mmol; Ausbeute: 74 %) des Produktes.

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.37 (m, 2H), 8.25 (m, 2H), 8.06 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 3.09 (s, 3H).
MS: 370 (ES+).

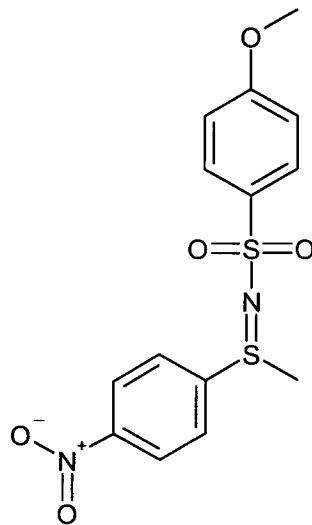
Verbindung 24.4

15 **(RS)-S-(4-nitrophenyl)-S-methyl-N-mesylylsulfimid**



Zu einer Suspension von 300 mg (1,77 mmol) 1-Methylsulfanyl-4-nitro-benzol, 337 mg (3,55 mmol) Methansulfonamid, 285 mg (7,10 mmol) Magnesiumoxid und 78 mg (0,18 mmol) Rhodium(II)acetat Dimer in 12 ml Dichlormethan wird bei
20 Raumtemperatur 879 mg (2,73 mmol) Jodosobenzoldiacetat gegeben. Der Ansatz wird 24 h gerührt und anschließend eingengt. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 95:5) gereinigt. Man erhält 133 mg
25 (0,51 mmol; Ausbeute: 29 %) des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.43 (m, 2H), 8.14 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.86 (s, 3H).
MS: 263 (ES+).

Verbindung 24.5**(RS)-S-Methyl-S-(4-nitrophenyl)-N-[(4-methoxy-phenyl)sulfonyl]sulfimid**

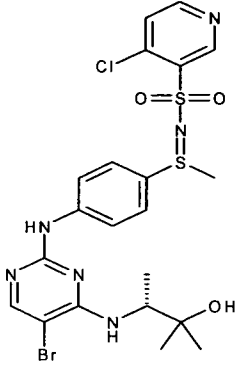
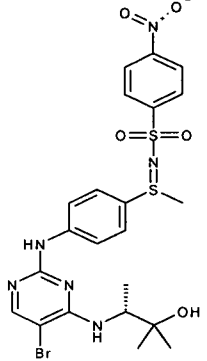
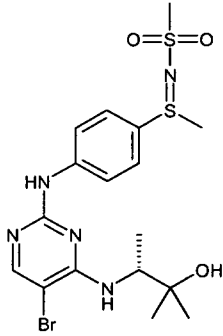
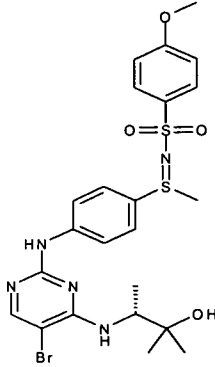
- 5 Zu einer Suspension von 300 mg (1,77 mmol) 1-Methylsulfanyl-4-nitro-benzol, 663 mg (3,55 mmol) 4-Methoxy-benzolsulfonamid, 285 mg (7,10 mmol) Magnesiumoxid und 78 mg (0,18 mmol) Rhodium(II)acetat Dimer in 12 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur 879 mg (2,73 mmol) Jodosobenzoldiacetat gegeben. Der Ansatz wird 24 h gerührt und anschließend eingengt. Der erhaltene Rückstand wird
- 10 chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 95:5) gereinigt. Man erhält 119 mg (0,34 mmol; Ausbeute: 19 %) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 8.36 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

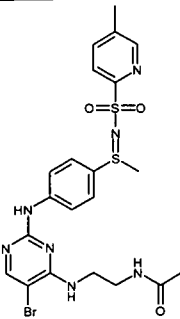
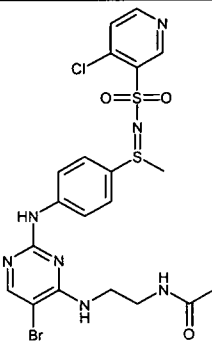
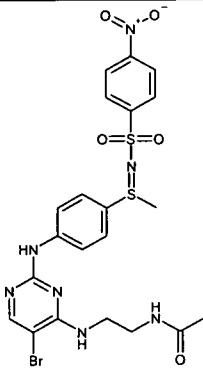
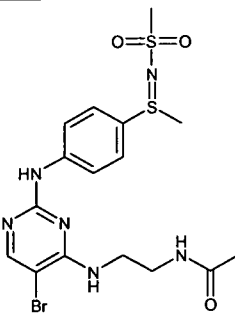
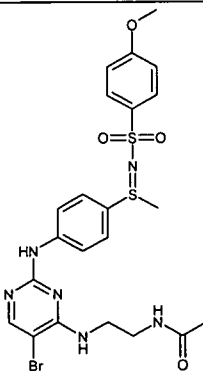
15 MS: 355 (ES+).

b) Herstellung der Endprodukte

- 20 Analog zu Beispiel 23 können aus den Zwischenprodukten 24.1 -24.5 beispielsweise folgende Endprodukte hergestellt werden:

Beispiel	Struktur
24 (identisch zu Beispiel 11)	
25	
26	
27 (identisch zu Beispiel 12)	

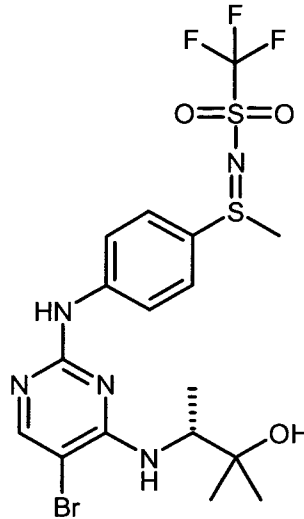
-91-

28	 <chem>CC(=O)NCCCNC1=CN=C(NC2=CC=C(S(=O)(=O)N3C=CC=C3C)C=C2)N=C1Br</chem>
29	 <chem>CC(=O)NCCCNC1=CN=C(NC2=CC=C(S(=O)(=O)N3C=CC(Cl)=C3)C=C2)N=C1Br</chem>
30	 <chem>CC(=O)NCCCNC1=CN=C(NC2=CC=C(S(=O)(=O)N3C=CC(=O)N3)C=C2)N=C1Br</chem>
31	 <chem>CC(=O)NCCCNC1=CN=C(NC2=CC=C(S(=O)(=O)N3C=CC=C3)C=C2)N=C1Br</chem>
32	 <chem>CC(=O)NCCCNC1=CN=C(NC2=CC=C(S(=O)(=O)N3C=CC(OC)=C3)C=C2)N=C1Br</chem>

Beispiel 33 (identisch zu Beispiel 14)

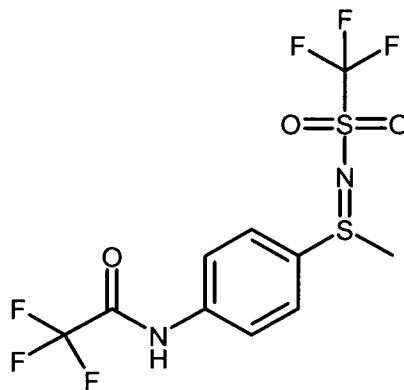
(RS)-S-{4-[(5-Brom-4-[(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl]amino}pyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-S-methyl-N-[(trifluormethyl)sulfonyl]sulfimid

5

**33a) Herstellung der Zwischenprodukte**

Verbindung 33.1 (RS)-S-Methyl-S-{4-[(trifluoracetyl)amino]phenyl}-N-[(trifluormethyl)sulfonyl]sulfimid

10



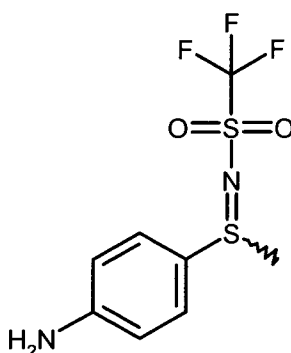
2,44 g (10,4 mmol) 2,2,2-Trifluor-N-(4-methylsulfanyl-phenyl)-acetamid und 2,80 g
 15 (18,8 mmol) Trifluormethylsulfonamid werden mit 145 ml Dichlormethan versetzt. Der
 Ansatz wird mit 2,09 g (51,9 mmol) Magnesiumoxid, 460 mg (1,04 mmol)
 Rhodium(II)acetat Dimer und 6,68 g (20,75 mmol) Iodbenzol-diacetat versetzt. Der
 Ansatz wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert und der

-93-

Filterkuchen mit Dichlormethan gewaschen. Beim Einengen des Filtrates fallen Kristalle aus, die abgesaugt und mit wenig Dichlormethan gewaschen werden. Nach dem Trocknen erhält man 3,60 g (9,42 mmol; Ausbeute: 91%) des Produktes.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 11.65 (br, 1H), 7.93 (m, 4H), 3.21 (s, 3H).

**Verbindung 33.2 (RS)-S-(4-Aminophenyl)-S-methyl-N-
[(trifluormethyl)sulfonyl]sulfimid**



10

Eine Lösung von 1000 mg (2,62 mmol) (RS)-S-Methyl-S-{4-
[(trifluoracetyl)amino]phenyl}-N-[(trifluormethyl)sulfonyl]sulfimid in 25 ml Methanol
wird mit 361 mg (2,62 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 23 Stunden bei
15 Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit weiteren 360 mg (2,62 mmol)
Kaliumcarbonat und rührt weitere 22 Stunden bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird
mit Wasser verdünnt und gegen Essigester extrahiert (zweimal). Die vereinten
organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über einem
Whatman Filter filtriert und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird
20 chromatographisch (Hexan / Essigester 1:4) gereinigt. Man erhält 193 mg (0,67
mmol; Ausbeute: 26%) des Produktes.

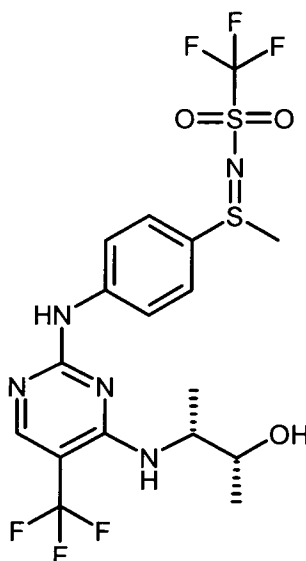
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7.52 (m, 2H), 6.66 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 3.08 (s, 3H).

