



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 603 13 872 T2 2008.01.17

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 534 712 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 13 872.1

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US03/27491

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 796 321.2

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2004/026229

(86) PCT-Anmeldetag: 03.09.2003

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 01.04.2004

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 01.06.2005

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 16.05.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 17.01.2008

(51) Int Cl.⁸: C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

408029 P 04.09.2002 US

(73) Patentinhaber:

Schering Corp., Kenilworth, N.J., US;
Pharmacopeia Drug Discovery, Inc., Cranbury,
N.J., US

(74) Vertreter:

Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

GUZI, Timothy J., Chatham, NJ 07928, US;
PARUCH, Kamil, Garwood, NJ 07027, US; DWYER,
Michael P., Scotch Plains, NJ 07076, US; DOLL,
Ronald J., Convent Station, NJ 07960, US;
GIRIJAVALLABHAN, Viyyoor Moopil, Parsippany,
NJ 07054, US; ALVAREZ, Carmen S., Livingston,
NJ 07039, US; CHAN, Tin-Yau, Edison, NJ 08817,
US; KNUTSON, Chad, Garwood, NJ 07027, US;
MADISON, Vincent, Mountain Lakes, NJ 07046,
US; FISCHMANN, Thierry O., Scotch Plains, NJ
07076, US; DILLARD, Lawrence W., Yardley,
Pennsylvania 19067, US; TRAN, Vinh D., Fountain
Valley, CA 92708, US; HE, Zhen Min, Princeton, NJ
08540, US; JAMES, Ray Anthony, Bensalem, PA
19020, US; PARK, Haengsoon, Plainsboro, NJ
08536, US

(54) Bezeichnung: PYRAZOLOÄ1,5-AÜPYRIMIDINE ALS HEMMSTOFFE CYCLIN-ABHÄNGIGER KINASEN

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

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

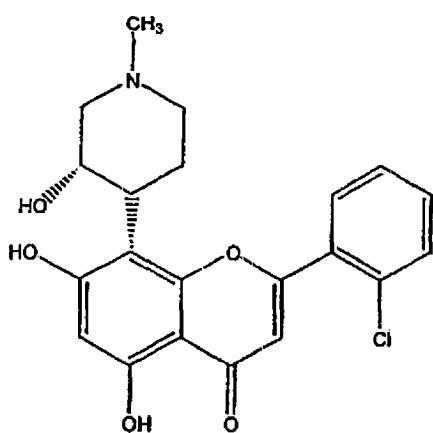
Beschreibung**Gebiet der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrazolo[1,5-a]pyrimidinverbindungen, die als Proteinkinaseinhibitoren brauchbar sind, pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindungen enthalten, und Behandlungsverfahren, welche die Verbindungen und Zusammensetzungen verwenden, um Erkrankungen wie beispielsweise Krebs, Entzündung, Arthritis, virale Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, kardiovaskuläre Erkrankungen und Pilzerkrankungen zu behandeln. Diese Anmeldung beansprucht die Priorität der vorläufigen US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 60/408 029, eingereicht am 04. September 2002.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die cyclinabhängigen Kinasen (CDKs) sind Serin/Threonin-Proteinkinasen, die die treibende Kraft hinter dem Zellzyklus und der Zellproliferation sind. Einzelne CDKs, wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 und CDK7, CDK8 und dergleichen, übernehmen bestimmte Rollen in der Progression des Zellzyklus und können als G1, S oder G2M-Phasenenzyme klassifiziert werden. Unkontrollierte Proliferation ist ein Anzeichen für Krebszellen, und Fehlregulation der CDK-Funktion tritt mit großer Häufigkeit bei vielen bedeutsamen soliden Tumoren auf. CDK2 und CDK4 sind von besonderem Interesse, weil ihre Aktivitäten oft in einer weiten Vielfalt von menschlichen Krebsen fehreguliert werden. Die CDK2-Aktivität ist für die Progression durch die G1- bis S-Phase des Zellzyklus erforderlich, und CDK2 ist eine der Schlüsselkomponenten des G1-Checkpunkts. Checkpunkte dienen dazu, die richtige Sequenz der Ereignisse des Zellzyklus aufrechtzuerhalten und der Zelle die Reaktion auf Verletzungen oder Proliferationssignale zu ermöglichen, während der Verlust der richtigen Checkpunktkontrolle bei Krebszellen zur Tumorgenese beiträgt. Der CDK2-Stoffwechselweg beeinflusst die Tumorgenese auf der Ebene der Tumorsuppressorfunktion (z. B. p52, RB und p27) und der Onkogenaktivierung (Cyclin E). Viele Berichte haben gezeigt, dass sowohl der Coaktivator, Cyclin E, als auch der Inhibitor, p27, von CDK2 bei Brust-, Kolon-, nicht-kleinzzelligem Lungenkrebs, Magen-, Prostata-, Blasenkrebs, Non-Hodgkins Lymphom, Eierstockkrebs und anderen Krebsarten entweder zu stark oder zu schwach exprimiert werden. Es ist gezeigt worden, dass ihre geänderte Expression mit erhöhten CDK2-Aktivitätsniveaus und schlechten Gesamtüberlebensraten korreliert. Diese Beobachtung macht CDK2 und seine Regulierungsstoffwechselwege zu verlockenden Zielen für die Entwicklungsarbeit. In der Literatur ist über eine Reihe Adenosin-5'-triphosphat (ATP)-kompetitiver kleiner organischer Moleküle sowie Peptide als CDK-Inhibitoren für die mögliche Behandlung von Krebserkrankungen berichtet worden. US 6,413,974, Spalte 1, Zeile 23 bis Spalte 15, Zeile 10, bietet eine gute Beschreibung der verschiedenen CDKs und ihrer Beziehung zu den verschiedenen Krebstypen.

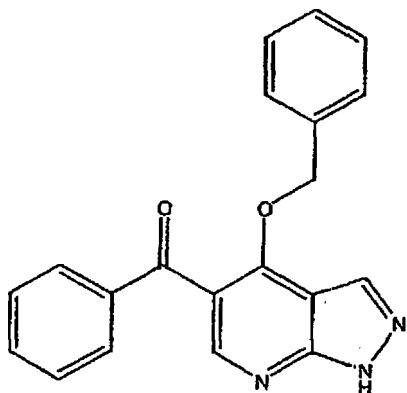
[0003] CDK-Inhibitoren sind bekannt. Flavopiridol (Formel I) ist beispielsweise ein unselektiver CDK-Inhibitor, mit dem momentan klinische Versuche am Menschen durchgeführt werden, A. M. Sanderowicz et al, J. Clin. Oncol. (1998) 16, 2986-2999.