33b) Herstellung des Endproduktes

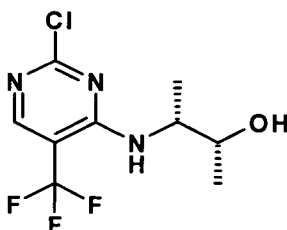
50 mg (0,17 mmol) (RS)-S-(4-Aminophenyl)-S-methyl-N-
 [(trifluormethyl)sulfonyl]sulfimid und 51 mg (0,17 mmol) (R)-3-[(5-Brom-2-
 chlorpyrimidin-4-yl)amino]-2-methylbutan-2-ol (vgl. WO2005037800) werden in 2 ml
 5 1-Butanol 74 Stunden bei 90°C gerührt und anschließend einrotiert. Der
 verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 8:2)
 gereinigt. Man erhält 6 mg (0,01 mmol; Ausbeute: 6%) des Produktes.

Beispiel 34

10 **(RS)-S-(4-{[4-[[[(1R,2R)-2-Hydroxy-1-methylpropyl]amino]-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-S-methyl-N-[(trifluormethyl)sulfonyl]sulfimid**



15

34a) Herstellung der Zwischenprodukte**Verbindung 34.1****(2R,3R)-3-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-butan-2-ol**

-95-

3,78 g (17,4 mmol) 2,4-Dichloro-5-trifluormethyl-pyrimidin und 2,19 g (17,4 mmol) (2R,3R)-3-Amino-butan-2-ol Hydrochlorid werden in 70 ml Acetonitril bei 0°C tropfenweise mit 4,8 ml (34,8 mmol) Triethylamin versetzt. Der Ansatz wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 48 Stunden gerührt. Der Ansatz wird in 5 halbkonzentrierte NaCl Lösung gegeben und mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingengt. Der erhaltene Rückstand wird per HPLC gereinigt. Man erhält 1,45 g (5,4 mmol; 31% Ausbeute) des Produktes.

Säule: XBridge C18 5μ
10 Länge x ID: 100x30 mm
Eluenten: A:H₂O B:Acetonitril
Puffer: A / 0,1% TFA
Gradient: 60%A+40%B(2')_40->70%B(10')->99%B(0,5')
Fluss: 40,0 ml/min
15 Detektion: DAD (210-500 nm) TAC ; MS-ESI+ (125-800 m/z) TIC
Temperatur: Raumtemperatur
RT in min: 5,0-6,0

34b) Herstellung des Endproduktes

20 50 mg (0,19 mmol) (2R,3R)-3-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-butan-2-ol und 53 mg (0,94 mmol) (RS)-S-(4-Aminophenyl)-S-methyl-N-[(trifluormethyl)sulfonyl]sulfimid werden in 2 ml 1-Butanol 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird einrotiert und der verbleibende Rückstand chromatographisch (Dichlormethan / Ethanol 95:5) gereinigt. Man erhält 25 40 mg (0,19 mmol; Ausbeute: 42%) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 10.20 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 6.14 (d, 1H), 5.11 (br, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.09 (d, 3H).

30 MS: 520 (ES+)

Assay 1

Aurora-C Kinase Assay

Rekombinantes Aurora-C Protein wurde in transient-transfizierten HEK293 Zellen exprimiert und anschließend gereinigt. Als Kinase-Substrat wurde das biotinylierte Peptid mit der Aminosäuresequenz biotin-FMRLRRLSTKYRT verwendet, das bei der
5 Fa. Jerini AG in Berlin gekauft wurde.

Aurora-C [5 nM im Testansatz, Testvolumen 5 µl] wurde für 90 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie 10 Messpunkten innerhalb des Bereiches 0,001 - 20 µM in Doppelwerten) in

10 Assaypuffer [25 mM HEPES pH7,4, 0.5 mM MnCl₂, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 2,0 mM Dithiothreitol, 0.05% Bovines Serumalbumin (BSA), 0.01% Triton X-100, 3 µM Adenosintrisphosphat (ATP), 0,67 nCi/µl gamma-³³P-ATP, 2,0 µM Substratpeptid biotin-FMRLRRLSTKYRT, 1,0% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 12.5 µl einer EDTA/Detektions-Lösung [16 mM EDTA, 40 mM
15 ATP, 0.08% Triton X-100, 4 mg/ml PVT-Streptavidin-SPA-Beads (Fa. Amersham)] gestoppt. Nach 10 Minuten Inkubation wurden die SPA-Beads durch 10 minütige Zentrifugation bei 1000 x G pelletiert. Die Messung erfolgte in einem Topcount Szintillationsmessgerät der Firma PerkinElmer.

Die Messdaten wurden normalisiert auf 0% Inhibition (Enzymreaktion ohne Inhibitor)
20 und 100% Inhibition (Enzymreaktion in Gegenwart von 0.1 µM Staurosporin (Fa. Sigma)). Die Bestimmung der IC50 Werte erfolgte mittels eines 4-Parameter Fits unter Benutzung firmeneigener Software.

Assay 2

25 CDK1/CycB Kinase Assay

Rekombinante CDK1- und CycB-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Sf9), wurden von ProQinase GmbH, Freiburg, gekauft. Das als Kinase-Substrat verwendet Histon IIS ist über die Fa. Sigma käuflich zu erwerben.

30 CDK1/CycB (200 ng/Messpunkt) wurde für 10 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des Bereiches 0,01 - 100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH8,0, 10 mM MgCl₂, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM ATP, 10 µg/Messpunkt Histon

-97-

IIS, 0,2 µCi/Messpunkt ³³P-gamma ATP, 0,05% NP40, 1,25% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von EDTA-Lösung (250 mM, pH8,0, 15 µl/Messpunkt) gestoppt.

Von jedem Reaktionsansatz wurden 15 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac) aufgetragen, und nicht-eingebautes ³³P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit Szintillator-Streifen (MeltiLex™ A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem ³³P (Substratphosphorylierung) wurde durch Szintillationsmessung in einem Gamma-Strahlungsmessgerät (Wallac) bestimmt.

Assay 3

CDK2/CycE Kinase Assay

Rekombinante CDK2- und CycE-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Sf9), wurden von ProQinase GmbH, Freiburg, gekauft. Histon IIS, das als Kinase-Substrat verwendet wurde, wurde bei der Fa. Sigma gekauft.

CDK2/CycE (50 ng/Messpunkt) wurde für 10 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des Bereiches 0,01 - 100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH8,0, 10 mM MgCl₂, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM ATP, 10 µg/Messpunkt Histon IIS, 0,2 µCi/Messpunkt ³³P-gamma ATP, 0,05% NP40, 1,25% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von EDTA-Lösung (250 mM, pH8,0, 15 µl/Messpunkt) gestoppt.

Von jedem Reaktionsansatz wurden 15 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac) aufgetragen, und nicht-eingebautes ³³P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt.

Nach dem Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit Szintillator-Streifen (MeltiLex™ A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem ³³P (Substratphosphorylierung) wurde durch Szintillationsmessung in einem Gamma-Strahlungsmessgerät (Wallac) bestimmt.

Assay 4

KDR Kinase Assay

Rekombinantes KDR Protein wurde in E. coli exprimiert und anschließend gereinigt. Als Kinase-Substrat wurde das biotinyliertes Peptid mit der Aminosäuresequenz biotin-DFGLARDMYDKEYYSVG verwendet, das bei der Fa. Biosynthan gekauft wurde.

KDR [Testvolumen 5 µl] wurde für 45 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie 10 Messpunkten innerhalb des Bereiches 0,001 - 20 µM in Doppelwerten) in Assaypuffer [50 mM HEPES pH7,0, 25,0 mM MgCl₂, 1,0 mM MgCl₂, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,001% NP40, 10 µM ATP, 0,03 µM Substratpeptid biotin- poly GluTyr, 1,0% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5 µl einer EDTA/Detektions-Lösung [50 mM HEPES pH7,5, 125 mM EDTA, 0.2% BSA, 0,1 µM Streptavidin-XLent (Fa. CisBio), 2 nM PT66-Eu (Fa. PerkinElmer)] gestoppt. Die Messung der Fluoreszenzemission bei 620 nm und 665 nm nach Anregung mit Licht der Wellenlänge 350 nm erfolgte in einem Rubystar HTRF-Messgerät der Firma BMG Labsystems.

Die Messdaten (Ratio aus Emission 665 geteilt durch Emission 620 multipliziert mit 10000) wurden normalisiert auf 0% Inhibition (Enzymreaktion ohne Inhibitor) und 100% Inhibition (alle Assaykomponenten außer Enzym). Die Bestimmung der IC50 Werte erfolgte mittels eines 4-Parameter Fits unter Benutzung firmeneigener Software.