Formel 1

[0004] Andere bekannte Inhibitoren für die CDKs schließen beispielsweise Olomoucin (J. Vesely et al, Eur. J. Biochem., (1994) 224, 771-786) und Roscovitin (I. Meiler et al., Eur. J. Biochem., (1997) 243, 527-536) ein. US 6,107,305 beschreibt bestimmte Pyrazolo[3,4-b]-pyridinverbindungen als CDK-Inhibitoren. Eine veranschauli-

chende Verbindung aus US 6,107,305 hat die Formel II:



Formel II

[0005] K. S. Kim et al, J. Med. Chem. 45 (2002) 3905-3927 und WO 02/10162 offenbaren bestimmte Amino-thiazoloverbindungen als CDK-Inhibitoren.

[0006] Pyrazolopyrimidine sind bekannt. WO 92/18504, WO 02/50079, WO 95/35298, WO 02/40485, EP 94304104.6, EP 0628559 (entsprechen US-Patenten 5,602,136, 5,602,137 und 5,571,813), US 6,383,790, Chem. Pharm. Bull. (1999) 47 928, J. Med. Chem., (1977) 20, 296, J. Med. Chem. (196) 19, 517 und Chem. Pharm. Bull. (1962) 10, 620 offenbaren verschiedene Pyrazolopyrimidine.

[0007] Es gibt einen Bedarf an neuen Verbindungen, Formulierungen, Behandlungen und Therapien zur Behandlung von Erkrankungen und Störungen, die mit CDKs zusammenhängen. Es ist daher eine Aufgabe dieser Erfindung, Verbindungen zu liefern, die zur Behandlung oder Prävention oder Linderung derartiger Erkrankungen und Störungen brauchbar sind.

Zusammenfassung der Erfindung

[0008] Die vorliegende Erfindung liefert in ihren vielen Ausführungsformen eine neue Klasse von Pyrazolo[1,5-a]pyrimidinverbindungen als Inhibitoren von cyclinabhängigen Kinasen, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine oder mehrere derartige Verbindungen enthalten, Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen, die eine oder mehrere derartige Verbindungen enthalten, und Verfahren zur Behandlung, Prävention, Inhibierung oder Linderung von einer oder mehreren Erkrankungen, die mit den CDKs zusammenhängen, unter Verwendung dieser Verbindungen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen.

[0009] Die vorliegende Anmeldung offenbart in einem Aspekt eine Verbindung oder pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate der Verbindung, wobei die Verbindung die in Formel III gezeigte allgemeine Struktur hat:



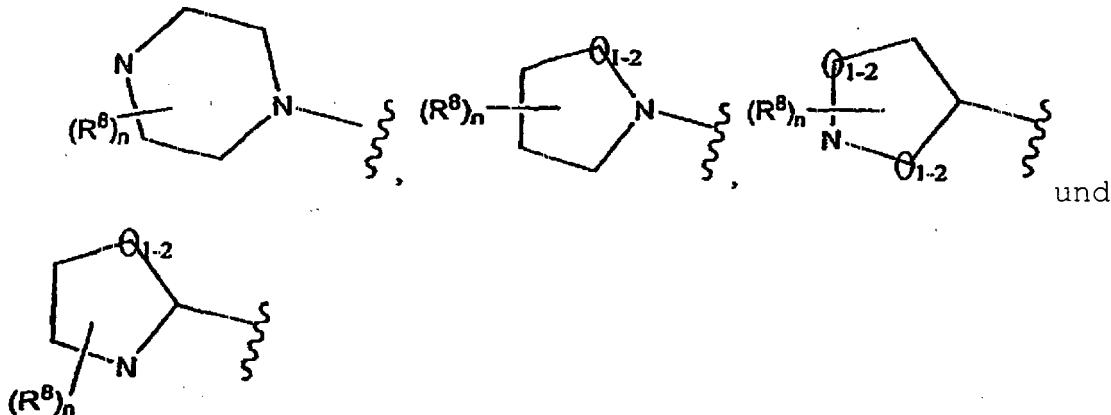
Formel III

worin:

R ein unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl ist, das mit einer oder mehreren Einheiten substituiert ist, wobei die Einheiten gleich oder unterschiedlich sein können und jede Einheit unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, -OR⁵, SR⁵, -CH₂OR⁵, -C(O)R⁵, -SO₃H, -S(O₂)R⁶, -S(O₂)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -C(O)NH⁵R⁶, -CF₃, -OCF₃ und Heterocyclyl,

R² ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus R⁹, Alkyl, Alkinyl, Alkinylalkyl, Cycloalkyl, -CF₃, -C(O₂)R⁶, Alkyl substituiert mit 1 bis 6 R⁹-Gruppen, wobei die Gruppen gleich oder unterschiedlich sein können und jedes R⁹ unabhängig ausgewählt ist,

R^3 ausgewählt ist, aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, $-NR^5R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, Alkyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl, Heterocycl, Heterocyclalkyl, Heteroaryl und Heteroarylalkyl,



wobei jedes der Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl, Heterocycl, Heterocyclalkyl, Heteroaryl und Heteroarylalkyl für R^3 und die Heterocycleneinheiten, deren Strukturen unmittelbar zuvor für R^3 gezeigt sind, substituiert oder gegebenenfalls unabhängig mit einer oder mehreren Einheiten substituiert sein kann bzw. können, die gleich oder verschieden sein können, wobei jede Einheit unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, CF_3 , CN , $-OCF_3$, $-(CR^4R^5)_nOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^4R^5)_nNR^5R^6$, $-C(C_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ und $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$;

R^4 H, Halogen oder Alkyl ist;

R^5 H oder Alkyl ist;