Assay 5

MCF7 Proliferationsassay

Kultivierte humane MCF7 Brusttumorzellen (ATCC HTB-22) wurden in einer Dichte von 5000 Zellen/Meßpunkt in einer 96-well Multititerplatte in 200 µl Wachstumsmediums (RPMI1640, 10% Fötales Kälberserum, 2 mU/mL Insulin, 0,1 nM Östradiol) ausplattiert. Nach 24 Stunden wurden die Zellen einer Platte (Nullpunkt-Platte) mit Kristallviolett gefärbt (s.u.), während das Medium der anderen Platten durch frisches Kulturmedium (200 µl), dem die Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen (0 µM, sowie im Bereich 0,1 - 30 µM; die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid betrug 0,5%) zugesetzt waren,

ersetzt. Die Zellen wurden für 4 Tage in Anwesenheit der Testsubstanzen inkubiert. Die Zellproliferation wurde durch Färbung der Zellen mit Kristallviolett bestimmt: Die Zellen wurden durch Zugabe von 20 µl/Meßpunkt einer 11%igen Glutaraldehyd-Lösung 15 min bei Raumtemperatur fixiert. Nach dreimaligem Waschen der fixierten
5 Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Die Zellen wurden durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 0,1%igen Kristallviolett-Lösung (pH durch Zugabe von Essigsäure auf pH3 eingestellt) gefärbt. Nach dreimaligem Waschen der gefärbten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Der Farbstoff wurde durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 10%igen
10 Essigsäure-Lösung gelöst, und die Extinktion wurde photometrisch bei einer Wellenlänge von 595 nm bestimmt. Die prozentuale Änderung des Zellwachstums wurde durch Normalisierung der Meßwerte auf die Extinktionwerte der Nullpunktplatte (=0%) und die Extinktion der unbehandelten (0 µM) Zellen (=100%) berechnet. Die Bestimmung der IC50 Werte erfolgte mittels eines 4-Parameter Fits
15 unter Benutzung firmeneigener Software

Beispiel 35

Die Verbindungen der Beispiele 1 bis 9 und 11-23 wurden in den verschiedenen Kinase-Assays hinsichtlich ihrer inhibitorischen Wirkung getestet (Tab. 1)

Tab.1

Bsp.	Aurora C IC50 [nM]	CDK1/CycB IC50 [nM]	CDK2/CycE IC50 [nM]	KDR (VEGFR2) IC50 [nM]
1	240	>1000	900	37
2		>1000	>1000	200
3	90	>1000	1000	13
4		>1000	>1000	170
5	4600	>1000	>1000	760
6		>1000	>1000	120
7	680	>1000	>1000	43
8	360	620	99	22
9	360	150	28	36
11	370	90	14	44
12	480	160	39	38
13	660	140	28	15
14	990	120	39	70
15	570	110	21	37
16	1800	260	72	150
17	nd	nd	nd	nd
18	400	50	6	35
19	1100	98	25	320
20	250	31	10	35
21	390	36	12	49
22	390	46	22	44
23	36	990	1000	35

5

Aus der strukturellen Klasse der Sulimid-substituierten Aminopyrimidine lassen sich sowohl selektive, als auch Multi-target Kinaseinhibitoren herstellen. Bsp. 7 stellt einen selektiven Inhibitor der VEGF-R2 Tyrosinkinase dar, während Bsp. 8 neben VEGF-R2 auch Aurora C kinase inhibiert, Bsp. 3 die VEGF-R2 und Aurora C inhibiert, und Bsp. 11 neben VEGF-R2 an den Serin/Threonin Kinasen Aurora C und CDK2 aktiv ist. Bsp. 9 zeigt Inhibition der VEGF-R2 und der CDK2 Kinase.

10

Beispiel 36

Einige Verbindungen der Beispiele wurden im MCF7 Proliferationsassay hinsichtlich ihrer antiproliferativen Wirkung getestet (Tab. 2). Die getesteten Verbindungen zeigten eine potente Inhibition der Proliferation von MCF7 humanen

- 5 Brusttumorzellen bei mikromolarer und sub-mikromolarer Konzentration.

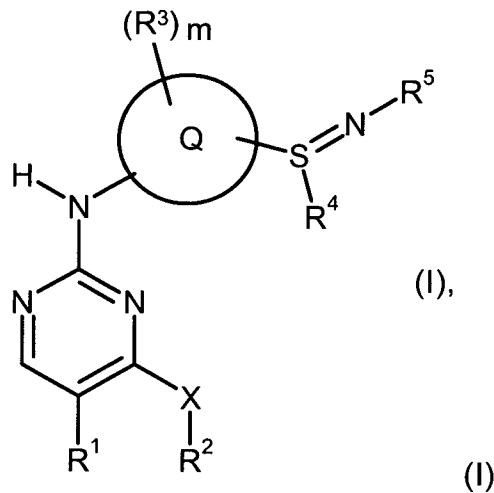
Hervorragende antiproliferative Aktivität zeigten insbesondere die Beispiele Nr. 9, 10, 13, 14, 15, 16, und 17.

Tab.2

Bsp.	MCF7 IC50 [μ M]
1	2,2
2	-
3	0,34
4	-
5	-
6	-
7	-
8	0,9
9	<0,1
11	<0,1
12	0,2
13	0,11
14	0,11
15	0,11
16	0,17
17	-
18	0,17
19	1,8
20	0,35
21	0,31
22	0,33
23	2,2

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I,



in der

5 R¹

für

(i) Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, -NR⁸R⁹,
-NR⁷-C(O)-R¹², -NR⁷-C(O)-OR¹², -NR⁷-C(O)-NR⁸R⁹,
-NR⁷-SO₂-R¹², -CF₃ oder -OCF₃, oder

10

(ii) einen gegebenenfalls mit Hydroxy, -NR⁸R⁹, -NR⁷-C(O)-R¹²,
-NR⁷-C(O)-OR¹², -NR⁷-C(O)-NR⁸R⁹, -NR⁷-SO₂-R¹², Cyano,
Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, -CF₃ und/oder -OCF₃ ein- oder
mehrfach, gleich oder verschieden substituierten C₁-C₆-Alkyl-,
C₂-C₆-Alkenyl-, C₁-C₆-Alkoxy- oder C₂-C₆-Alkinylrest, oder

15

(iii) einen gegebenenfalls mit Hydroxy, -NR⁸R⁹, -NR⁷-C(O)-R¹²,
-NR⁷-C(O)-OR¹², -NR⁷-C(O)-NR⁸R⁹, -NR⁷-SO₂-R¹², Cyano,
Halogen, -CF₃, C₁-C₆-Alkoxy, -OCF₃ und/oder C₁-C₆-Alkyl ein-
oder mehrfach, gleich oder verschieden substituierten Phenyl-
oder monocyclischen Heteroarylring steht,

R²

für

20

(i) Wasserstoff oder

(ii) einen C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkinylrest,
einen C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Naphthylring, einen
Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen mono- oder
bicyclischen Heteroarylring steht,

jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert mit

- a) Halogen, Hydroxy, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$,
 $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7-\text{SO}_2-\text{R}^{12}$, Cyano,
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})-\text{R}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2-\text{R}^{12}$,
 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^8)\text{R}^{12}$, $-(\text{N})\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$,
 $-\text{N}[(\text{CO})-(\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl})]_2$ und/oder
- b) C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkinyl,
 C_3-C_8 -Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Heterocyclyl mit 3 bis 8
Ringatomen und/oder einem monocyclischen oder
bicyclischen Heteroaryl, jeweils gegebenenfalls selbst ein-
oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen,
Hydroxy, einem C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, $-\text{NR}^8\text{R}^9$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CF}_3$ oder $-\text{OCF}_3$ substituiert,

5

10

15 R^3

für

- (i) Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$,
 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{12}$,
 $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7-\text{SO}_2-\text{R}^{12}$, und/oder
- (ii) einen gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkoxy,
 $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ oder $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden substituierten C_1-C_6 -Alkyl- und/oder C_1-C_6 -
Alkoxyrest, und/oder
- (iii) einen gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkoxy,
 $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$ und/oder C_1-C_6 -Alkyl ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden substituierten C_3-C_7 -Cycloalkylring

25

steht,

m

für 0-4 steht,

 R^4

für einen C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinylrest, einen C_3-C_7 -
Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclylring mit 3 bis 8
Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht, jeweils
gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, Cyano, Halogen, $-\text{CF}_3$,
 C_1-C_6 -Alkoxy, $-\text{OCF}_3$ und/oder C_1-C_6 -Alkyl ein- oder mehrfach, gleich
oder verschieden substituiert,

30

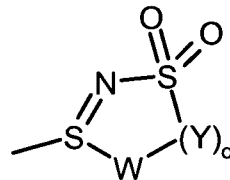
-104-

oder
 R³ und R⁴ gemeinsam einen an Q annelierten 5 bis 7-gliedrigen Ring bilden,
 der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit
 Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen oder -NR⁸R⁹
 5 substituiert ist und gegebenenfalls zusätzlich zur Doppelbindung aus
 Q eine weitere Doppelbindung enthält, wenn der Ring 5-gliedrig ist

R⁵ für
 -SO₂-(CH₂)_n-R¹² mit n gleich 0 oder 1,
 -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)NR⁸R⁹, -C(S)OR¹², -C(S)NR⁸R⁹ oder
 10 -R¹² steht,

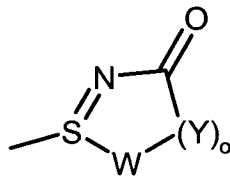
oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam einen 5 bis 7-gliedrigen Ring der Formel



15

oder



bilden,

in denen

W und Y jeweils unabhängig voneinander für eine gegebenenfalls

20

ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-
 Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder -NR⁸R⁹ substituierte

-CH₂-Gruppe stehen, wobei

der C₁-C₆-Alkyl- und/oder C₁-C₆-Alkoxy substituent gegebenenfalls
 selbst ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,

25

C₁-C₆-Alkoxy oder -NR⁸R⁹ substituiert ist und/oder gegebenenfalls
 zusätzlich zur Imid-Doppelbindung 1 oder 2 weitere

Doppelbindungen enthält

und

-105-

in denen

o 1-3 bedeutet

X für –O–, –S– oder –NR¹⁵– steht,

wobei,

5 R¹⁵ für

(i) Wasserstoff oder

(ii) einen C₁-C₆-Alkylrest, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring, oder

10 (iii) –C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, –C(O)-Phenyl, oder –C(O)-Benzyl steht, und (ii) und (iii) gegebenenfalls mit Hydroxy, –NR¹⁰R¹¹, Cyano, Halogen, –CF₃, C₁-C₆-Alkoxy und/oder –OCF₃ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sind,

15 oder

wenn X für –NR¹⁵– steht, alternativ

X, R¹⁵ und R² gemeinsam einen 3 bis 8 gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom ein oder mehrere weitere Heteroatome enthält, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, –C(O)R¹², –SO₂R¹², Halogen oder der Gruppe –NR⁸R⁹ substituiert ist, gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen enthält und/oder gegebenenfalls durch eine oder mehrere –C(O)-Gruppen unterbrochen ist,

20

25 Q für einen Phenyl-, Naphthyl- oder einen monocyclischen oder bicyclischen Heteroarylring steht,

R⁶

für

- (i) Wasserstoff oder Hydroxy, oder
- (ii) einen C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl-, C₃-C₆-Alkynyl- oder C₁-C₆-Alkoxyrest, einen C₃-C₇-Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, -NR⁸R⁹, Cyano, Halogen, -CF₃, C₁-C₆-Alkoxy und/oder -OCF₃ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,

5

R⁷für Wasserstoff oder einen C₁-C₆-Alkylrest steht,R⁸ und R⁹

unabhängig voneinander für

- (i) Wasserstoff und/oder
- (ii) einen C₁-C₆-Alkylrest, C₂-C₆-Alkenyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- und/oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen und/oder einen monocyclischen Heteroarylring, gegebenenfalls mit Hydroxy, -NR¹⁰R¹¹, Cyano, Halogen, -CF₃, C₁-C₆-Alkoxy und/oder -OCF₃ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sind,

15

20

R⁸ und R⁹

oder

gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom 1 oder 2 weitere Heteroatome enthält und der mit Hydroxy, -NR¹⁰R¹¹, Cyano, Halogen, -CF₃, C₁-C₆-Alkoxy und/oder -OCF₃ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,

25

R¹⁰ und R¹¹

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen C₁-C₆-Alkylrest stehen, der gegebenenfalls mit Hydroxy, Cyano, Halogen, -CF₃, C₁-C₆-Alkoxy und/oder -OCF₃ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist.

R^{12} , R^{13} , R^{14} unabhängig voneinander für $-CF_3$
 oder
 für einen C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl- und/oder C_2 - C_6 -Alkylrest,
 einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit
 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht,
 die gegebenenfalls jeweils selbst mit Hydroxy, Nitro, $-NR^8R^9$,
 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ -Alkyl, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -
 Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
 substituiert sind,

R^{16} für
 (i) Wasserstoff oder
 (ii) einen C_1 - C_6 -Alkyl-, C_3 - C_6 -Alkenyl-, C_3 - C_6 -Alkylrest, einen
 C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3
 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring
 steht, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$,
 Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1-C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder
 mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,

sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1,
 in der

R^1 für Halogen, $-CF_3$, $-OCF_3$, C_1-C_4 -Alkyl oder Nitro steht,

R^2 für einen C_1 - C_{10} -Alkyl-, C_2 - C_{10} -Alkenyl- oder C_2 - C_{10} -Alkylrest, einen
 C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Phenyl- oder einen mono- oder bicyclischen
 Heteroarylring oder einen Heterocyclring mit 3 bis 7 Ringatomen
 steht,

jeweils gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden
 substituiert mit Hydroxy, $-NR^8R^9$, $-NR^7-C(O)-R^{12}$ und/oder einem
 C_1-C_4 -Alkylrest, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach
 substituiert ist mit Hydroxy

-108-

R³ für

(i) Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, -CF₃, -OCF₃, , -NR⁸R⁹,
 -NR⁷-C(O)-R¹², -NR⁷-C(O)-OR¹², -NR⁷-C(O)-NR⁸R⁹,
 -NR⁷-SO₂-R¹², und/oder

5

(ii) einen gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy,
 -CF₃, -OCF₃ oder -NR⁸R⁹ ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden substituierten C₁-C₃-Alkyl- und/oder C₁-C₃-
 Alkoxyrest steht,

m für 0 oder 1 steht,

10

R⁴

für einen C₁-C₅-Alkylrest, einen C₃-C₆-Cycloalkyl- oder einen
 Phenylring steht,

jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, -NR⁸R⁹, Cyano, Halogen,
 -CF₃, C₁-C₆-Alkoxy, -OCF₃ und/oder C₁-C₆-Alkyl ein- oder mehrfach,
 gleich oder verschieden substituiert

15

oder

R³ und R⁴ gemeinsam einen an Q annelierten 5-gliedrigen Ring bilden, der
 gegebenenfalls zusätzlich zur Doppelbindung aus Q eine weitere
 Doppelbindung enthält,

R⁵ für -SO₂-(CH₂)_n-R¹² mit n gleich 0 oder 1 steht,

20

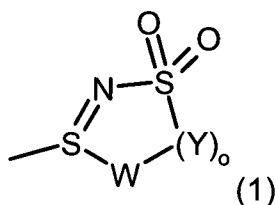
wobei R¹² für CF₃

oder für einen C₁-C₄-Alkylrest, einen C₃-C₆-Cycloalkyl- oder
 Phenylring oder einen Heterocyclring mit 3 bis 6 Ringatomen oder
 einen monocyclischen Heteroarylring steht,

25

gegebenenfalls jeweils selbst mit Hydroxy, Nitro, -NR⁸R⁹, Cyano,
 Halogen, -CF₃, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und/oder -OCF₃ ein- oder
 mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam einen 5-gliedrigen Ring der Formel (1) bilden,

30

in der W und Y jeweils für eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe stehen und in der o 1 bedeutet.

X für $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ oder $-\text{NR}^{15}-$ steht,

wobei,

5 R^{15} für

(i) Wasserstoff oder

(ii) einen C_1 - C_6 -Alkylrest, C_3 - C_8 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring, oder

10 (iii) $-\text{C}(\text{O})$ - $(\text{C}_1$ - $\text{C}_6)$ -Alkyl, $-\text{C}(\text{O})$ -Phenyl, oder $-\text{C}(\text{O})$ -Benzyl steht, und (ii) und (iii) gegebenenfalls mit Hydroxy, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, Cyano, Halogen, $-\text{CF}_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-\text{OCF}_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sind,

oder

15 wenn X für $-\text{NR}^{15}-$ steht, alternativ

X, R^{15} und R^2 gemeinsam einen 3 bis 8 gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom ein oder mehrere weitere Heteroatome enthält, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
20 verschieden mit Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, Halogen oder der Gruppe $-\text{NR}^8\text{R}^9$ substituiert ist, gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen enthält und/oder
25 gegebenenfalls durch eine oder mehrere $-\text{C}(\text{O})$ -Gruppen unterbrochen ist,

Q für einen Phenyl-, Naphthyl- oder einen monocyclischen oder bicyclischen Heteroarylring steht,

R^6 für einen C_2 - C_5 -Alkyl-, C_4 - C_6 -Alkenyl-, C_4 - C_6 -Alkynyl- oder C_2 - C_5 -Alkoxyrest, einen C_4 - C_6 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen

30 Heterocyclring mit 3 bis 5 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht,

jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1-C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert

R^7 für Wasserstoff oder einen C_1-C_6 -Alkylrest steht,

5 R^8 und R^9 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff und/oder einen C_1-C_4 -Alkylrest, C_3-C_6 -Cycloalkyl- und/oder Phenylring und/oder einen monocyclischen Heteroarylring, jeweils gegebenenfalls mit Hydroxy, $-NR^{10}R^{11}$ oder C_1-C_6 -Alkoxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert, 10 oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom 1 weiteres Heteroatom enthält und der mit Hydroxy ein- oder mehrfach substituiert sein kann,

15 R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen C_1-C_6 -Alkylrest stehen, der gegebenenfalls mit Hydroxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist.

R^{12} für CF_3 oder

20 für einen C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl- oder C_2-C_6 -Alkynylrest, einen C_3-C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, Halogen, Nitro, $-NR^8R^9$, C_1-C_6 -Alkyl, und/oder C_1-C_6 -Alkoxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,

25 R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander für einen C_1-C_6 -Alkylrest stehen, und

R^{16} für einen C_1-C_6 -Alkylrest, einen C_3-C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht,

sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2,
in der
Q für einen Phenylring steht,
5 sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3,
in der
10 R^1 für Brom oder CF_3 steht,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4,
in der
15 R^2 für einen C_1 - C_6 -Alkylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring steht,
jeweils gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert
mit Hydroxy und/oder $-NH-C(O)-C_1-C_6$ -Alkyl,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
- 20 6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5,
in der
 X für $-NR^{15}-$ steht, wobei R^{15} für Wasserstoff steht, .
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
- 25 7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6,
in der
 R^3 für Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, $-CF_3$, Methyl oder Methoxy
steht,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
- 30 8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7,
in der m für 0 steht,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8,
in der
 R^4 für einen C_1 - C_4 -Alkylrest oder einen C_3 - C_5 -Cycloalkylring steht,
5 jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$ oder Halogen ein- oder
mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
10. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9,
10 in der
 R^5 für $-SO_2R^{12}$ steht,
wobei
 R^{12} für einen C_1 - C_6 -Alkylrest, einen Phenyl- oder einen monocyclischen
Heteroarylring steht, gegebenenfalls jeweils selbst mit Nitro, Halogen
15 und/oder C_1 - C_6 -Alkyl ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
substituiert,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
11. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9,
20 in der
 R^5 für $-SO_2-(CH_2)_n-R^{12}$ mit n gleich 0 oder 1 steht,
wobei
 R^{12} für $-CF_3$
25 oder für einen C_1 - C_6 -Alkylrest, einen Phenyl- oder einen
monocyclischen Heteroarylring steht,
die gegebenenfalls jeweils selbst mit Nitro, $-NH-C(O)-C_1-C_6$ -Alkyl,
Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder
mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sind,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11,
in der
 R^6 für einen C_1 - C_6 -Alkyl-, einen C_1 - C_6 -Alkoxyrest oder einen C_3 - C_7 -
Cycloalkylring steht, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$ und /
5 oder C_1 - C_6 -Alkoxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
13. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12,
in der
10 R^7 für Wasserstoff oder einen C_1 - C_6 -Alkylrest steht,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
14. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13,
in der
15 R^8 und R^9 Wasserstoff und/oder einen C_1 - C_6 -Alkylrest, einen C_3 - C_6 -Cycloalkyl-
und/oder Phenylring, und/oder einen monocyclischen Heteroarylring,
oder
 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen Ring
bilden, der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom 1 weiteres Heteroatom
20 enthält,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
15. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14,
in der
25 R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder eine Methylgruppe
stehen,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.

16. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15,
in der
 R^{12} für einen C_1 - C_6 -Alkylrest', einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylring
steht,
5 jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, Halogen, Nitro oder C_1 - C_6 -Alkyl ein-
oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
17. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16,
10 in der
 R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander für einen C_1 - C_6 -Alkylrest stehen,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
18. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17,
15 in der
 R^{16} für einen C_1 - C_6 -Alkylrest steht
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
- 19 Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I) des Anspruches 1,
20 in der
 R^1 für Wasserstoff, Halogen oder $-CF_3$ steht,
 R^2 für einen C_1 - C_{10} -Alkyrest-, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring
steht, jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden substituiert mit Hydroxy oder $-NH-C(O)-C_1-C_6$ -Alkyl
25 m für 0 steht,
 R^4 für einen C_1 - C_6 -Alkylrest steht,
 R^5 für $-SO_2-(CH_2)_n-R^{12}$ mit n gleich 0 oder 1 steht,
X für $-NH-$ steht,
Q für einen Phenylring steht,
30 R^{12} für $-CF_3$
oder
für einen C_1 - C_6 -Alkylrest, einen Phenyl- oder einen monocyclischen
Heteroarylring steht, die gegebenenfalls jeweils selbst mit Nitro,

-115-

Halogen, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{NH-C(O)-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$
und/oder $-\text{OCF}_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
substituiert sind,

sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.

5

20. Verbindungen gemäß Formel (I) des Anspruches 1,

in der

R^1 für Wasserstoff oder Halogen steht,

R^2 für einen $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkylrest}$, einen $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl-}$ oder Phenylring

10

steht, jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden substituiert mit Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylrest}$ oder
 $-\text{NR}^7\text{-C(O)-R}^{12}$,

m für 0 steht,

R^4 für einen $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylrest}$ steht,

15

R^5 für $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ steht,

X für $-\text{NR}^{15}-$ steht, wobei R^{15} für Wasserstoff steht.

Q für einen Phenylring steht,

R^{12} für einen $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylrest}$, einen Phenyl- oder einen monocyclischen
Heteroarylring steht,

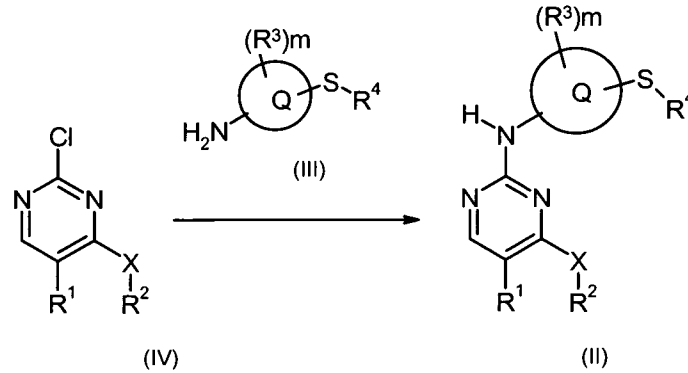
20

jeweils gegebenenfalls selbst mit Nitro, Halogen oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ein-
oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,

sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.

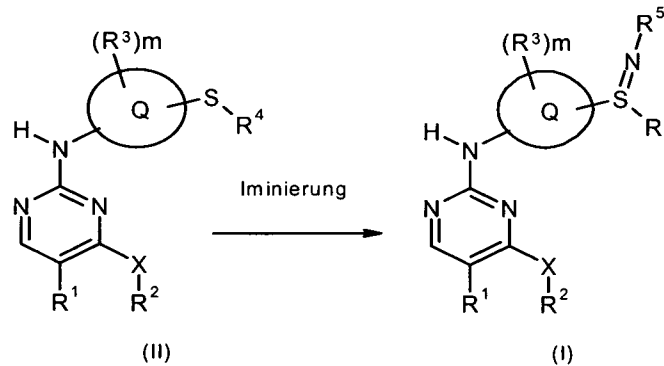
21. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20 umfassend die Schritte

- a) Umsetzung von 2-Chlor-pyrimidine der Formel (IV) mit Nucleophilen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (II)



5

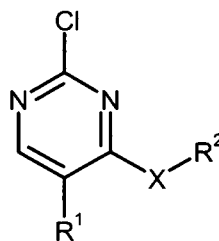
- b) Iminierung der Thioether der Formel (II) unter Erhalt von Verbindungen der Formel (I)



10

wobei Q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X und m die in der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 20 angegebenen Bedeutungen haben.

22. Intermediate der Formel (IV) :

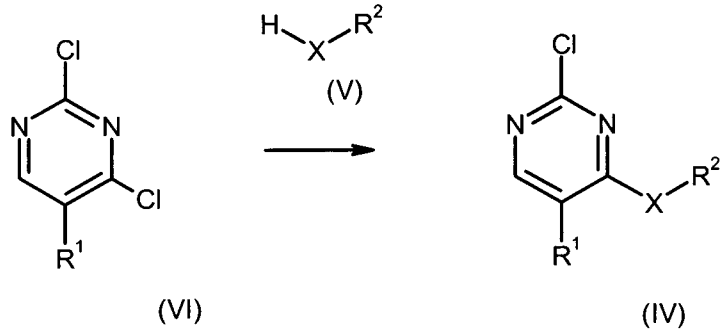


(IV)

15

wobei R¹, R² und X die in der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 20 angegebenen Bedeutungen haben.

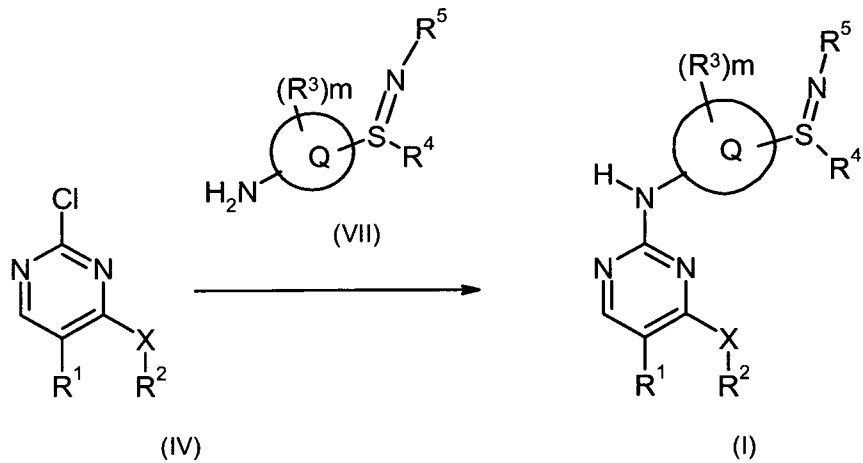
23. Verfahren zur Herstellung von Intermediaten der Formel (IV) durch Umsetzung von 2,4-Dichlor-pyrimidine der Formel (VI) mit Nucleophilen der Formel (V),



5

wobei R¹, R² und X die in der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 20 angegebenen Bedeutungen haben.

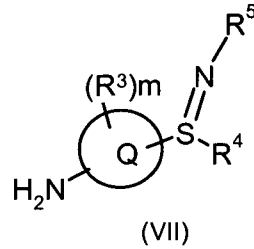
10 24. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20 durch Umsetzung von 2-Chlor-pyrimidinen der Formel (IV) mit Nucleophilen der Formel (VII),



15

wobei Q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X und m die in der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 20 angegebenen Bedeutungen haben.

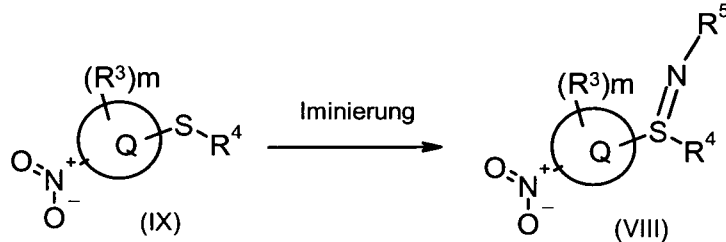
25. Intermediate der Formel (VII) :



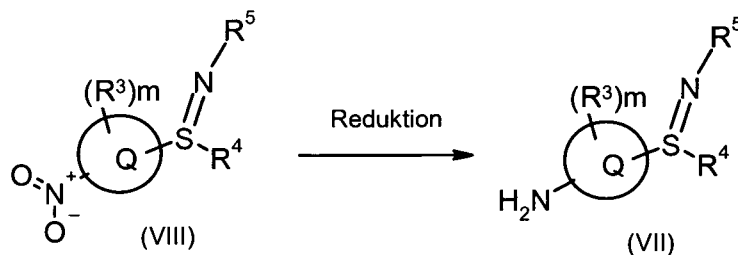
5 wobei Q, R³, R⁴ und R⁵ die in der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 20 angegebenen Bedeutungen haben.

26. Verfahren zur Herstellung von Intermediaten der Formel (VII) umfassend die Schritte

10 a) Iminierung eines Thioether der Formel (IX) unter Erhalt von Sulfiniden der Formel (VIII)



15 b) Reduktion der Nitro-Gruppe unter Erhalt der Intermediate der Formel (VII)



wobei Q, R³, R⁴ und R⁵ die in der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 20 angegebenen Bedeutungen haben.

-119-

27. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20 zur Verwendung als Arzneimittel.

5 28. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Krebs

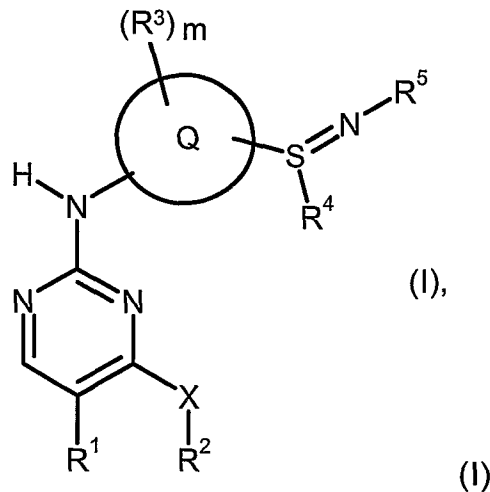
29. Pharmazeutische Formulierung enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20.