R^6 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Heterocycl, Heterocyclalkyl, Heteroaryl und Heteroarylalkyl, wobei jedes Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Heterocycl, Heterocyclalkyl, Heteroaryl und Heteroarylalkyl unsubstituiert oder gegebenenfalls mit einer oder mehreren Einheiten substituiert sein kann, die gleich oder verschieden sein können, wobei jede Einheit unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Heterocyclalkyl, CF_3 , OCF_3 , CN , $-OR^5$, $-NR^5R^{10}$, $-N(R^5)Boc$, $-(CR^4R^5)_nOR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-SO_3H$, $-SR^{10}$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ und $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$,

R^{10} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Heterocycl, Heterocyclalkyl, Heteroaryl und Heteroarylalkyl, wobei jedes Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Heterocycl, Heterocyclalkyl, Heteroaryl und Heteroarylalkyl unsubstituiert oder gegebenenfalls mit einer oder mehreren Einheiten substituiert sein kann, die gleich oder verschieden sein können, wobei jede Einheit unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Heterocyclalkyl, CF_3 , OCF_3 , CN , $-OR^5$, $-NR^4R^5$, $-N(R^5)Boc$, $-(CR^4R^5)_nOR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-C(O)R^5$, $-SO_3H$, $-SR^5$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^4R^5$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ und $-N(R^5)C(O)NR^4R^5$,

oder gegebenenfalls (i) R^5 und R^{10} in der Einheit $-NR^5R^{10}$ oder (ii) R^5 und R^6 in der Einheit $-NR^5R^6$ unter Bildung einer Cycloalkyl- oder Heterocycleneinheit verbunden sein können, wobei jede der Cycloalkyl- oder Heterocycleneinheit unsubstituiert oder gegebenenfalls unabhängig mit einer oder mehreren R^9 -Gruppen substituiert ist; R^7 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl und Heteroarylalkyl, wobei jedes Alkyl, Cycloalkyl, Heteroarylalkyl, Aryl, Heteroaryl und Arylalkyl unsubstituiert oder gegebenenfalls unabhängig mit einer oder mehreren Einheiten substituiert sein kann, die gleich oder verschieden sein können, wobei jede Einheit unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, CF_3 , OCF_3 , CN , OR^5 , $-NR^5R^{10}$, $-CH_2OR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-C(O)R^5$, $-SR^{10}$, $-S(O_2)R^{10}$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^{10}$, $-N(R^5)C(O)R^{10}$ und $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$,

R^8 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus R^6 , $-C(O)NR^5R^{10}$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-C(O)R^7$ und $-S(O_2)R^7$;

R^9 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN , $-NR^5R^{10}$, $-C(O_2)R^6$, $C(O)NR^5R^{10}$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ und $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

m 0 bis 4 ist und

n 1 bis 4 ist,

mit den folgenden Maßgaben: (i) dass, wenn R ein unsubstituiertes Phenyl ist, dann R^2 nicht Alkyl, $-C(O_2)R^6$, Aryl oder Cycloalkyl ist, und (ii) dass, wenn R ein mit einer Hydroxylgruppe substituiertes Phenyl ist, dann R^2 nur Halogen ist.

[0010] Die Verbindungen der Formel III können als Proteinkinaseinhibitoren brauchbar sein und können zur Behandlung und Prävention von proliferierenden Erkrankungen brauchbar sein, beispielsweise Krebs, Entzündung und Arthritis. Sie können auch zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen brauchbar sein, wie

Morbus Alzheimer, kardiovaskulären Erkrankungen, Viruserkrankungen und Pilzerkrankungen.

Detaillierte Beschreibung

[0011] Die vorliegende Erfindung betrifft in einer Ausführungsform Pyrazolo[1,5-a]pyrimidinverbindungen, die durch Strukturformel III wiedergegeben werden, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, wobei die verschiedenen Einheiten wie oben beschrieben sind.

[0012] Gemäß einer anderen Ausführungsform ist R ein unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl, das mit einer oder mehreren Einheiten substituiert ist, wobei die Einheiten gleich oder verschieden sein können und jede Einheit unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, -OR⁵, -S(O₂)NR⁵R⁶, -SO₃H, CH₂OR⁵, -S(O₂)R⁶, -C(O)NR⁵R⁶, -CF₃, -OCF₃ und Heterocyclyl.

[0013] Gemäß einer anderen Ausführungsform ist R² Halogen, CF₃, CN, niederes Alkyl und Cycloalkyl.

[0014] Gemäß einer anderen Ausführungsform ist R³ H, unsubstituiertes Aryl, unsubstituiertes Heteroaryl, Aryl, das mit einer oder mehreren Einheiten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, -OR⁵, CF₃, -OCF₃, niederm Alkyl und Cycloalkyl substituiert ist, Heteroaryl, das mit einer oder mehreren Einheiten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, -OR⁵, -CF₃, -OCF₃, Alkyl und Cycloalkyl substituiert ist, und Heterocyclyl.

[0015] Gemäß einer anderen Ausführungsform ist R⁴ H oder niederes Alkyl.

[0016] Gemäß einer anderen Ausführungsform ist R⁵ H oder niederes Alkyl.

[0017] Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist n 1 oder 2.

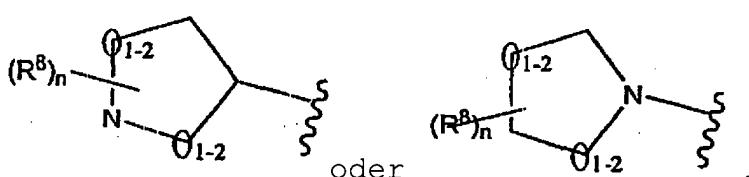
[0018] Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist R unsubstituiertes Phenyl.

[0019] Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist R Phenyl, das mit einer oder mehreren Einheiten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CN, -SO₃H, -S(O₂)NR⁵R⁶, -S(O₂)CH₃, -OH, CF₃ und Morpholinyl substituiert ist.

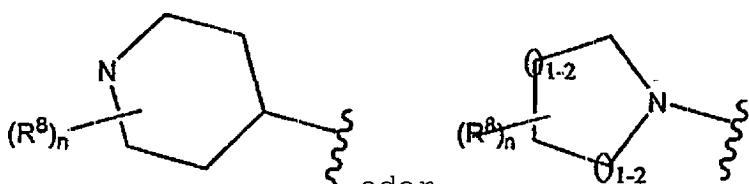
[0020] Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist R² F, Cl, Br, CF₃, niederes Alkyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl.

[0021] Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist R³ H, Aryl, wobei das Aryl unsubstituiert oder gegebenenfalls mit einer oder mehreren Einheiten substituiert sein kann, die gleich oder verschieden sein können, wobei jede Einheit unabhängig aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, niederm Alkyl, Methoxy und CN ausgewählt ist, Alkyl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl, das mit mindestens einem Hydroxyalkyl substituiert ist.

[0022] Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist R³ 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Methylphenyl, 2-Methoxyphenyl,



[0023] Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist R³

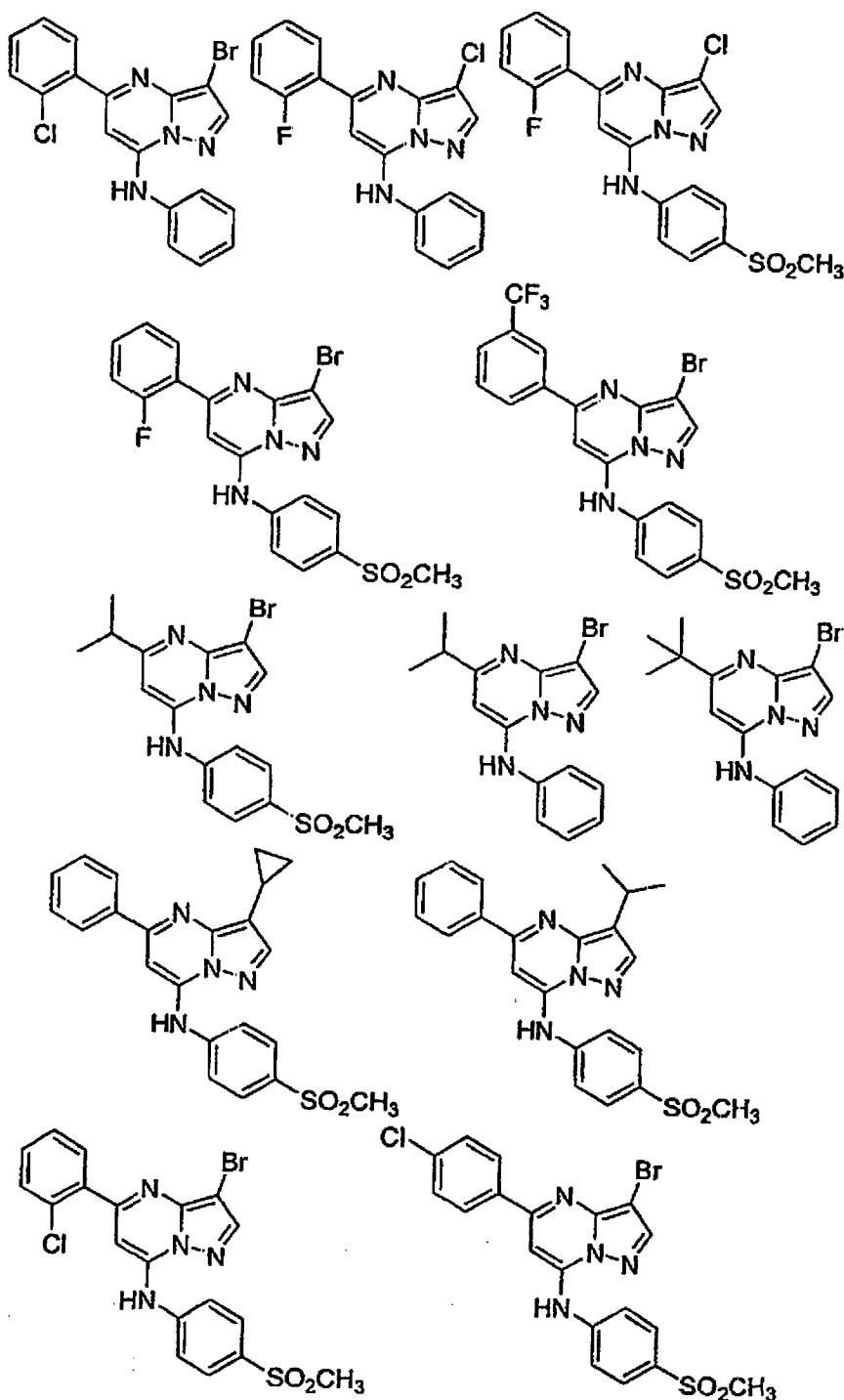


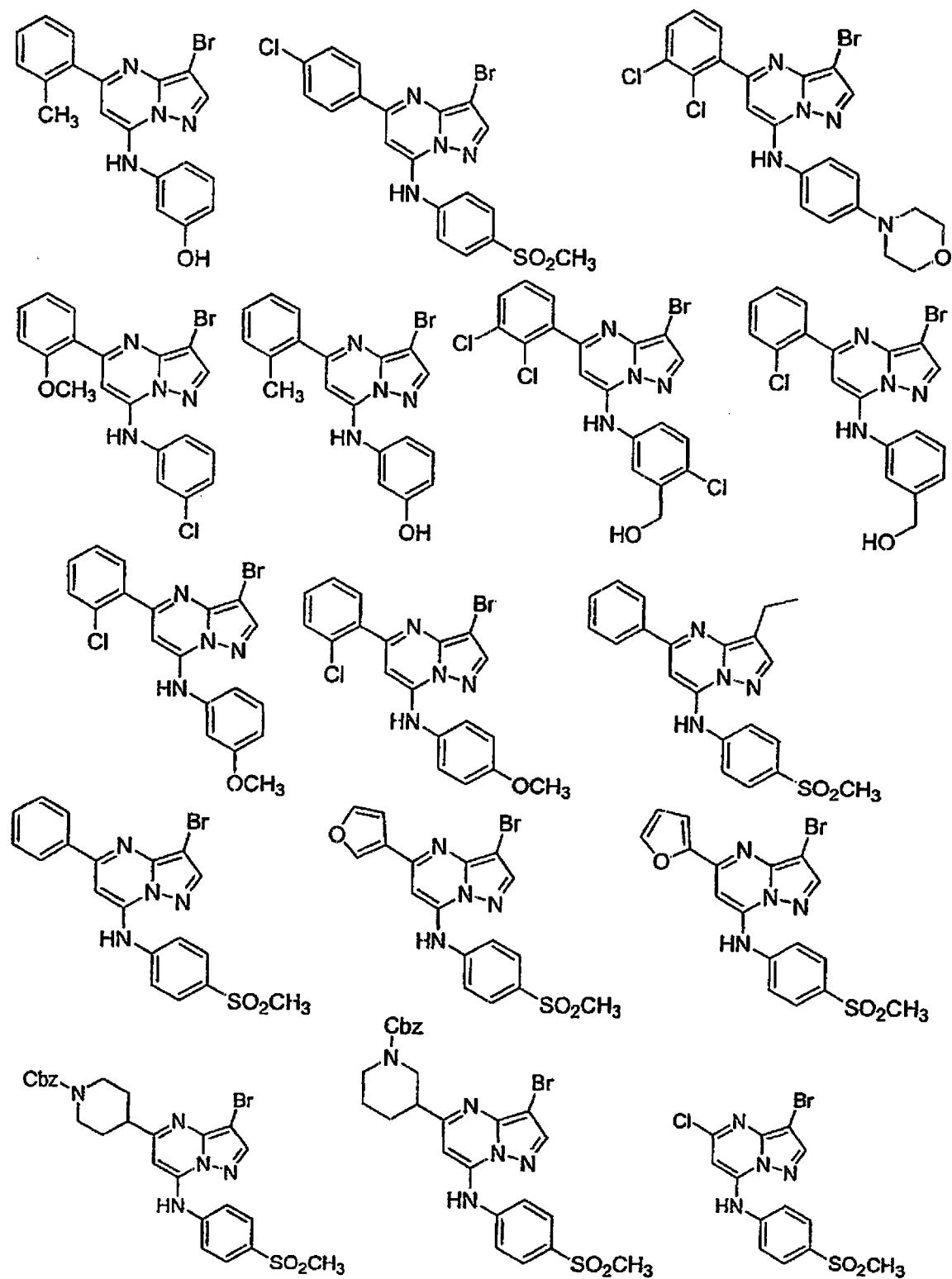
[0024] Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist R⁴ H.

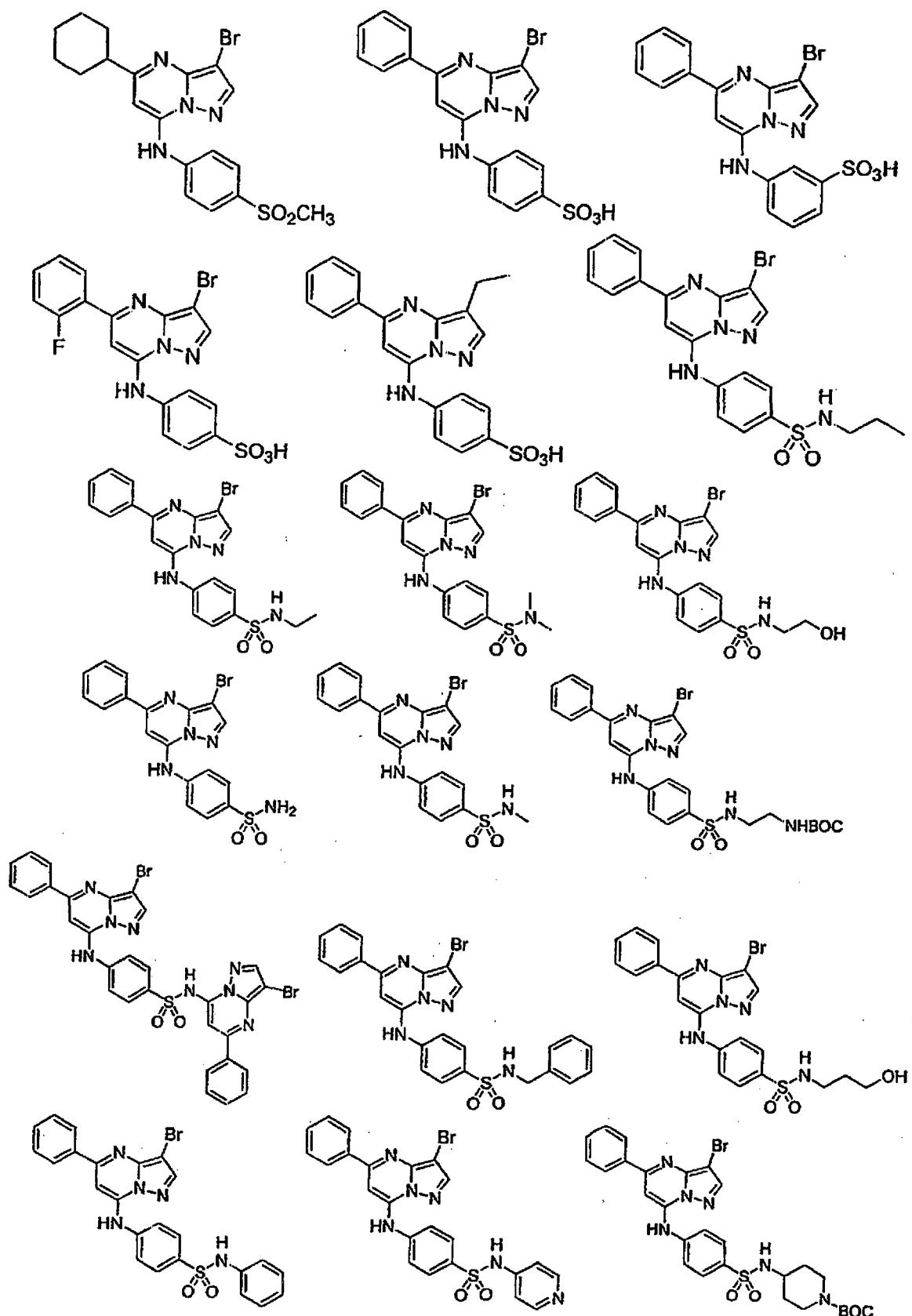
[0025] Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist R⁵ H.