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE

beim Internationalen Büro eingegangen am 8 November 2007 (08.11.2007)

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I,



in der

5 R¹

für

(i) Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, $-NR^8R^9$,
 $-NR^7-C(O)-R^{12}$, $-NR^7-C(O)-OR^{12}$, $-NR^7-C(O)-NR^8R^9$,
 $-NR^7-SO_2-R^{12}$, $-CF_3$ oder $-OCF_3$, oder

10

(ii) einen gegebenenfalls mit Hydroxy, $-NR^8R^9$, $-NR^7-C(O)-R^{12}$,
 $-NR^7-C(O)-OR^{12}$, $-NR^7-C(O)-NR^8R^9$, $-NR^7-SO_2-R^{12}$, Cyano,
Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, $-CF_3$ und/oder $-OCF_3$ ein- oder
mehrfach, gleich oder verschieden substituierten C₁-C₆-Alkyl-,
C₂-C₆-Alkenyl-, C₁-C₆-Alkoxy- oder C₂-C₆-Alkynylrest, oder

15

(iii) einen gegebenenfalls mit Hydroxy, $-NR^8R^9$, $-NR^7-C(O)-R^{12}$,
 $-NR^7-C(O)-OR^{12}$, $-NR^7-C(O)-NR^8R^9$, $-NR^7-SO_2-R^{12}$, Cyano,
Halogen, $-CF_3$, C₁-C₆-Alkoxy, $-OCF_3$ und/oder C₁-C₆-Alkyl ein-
oder mehrfach, gleich oder verschieden substituierten Phenyl-
oder monocyclischen Heteroarylring steht,

R²

für

20

(i) Wasserstoff oder

(ii) einen C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkynylrest,
einen C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Naphthylring, einen
Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen mono- oder
bicyclischen Heteroarylring steht,

jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert mit

- a) Halogen, Hydroxy, $-NR^8R^9$, $-NR^7-C(O)-R^{12}$,
 $-NR^7-C(O)-OR^{12}$, $-NR^7-C(O)-NR^8R^9$, $-NR^7-SO_2-R^{12}$, Cyano,
 $-C(O)R^6$, $-O(CO)-R^{12}$, $-SO_2NR^8R^9$, $-SO_2-R^{12}$,
 $-S(O)(NR^8)R^{12}$, $-(N)S(O)R^{13}R^{14}$, $-CF_3$, $-OCF_3$,
 $-N[(CO)-(C_1-C_6\text{-Alkyl})]_2$ und/oder
- b) C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl,
 C_3-C_8 -Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Heterocyclyl mit 3 bis 8
Ringatomen und/oder einem monocyclischen oder
bicyclischen Heteroaryl, jeweils gegebenenfalls selbst ein-
oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen,
Hydroxy, einem C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, $-NR^8R^9$,
 $-C(O)OR^{16}$, $-SO_2NR^8R^9$, $-CF_3$ oder $-OCF_3$ substituiert,

15 R^3

für

- (i) Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-C(O)NR^8R^9$,
 $-C(S)NR^8R^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^7-C(O)-R^{12}$, $-NR^7-C(O)-OR^{12}$,
 $-NR^7-C(O)-NR^8R^9$, $-NR^7-SO_2-R^{12}$, und/oder
- (ii) einen gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkoxy,
 $-CF_3$, $-OCF_3$ oder $-NR^8R^9$ ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden substituierten C_1-C_6 -Alkyl- und/oder C_1-C_6 -
Alkoxyrest, und/oder
- (iii) einen gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkoxy,
 $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^8R^9$ und/oder C_1-C_6 -Alkyl ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden substituierten C_3-C_7 -Cycloalkylring
steht,

25

m

für 0-4 steht,

R^4

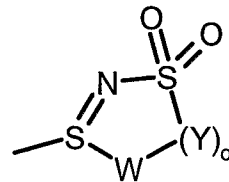
für einen C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkynylrest, einen C_3-C_7 -
Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclylring mit 3 bis 8
Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht, jeweils
gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$, Cyano, Halogen, $-CF_3$,
 C_1-C_6 -Alkoxy, $-OCF_3$ und/oder C_1-C_6 -Alkyl ein- oder mehrfach, gleich
oder verschieden substituiert,

30

oder
 R³ und R⁴ gemeinsam einen an Q annelierten 5 bis 7-gliedrigen Ring bilden,
 der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit
 Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen oder -NR⁸R⁹
 5 substituiert ist und gegebenenfalls zusätzlich zur Doppelbindung aus
 Q eine weitere Doppelbindung enthält, wenn der Ring 5-gliedrig ist
 für
 R⁵
 -SO₂-(CH₂)_n-R¹² mit n gleich 0 oder 1,
 -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)NR⁸R⁹, -C(S)OR¹², -C(S)NR⁸R⁹ oder
 10 -R¹² steht,

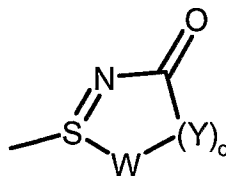
oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam einen 5 bis 7-gliedrigen Ring der Formel



15

oder



bilden,

in denen

W und Y jeweils unabhängig voneinander für eine gegebenenfalls
 20 ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-
 Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder -NR⁸R⁹ substituierte
 -CH₂-Gruppe stehen, wobei
 der C₁-C₆-Alkyl- und/oder C₁-C₆-Alkoxy substituent gegebenenfalls
 selbst ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,
 25 C₁-C₆-Alkoxy oder -NR⁸R⁹ substituiert ist und/oder gegebenenfalls
 zusätzlich zur Imid-Doppelbindung 1 oder 2 weitere
 Doppelbindungen enthält
 und

- in denen
- o 1-3 bedeutet
- X für $-O-$, $-S-$ oder $-NR^{15}-$ steht,
- wobei,
- 5 R^{15} für
- (i) Wasserstoff oder
- (ii) einen C_1-C_6 -Alkylrest, C_3-C_8 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring, oder
- 10 (iii) $-C(O)-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $-C(O)$ -Phenyl, oder $-C(O)$ -Benzyl steht, und (ii) und (iii) gegebenenfalls mit Hydroxy, $-NR^{10}R^{11}$, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1-C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sind,
- 15 oder
- wenn X für $-NR^{15}-$ steht, alternativ
- X, R^{15} und R^2 gemeinsam einen 3 bis 8 gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom ein oder mehrere weitere Heteroatome enthält,
- 20 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, $-C(O)R^{12}$, $-SO_2R^{12}$, Halogen oder der Gruppe $-NR^8R^9$ substituiert ist, gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen enthält und/oder gegebenenfalls
- 25 durch eine oder mehrere $-C(O)$ -Gruppen unterbrochen ist,
- Q für einen Phenylring steht,

- R^6 für
- (i) Wasserstoff oder Hydroxy, oder
 - (ii) einen C_1 - C_6 -Alkyl-, C_3 - C_6 -Alkenyl-, C_3 - C_6 -Alkynyl- oder C_1 - C_6 -Alkoxyrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,
- 5
- 10 R^7 für Wasserstoff oder einen C_1 - C_6 -Alkylrest steht,
 R^8 und R^9 unabhängig voneinander für
- (i) Wasserstoff und/oder
 - (ii) einen C_1 - C_6 -Alkylrest, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_3 - C_8 -Cycloalkyl- und/oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8
- 15 Ringatomen und/oder einen monocyclischen Heteroarylring, gegebenenfalls mit Hydroxy, $-NR^{10}R^{11}$, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sind,
- 20 oder
- R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom 1 oder 2 weitere Heteroatome enthält und der mit Hydroxy, $-NR^{10}R^{11}$, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,
- 25 R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen C_1 - C_6 -Alkylrest stehen, der gegebenenfalls mit Hydroxy, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist.

- R^{12} , R^{13} , R^{14} unabhängig voneinander für $-CF_3$
oder
für einen C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl- und/oder C_2 - C_6 -Alkynylrest,
einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit
3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht,
die gegebenenfalls jeweils selbst mit Hydroxy, Nitro, $-NR^8R^9$,
 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ -Alkyl, Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -
Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
substituiert sind,
- R^{16} für
(i) Wasserstoff oder
(ii) einen C_1 - C_6 -Alkyl-, C_3 - C_6 -Alkenyl-, C_3 - C_6 -Alkynylrest, einen
 C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3
bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring
steht, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$,
Cyano, Halogen, $-CF_3$, C_1-C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder
mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1,
in der
 R^1 für Halogen, $-CF_3$, $-OCF_3$, C_1-C_4 -Alkyl oder Nitro steht,
 R^2 für einen C_1-C_{10} -Alkyl-, C_2-C_{10} -Alkenyl- oder C_2-C_{10} -Alkynylrest, einen
 C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Phenyl- oder einen mono- oder bicyclischen
Heteroarylring oder einen Heterocyclring mit 3 bis 7 Ringatomen
steht,
jeweils gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden
substituiert mit Hydroxy, $-NR^8R^9$, $-NR^7-C(O)-R^{12}$ und/oder einem
 C_1-C_4 -Alkylrest, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach
substituiert ist mit Hydroxy

R³ für

(i) Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, -CF₃, -OCF₃, , -NR⁸R⁹,
-NR⁷-C(O)-R¹², -NR⁷-C(O)-OR¹², -NR⁷-C(O)-NR⁸R⁹,
-NR⁷-SO₂-R¹², und/oder

5 (ii) einen gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy,
-CF₃, -OCF₃ oder -NR⁸R⁹ ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden substituierten C₁-C₃-Alkyl- und/oder C₁-C₃-
Alkoxyrest steht,

m für 0 oder 1 steht,

10 R⁴ für einen C₁-C₅-Alkylrest, einen C₃-C₆-Cycloalkyl- oder einen
Phenylring steht,

jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, -NR⁸R⁹, Cyano, Halogen,
-CF₃, C₁-C₆-Alkoxy, -OCF₃ und/oder C₁-C₆-Alkyl ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden substituiert

15 oder

R³ und R⁴ gemeinsam einen an Q annelierten 5-gliedrigen Ring bilden, der
gegebenenfalls zusätzlich zur Doppelbindung aus Q eine weitere
Doppelbindung enthält,

R⁵ für -SO₂-(CH₂)_n-R¹² mit n gleich 0 oder 1 steht,

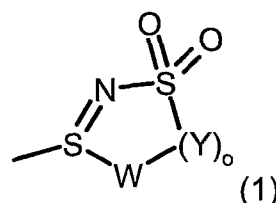
20 wobei R¹² für CF₃

oder für einen C₁-C₄-Alkylrest, einen C₃-C₆-Cycloalkyl- oder
Phenylring oder einen Heterocyclring mit 3 bis 6 Ringatomen oder
einen monocyclischen Heteroaryling steht,

25 gegebenenfalls jeweils selbst mit Hydroxy, Nitro, -NR⁸R⁹, Cyano,
Halogen, -CF₃, C₁-C₆-Alkyl , C₁-C₆-Alkoxy und/oder -OCF₃ ein- oder
mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam einen 5-gliedrigen Ring der Formel (1) bilden,



30

in der W und Y jeweils für eine $-\text{CH}_2-$ Gruppe stehen und in der o 1 bedeutet.

- X für $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ oder $-\text{NR}^{15}-$ steht,
wobei,
5 R^{15} für
- (i) Wasserstoff oder
 - (ii) einen C_1 - C_6 -Alkylrest, C_3 - C_8 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring, oder
 - 10 (iii) $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1$ - $\text{C}_6)$ -Alkyl, $-\text{C}(\text{O})$ -Phenyl, oder $-\text{C}(\text{O})$ -Benzyl steht, und (ii) und (iii) gegebenenfalls mit Hydroxy, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, Cyano, Halogen, $-\text{CF}_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-\text{OCF}_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sind,
oder
 - 15 wenn X für $-\text{NR}^{15}-$ steht, alternativ
X, R^{15} und R^2 gemeinsam einen 3 bis 8 gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom ein oder mehrere weitere Heteroatome enthält, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 - 20 verschieden mit Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, Halogen oder der Gruppe $-\text{NR}^8\text{R}^9$ substituiert ist, gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen enthält und/oder gegebenenfalls durch eine oder mehrere $-\text{C}(\text{O})$ -
 - 25 Gruppen unterbrochen ist,
- Q für einen Phenylring steht,
R⁶ für einen C_2 - C_5 -Alkyl-, C_4 - C_6 -Alkenyl-, C_4 - C_6 -Alkynyl- oder C_2 - C_5 -Alkoxyrest, einen C_4 - C_6 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 5 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht,
30 jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, Cyano, Halogen, $-\text{CF}_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder $-\text{OCF}_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert

- R^7 für Wasserstoff oder einen C_1 - C_6 -Alkylrest steht,
- R^8 und R^9 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff und/oder einen C_1 - C_4 -Alkylrest, C_3 - C_6 -Cycloalkyl- und/oder Phenylring und/oder einen monocyclischen Heteroarylring,
- 5 jeweils gegebenenfalls mit Hydroxy, $-NR^{10}R^{11}$ oder C_1 - C_6 -Alkoxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert, oder
- R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom 1 weiteres Heteroatom enthält und der mit Hydroxy ein- oder mehrfach
- 10 substituiert sein kann,
- R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen C_1 - C_6 -Alkylrest stehen, der gegebenenfalls mit Hydroxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist.
- 15 R^{12} für CF_3 oder für einen C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl- oder C_2 - C_6 -Alkynylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen monocyclischen Heteroarylring steht, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, Halogen, Nitro, $-NR^8R^9$,
- 20 C_1 - C_6 -Alkyl, und/oder C_1 - C_6 -Alkoxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,
- R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander für einen C_1 - C_6 -Alkylrest stehen, und
- R^{16} für einen C_1 - C_6 -Alkylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring, einen Heterocyclring mit 3 bis 8 Ringatomen oder einen
- 25 monocyclischen Heteroarylring steht, sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2
in der
5 R^1 für Brom oder CF_3 steht,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3
4, in der
10 R^2 für einen C_1 - C_6 -Alkylrest, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring steht,
jeweils gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert
mit Hydroxy und/oder $-NH-C(O)-C_1-C_6$ -Alkyl,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
- 15 5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4
in der
 X für $-NR^{15}-$ steht, wobei R^{15} für Wasserstoff steht, .
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
- 20 6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5
in der
 R^3 für Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, $-CF_3$, Methyl oder Methoxy
steht,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
- 25 7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 ,
in der m für 0 steht,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
- 30 8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7. ,
in der
 R^4 für einen C_1 - C_4 -Alkylrest oder einen C_3 - C_5 -Cycloalkylring steht,

jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, $-NR^8R^9$ oder Halogen ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert, sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.

- 5 9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 ,
in der
 R^5 für $-SO_2R^{12}$ steht,
wobei
 R^{12} für einen C_1 - C_6 -Alkylrest, einen Phenyl- oder einen monocyclischen
10 Heteroarylring steht, gegebenenfalls jeweils selbst mit Nitro, Halogen
und/oder C_1 - C_6 -Alkyl ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
substituiert,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
- 15 10. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 ,
in der
 R^5 für $-SO_2-(CH_2)_n-R^{12}$ mit n gleich 0 oder 1 steht,
wobei
 R^{12} für $-CF_3$
20 oder für einen C_1 - C_6 -Alkylrest , einen Phenyl- oder einen
monocyclischen Heteroarylring steht,
die gegebenenfalls jeweils selbst mit Nitro, $-NH-C(O)-C_1-C_6$ -Alkyl,
Halogen, C_1-C_6 -Alkyl , C_1-C_6 -Alkoxy und/oder $-OCF_3$ ein- oder
mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sind,
25 sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 ,
in der
R⁶ für einen C₁-C₆-Alkyl-, einen C₁-C₆-Alkoxyrest oder einen C₃-C₇-
Cycloalkylring steht, jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, -NR⁸R⁹ und /
5 oder C₁-C₆-Alkoxy ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
12. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 ,
in der
10 R⁷ für Wasserstoff oder einen C₁-C₆-Alkylrest steht,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
13. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 ,
in der
15 R⁸ und R⁹ Wasserstoff und/oder einen C₁-C₆-Alkylrest, einen C₃-C₆-Cycloalkyl-
und/oder Phenylring, und/oder einen monocyclischen Heteroarylring,
oder
R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen Ring
bilden, der gegebenenfalls zusätzlich zum Stickstoffatom 1 weiteres Heteroatom
20 enthält,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
14. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13
in der
25 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder eine Methylgruppe
stehen,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.

15. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14
in der
 R^{12} für einen C_1 - C_6 -Alkylrest', einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylring
steht,
5 jeweils gegebenenfalls selbst mit Hydroxy, Halogen, Nitro oder C_1 - C_6 -Alkyl ein-
oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
16. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15
10 in der
 R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander für einen C_1 - C_6 -Alkylrest stehen,
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
17. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16 ,
15 in der
 R^{16} für einen C_1 - C_6 -Alkylrest steht
sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.
18. Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I) des Anspruches 1,
20 in der
 R^1 für Wasserstoff, Halogen oder $-CF_3$ steht,
 R^2 für einen C_1 - C_{10} -Alkyrest-, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder Phenylring
steht, jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden substituiert mit Hydroxy oder $-NH-C(O)-C_1-C_6$ -Alkyl
25 m für 0 steht,
 R^4 für einen C_1 - C_6 -Alkylrest steht,
 R^5 für $-SO_2-(CH_2)_n-R^{12}$ mit n gleich 0 oder 1 steht,
X für $-NH-$ steht,
Q für einen Phenylring steht,
30 R^{12} für $-CF_3$
oder
für einen C_1 - C_6 -Alkylrest, einen Phenyl- oder einen monocyclischen
Heteroarylring steht, die gegebenenfalls jeweils selbst mit Nitro,

Halogen, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{NH-C(O)-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ und/oder $-\text{OCF}_3$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sind,

sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.

5

19. Verbindungen gemäß Formel (I) des Anspruches 1,

in der

R^1 für Wasserstoff oder Halogen steht,

R^2 für einen $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkylrest}$, einen $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl-}$ oder Phenylring steht, jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert mit Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylrest}$ oder $-\text{NR}^7\text{-C(O)-R}^{12}$,

10

m für 0 steht,

R^4 für einen $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylrest}$ steht,

15

R^5 für $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ steht,

X für $-\text{NR}^{15}-$ steht, wobei R^{15} für Wasserstoff steht.

Q für einen Phenylring steht,

R^{12} für einen $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylrest}$, einen Phenyl- oder einen monocyclischen Heteroarylring steht,

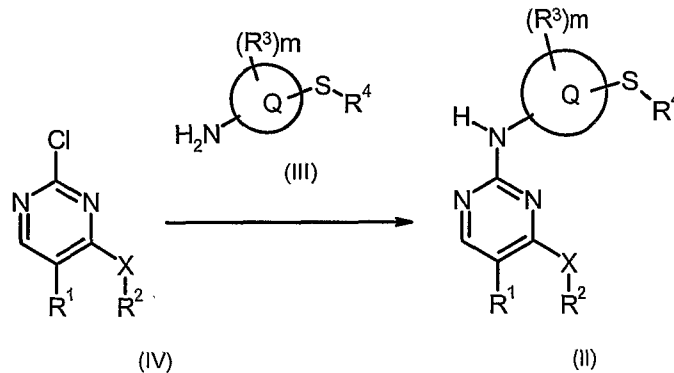
20

jeweils gegebenenfalls selbst mit Nitro, Halogen oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert,

sowie deren Salze, Diastereomere und Enantiomere.

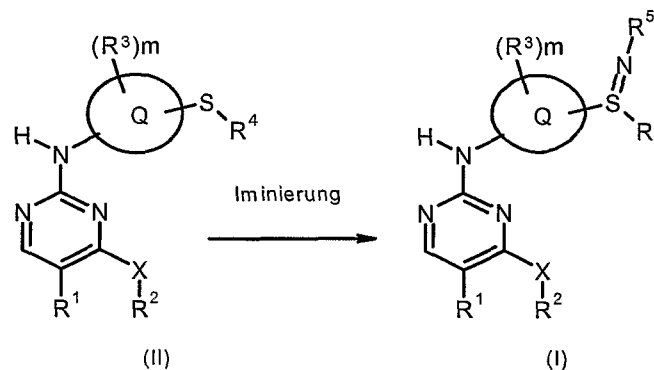
20. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19 umfassend die Schritte

- a) Umsetzung von 2-Chlor-pyrimidine der Formel (IV) mit Nucleophilen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (II)



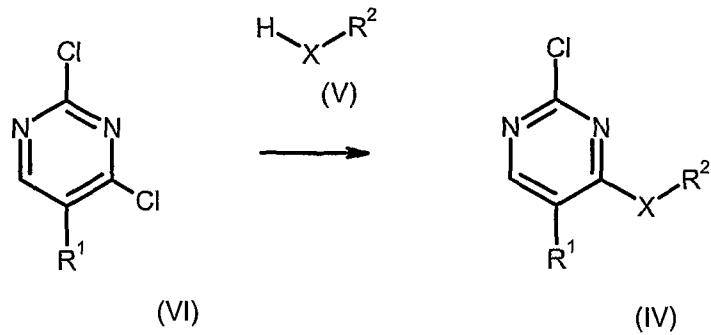
5

- b) Iminierung der Thioether der Formel (II) unter Erhalt von Verbindungen der Formel (I)



10 wobei Q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X und m die in der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 20 angegebenen Bedeutungen haben.