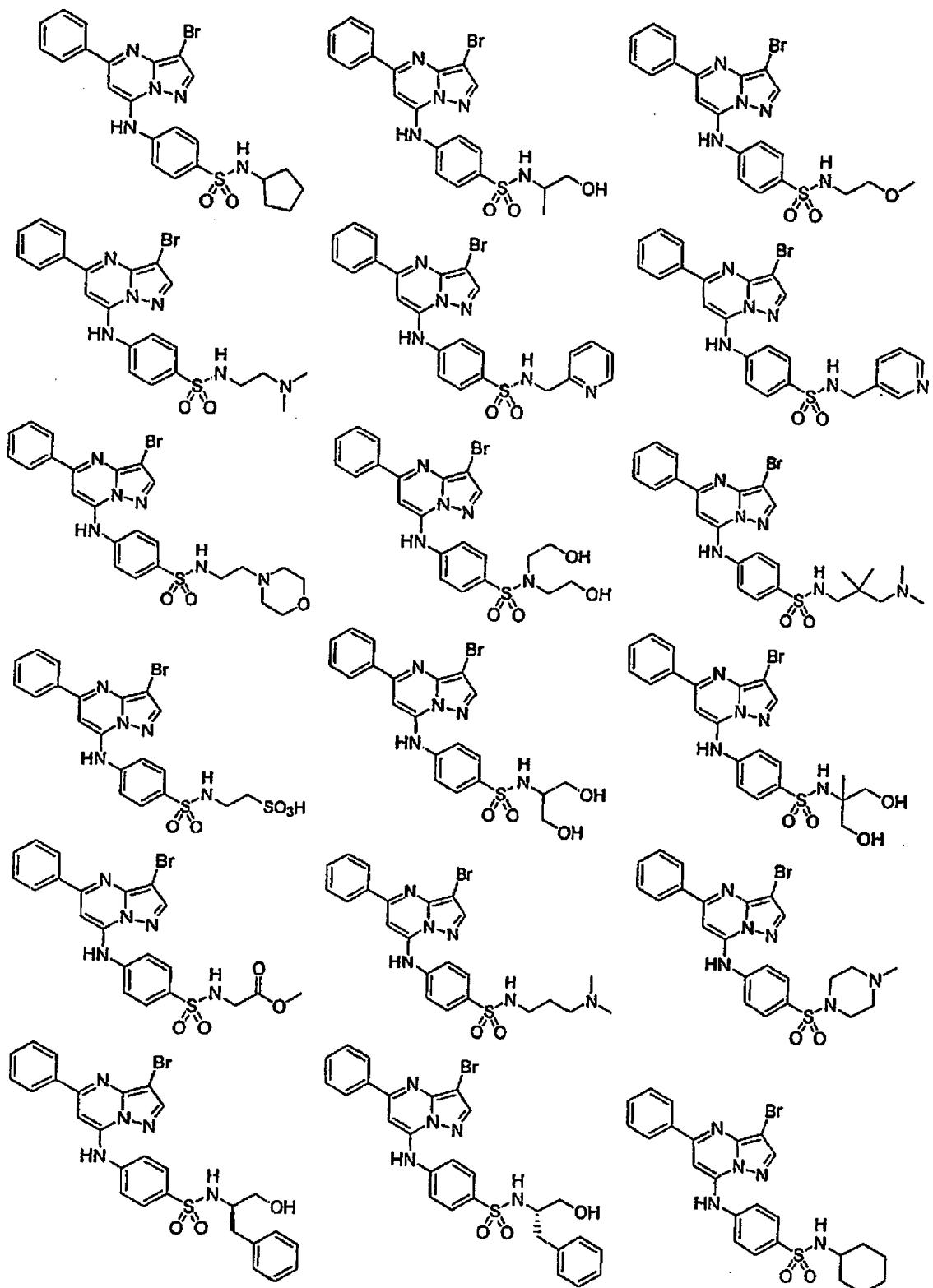
[0026] In Tabelle 1 ist eine erfindungsgemäße Gruppe von Verbindungen gezeigt.

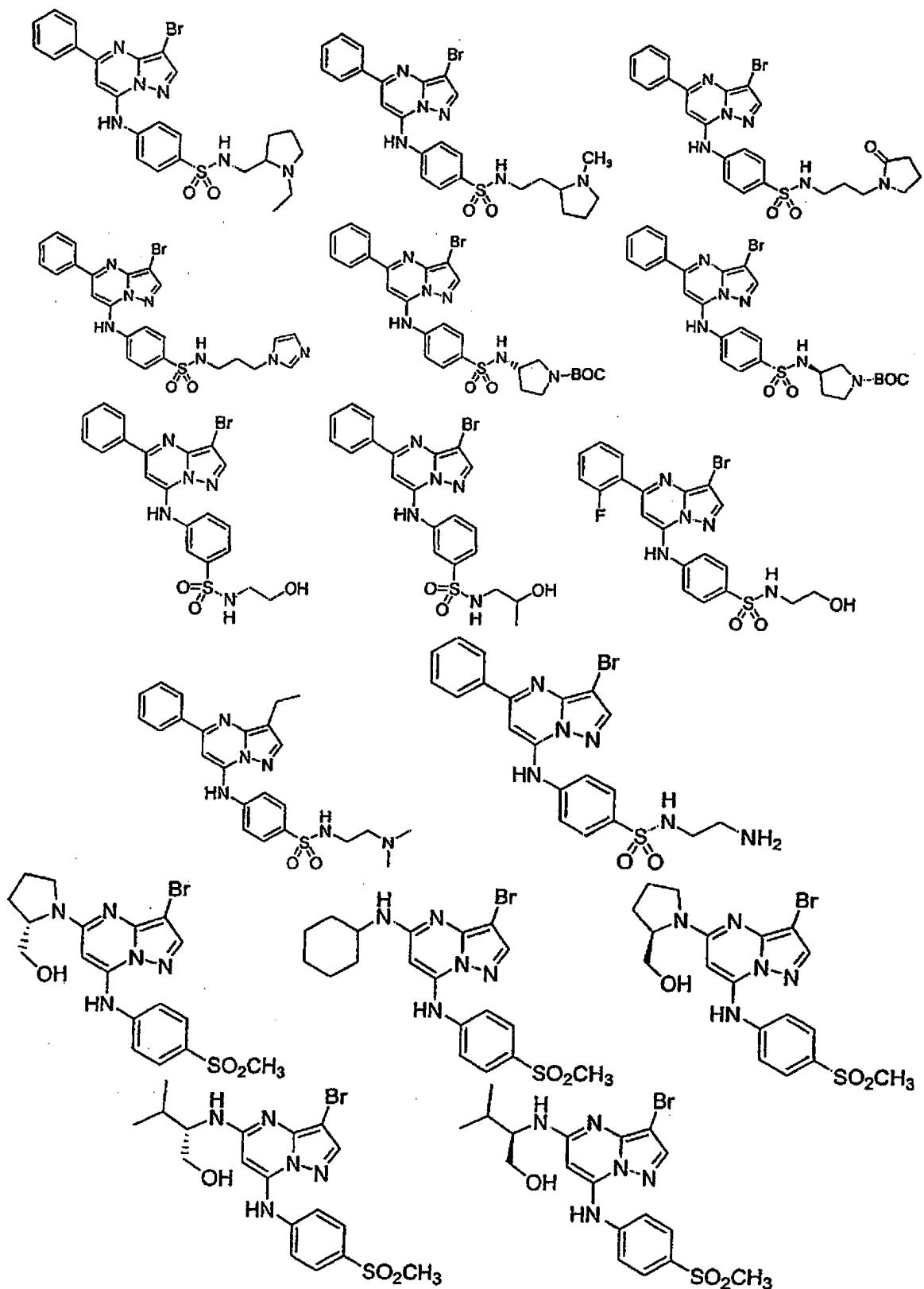
Tabelle 1

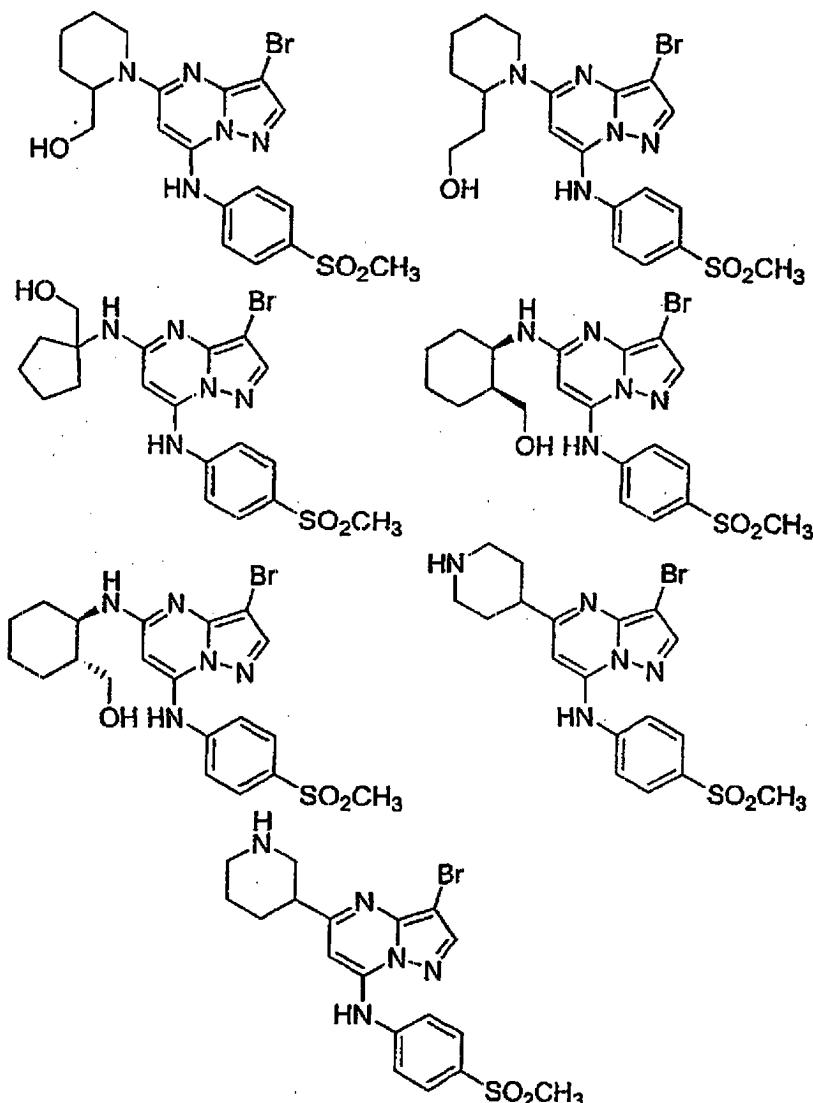












[0027] Die folgenden Begriffe haben, wenn nicht anders angegeben, oben und in dieser Offenbarung die folgenden Bedeutungen:

[0028] "Patient" schließt sowohl Menschen als auch Tiere ein.

[0029] "Säuger" bedeutet Menschen und andere Säugetiere.

[0030] "Alkyl" bedeutet eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann und etwa 1 bis etwa 20 Kohlenstoffatome in der Kette enthält. Bevorzugte Alkylgruppen enthalten etwa 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome in der Kette. Besonders bevorzugte Alkylgruppen enthalten etwa 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome in der Kette. Verzweigt bedeutet, dass eine oder mehrere niedere Alkylgruppen, wie Methyl, Ethyl oder Propyl, an eine lineare Alkylkette gebunden sind. "Niederes Alkyl" bedeutet eine Gruppe mit etwa 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen in der Kette, die geradkettig oder verzweigt sein kann. Der Begriff "substituiertes Alkyl" bedeutet, dass die Alkylgruppe mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein kann, die gleich oder unterschiedlich sein können, wobei jeder Substituent unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Cyano, Hydroxy, Alkoxy, Alkylthio, Amino, -NH(Alkyl), -NH(Cycloalkyl), -N(Alkyl)₂, Carboxy und -C(O)O-Alkyl. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Alkylgruppen schließen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl und t-Butyl ein.