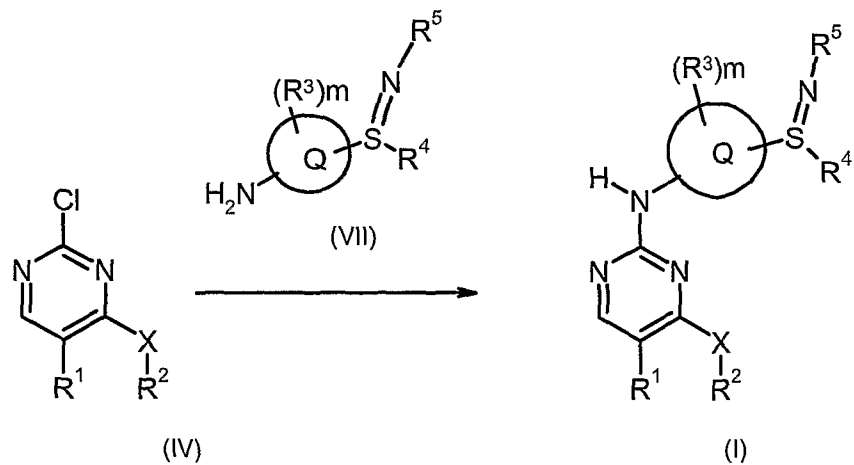
21. Verfahren zur Herstellung von Intermediaten der Formel (IV) durch
Umsetzung von 2,4-Dichlor-pyrimidine der Formel (VI) mit Nucleophilen der
15 Formel (V),



wobei R¹, R² und X die in der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 19 angegebenen Bedeutungen haben.

5

22. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19 durch Umsetzung von 2-Chlor-pyrimidinen der Formel (IV) mit Nucleophilen der Formel (VII),



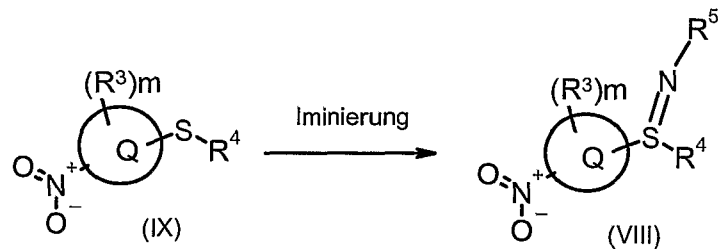
10

wobei Q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X und m die in der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 19 angegebenen Bedeutungen haben.

23. Verfahren zur Herstellung von Intermediaten der Formel (VII) umfassend die Schritte

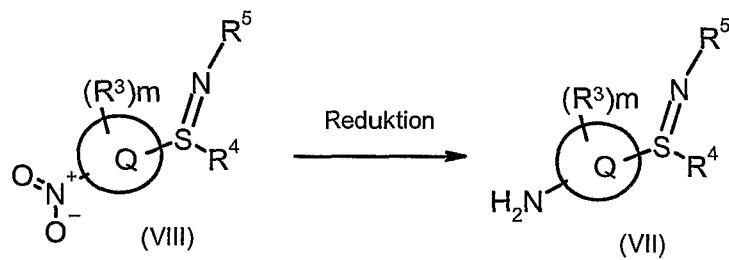
- a) Iminierung eines Thioether der Formel (IX) unter Erhalt von Sulfimiden der Formel (VIII)

5



- b) Reduktion der Nitro-Gruppe unter Erhalt der Intermediate der Formel (VII)

10



wobei Q, R³, R⁴ und R⁵ die in der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 19 angegebenen Bedeutungen haben.

24. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19 zur Verwendung als Arzneimittel.
- 5 25. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Krebs
26. Pharmazeutische Formulierung enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19 .

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/004913

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D239/48 C07D401/12 A61K31/506 A61P35/00

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)
C07D A61K A61P

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, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TOHRU UEDA AND JACK J FOX: "Nucleosides. XVII. PyrimidinyI Amino Acids" J. MED. CHEM., vol. 6, 1963, pages 697-700, XP002450119 Compound VI	22
X	SIMON F CAMPELL AND RHONA M PLEWS: "2,4-Diamino-6,7,-dimethoxyquinazolines. 3. 2-(4-heterocyclylpiperazin-1-yl) derivatives as alpha-adrenoceptor antagonists and antihypertensive agents" J. MED. CHEM., vol. 30, 1987, pages 1794-1798, XP002450120 compound 20	22

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

11 September 2007

Date of mailing of the international search report

19/10/2007

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

Diedereren, Jeroen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/004913

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	POLINA I SVIRSKAYA ET AL.: "Fluorinated heterocyclic compounds. 2. 2,4-difluoro and 4-amino-2-fluoropyrimidines, nucleoside base analogs" J. HETEROCYCL. CHEM., 1985, pages 149-153, XP002450121 compound 14	22
X	GIORGIO CARAVATTI ET AL.: "Structure based design of a non-peptidic antagonist of the SH2 domain of GRB2" BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 9, 1999, pages 1973-1978, XP002450122 compound 4	22
X	G.B. BARLIN: "Kinetics of reactions in heterocycles" J. CHEM. SOC. (B), 1967, pages 954-958, XP002450123 5-amino-2-chloro-4-methylaminopyrimidine (page 957)	22
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002450126 retrieved from STN Database accession no. 102:220513 RN:95970-25-5 abstract & KONDRATENKO ET AL.: "S-trifluoromethyl-S-aryl-N-trifluoromethylsulfonylsulfimides" ZHURNAL ORGANICHESKOI KHIMII, vol. 20, no. 12, 1984, pages 2599-2604,	25
X	KENNETH K ANDERSEN ET AL.: "Antimalarial sulfilimines and sulfoximines related to diaminodiphenyl sulfoxide and sulfone" J. MED. CHEM., vol. 13, no. 4, 1970, pages 759-760, XP002450124 compounds 3-6	25
A	WO 2005/037800 A (SCHERING AG [DE]; LUECKING ULRICH [DE]; KRUEGER MARTIN [DE]; JAUTELAT) 28 April 2005 (2005-04-28) cited in the application	1, 21-26, 28, 29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/004913

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005037800 A	28-04-2005	AU 2004281960 A1	28-04-2005
		BR PI0415421 A	05-12-2006
		CA 2542492 A1	28-04-2005
		CN 1867553 A	22-11-2006
		DE 10349423 A1	16-06-2005
		EP 1673352 A1	28-06-2006
		JP 2007508354 T	05-04-2007
		KR 20060122860 A	30-11-2006
		MX PA06004091 A	27-06-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/004913

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D239/48 C07D401/12 A61K31/506 A61P35/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D A61K A61P		
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, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	TOHRU UEDA AND JACK J FOX: "Nucleosides. XVII. PyrimidinyI Amino Acids" J. MED. CHEM., Bd. 6, 1963, Seiten 697-700, XP002450119 Compound VI	22
X	SIMON F CAMPELL AND RHONA M PLEWS: "2,4-Diamino-6,7,-dimethoxyquinazolines. 3. 2-(4-heterocyclylpiperazin-1-yl) derivatives as alpha-adrenoceptor antagonists and antihypertensive agents" J. MED. CHEM., Bd. 30, 1987, Seiten 1794-1798, XP002450120 compound 20	22
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> 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 **X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 11. September 2007		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 19/10/2007
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Diederer, Jeroen

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/004913

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	POLINA I SVIRSKAYA ET AL.: "Fluorinated heterocyclic compounds. 2. 2,4-difluoro and 4-amino-2-fluoropyrimidines, nucleoside base analogs" J. HETEROCYCL. CHEM., 1985, Seiten 149-153, XP002450121 compound 14	22
X	GIORGIO CARAVATTI ET AL.: "Structure based design of a non-peptidic antagonist of the SH2 domain of GRB2" BIOORG. MED. CHEM. LETT., Bd. 9, 1999, Seiten 1973-1978, XP002450122 compound 4	22
X	G.B. BARLIN: "Kinetics of reactions in heterocycles" J. CHEM. SOC. (B), 1967, Seiten 954-958, XP002450123 5-amino-2-chloro-4-methylaminopyrimidine (page 957)	22
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002450126 gefunden im STN Database accession no. 102:220513 RN:95970-25-5 Zusammenfassung & KONDRATENKO ET AL.: "S-trifluoromethyl-S-aryl-N-trifluoromethylsulfonylsulfimides" ZHURNAL ORGANICHESKOI KHIMII, Bd. 20, Nr. 12, 1984, Seiten 2599-2604,	25
X	KENNETH K ANDERSEN ET AL.: "Antimalarial sulfilimines and sulfoximines related to diaminodiphenyl sulfoxide and sulfone" J. MED. CHEM., Bd. 13, Nr. 4, 1970, Seiten 759-760, XP002450124 compounds 3-6	25
A	WO 2005/037800 A (SCHERING AG [DE]; LUECKING ULRICH [DE]; KRUEGER MARTIN [DE]; JAUTELAT) 28. April 2005 (2005-04-28) in der Anmeldung erwähnt	1, 21-26, 28, 29

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/004913

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005037800 A	28-04-2005	AU 2004281960 A1	28-04-2005
		BR PI0415421 A	05-12-2006
		CA 2542492 A1	28-04-2005
		CN 1867553 A	22-11-2006
		DE 10349423 A1	16-06-2005
		EP 1673352 A1	28-06-2006
		JP 2007508354 T	05-04-2007
		KR 20060122860 A	30-11-2006
		MX PA06004091 A	27-06-2006