[0031] "Alkinyl" bedeutet eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung enthält und geradkettig oder verzweigt sein kann und etwa 2 bis etwa 15 Kohlenstoffatome in der Kette enthält. Bevorzugte Alkinylgruppen haben etwa 2 bis etwa 12 Kohlenstoffatome in der Kette und insbesondere etwa 2 bis etwa 4 Kohlenstoffatome in der Kette. Verzweigt bedeutet, dass eine oder mehrere niedere Alkylgruppen, wie Methyl, Ethyl oder Propyl, an eine lineare Alkinylkette gebunden sind. "Niederes Alkinyl" bedeutet etwa 2 bis etwa 6 Kohlenstoffatome in der Kette, die geradkettig oder verzweigt sein kann.

Nichteinschränkende Beispiele für geeignete Alkinylgruppen schließen Ethinyl, Propinyl, 2-Butinyl und 3-Methylbutinyl ein. Der Begriff "substituiertes Alkinyl" bedeutet, dass die Alkinylgruppe durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein kann, die gleich oder unterschiedlich sein können, wobei jeder Substituent unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Aryl oder Cycloalkyl.

[0032] "Aryl" bedeutet ein aromatisches monocyclisches oder multicyclisches Ringsystem, das etwa 6 bis etwa 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise etwa 6 bis etwa 10 Kohlenstoffatome enthält. Die Arylgruppe kann gegebenenfalls mit einem oder mehreren "Ringsystemsubstituenten" substituiert sein, die gleich oder verschieden sein können und wie oben definiert sind. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Arylgruppen schließen Phenyl und Naphthyl ein.

[0033] "Heteroaryl" bedeutet ein aromatisches monocyclisches oder multicyclisches Ringsystem, das etwa 5 bis etwa 14 Ringatome, vorzugsweise etwa 5 bis etwa 10 Ringatome enthält, wobei ein oder mehrere der Ringatome ein von Kohlenstoff verschiedenes Element ist/sind, beispielsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel allein oder in Kombination. Bevorzugte Heteroaryle enthalten etwa 5 bis etwa 6 Ringatome. Das "Heteroaryl" kann gegebenenfalls mit einem oder mehreren "Ringsystemsubstituenten" substituiert sein, die gleich oder verschieden sein können und wie oben definiert sind. Der Präfix Aza, Oxa oder Thia vor der Heteroaryl-stammbezeichnung bedeutet, dass mindestens ein Stickstoff-, Sauerstoff- beziehungsweise Schwefelatom als Ringatom vorhanden ist. Ein Stickstoffatom eines Heteroaryls kann gegebenenfalls zu dem entsprechenden N-Oxid oxidiert werden. Nicht einschränkende Beispiele für geeignete Heteroaryle schließen Pyridyl, Pyrazinyl, Furanyl, Thienyl, Pyrimidinyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Furazanyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinoxaliny, Phthalazinyl, Imidazo[1,2-a]pyridinyl, Imidazo[2,1-b]thiazolyl, Benzofurazanyl, Indolyl, Azaindolyl, Benzimidazolyl, Benzothienyl, Chinolinyl, Imidazolyl, Thienopyridyl, Chinazolinyl, Thienopyrimidyl, Pyrrolopyridyl, Imidazopyridyl, Isochinolinyl, Benzoazain-dolyl, 1,2,4-Triazinyl, Benzothiazolyl und dergleichen ein.

[0034] "Aralkyl" oder "Arylalkyl" bedeutet eine Arylalkylgruppe, in der das Aryl und Alkyl wie zuvor beschrieben sind. Bevorzugte Aralkyle enthalten eine niedere Alkylgruppe. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Aralkylgruppen schließen Benzyl, 2-Phenethyl und Naphthylmethyl ein. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über das Alkyl.

[0035] "Alkylaryl" bedeutet eine Alkylarylgruppe, in der das Alkyl und Aryl wie zuvor beschrieben sind. Bevorzugte Alkylaryle enthalten eine niedere Alkylgruppe. Ein nicht-einschränkendes Beispiel für eine geeignete Alkylarylgruppe ist Tolyl. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über das Aryl.

[0036] "Cycloalkyl" bedeutet ein nicht-aromatisches monocyclisches oder multicyclisches Ringsystem, das etwa 3 bis etwa 10 Kohlenstoffatome, vorzugsweise etwa 5 bis etwa 10 Kohlenstoffatome enthält. Bevorzugte Cycloalkylringe enthalten etwa 5 bis etwa 7 Ringatome. Das Cycloalkyl kann gegebenenfalls mit einer oder mehreren "Ringsystemsubstituenten" substituiert sein, die gleich oder verschieden sein können und wie oben definiert sind. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete monocyclische Cycloalkyle schließen Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und dergleichen ein. Zu nichteinschränkenden Beispielen für geeignete multicyclische Cycloalkyle gehören 1-Decalinyl, Norbornyl, Adamantyl und dergleichen.

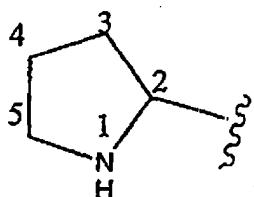
[0037] "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom, und besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

[0038] "Ringsystemsubstituent" bedeutet einen an ein aromatisches oder nicht-aromatisches Ringsystem gebundenen Substituenten, der beispielsweise einen verfügbaren Wasserstoff an dem Ringsystem ersetzt. Ringsystemsubstituenten können gleich oder verschieden sein und sind jeweils unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, Alkylaryl, Heteroaralkyl, Alkylheteroaryl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Acyl, Aroyl, Halogen, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Aryloxy carbonyl, Aralkoxy carbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl, Alkylthio, Arylthio, Heteroarylthio, Aralkylthio, Heteroaralkylthio, Cycloalkyl, Heterocycl, Y_1Y_2N -, Y_1Y_2N -Alkyl-, $Y_1Y_2NC(O)$ - und $Y_1Y_2NSO_2$ -, wobei Y_1 und Y_2 gleich oder unterschiedlich sein können und unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl und Aralkyl.

[0039] "Heterocycl" bedeutet ein nicht-aromatisches gesättigtes monocyclisches oder multicyclisches Ring-system, das etwa 3 bis etwa 10 Ringatome, vorzugsweise etwa 5 bis etwa 10 Ringatome enthält, wobei ein oder mehrere der Atome des Ringsystems ein von Kohlenstoff verschiedenes Element ist bzw. sind, beispielsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel allein oder in Kombination. In dem Ringsystem sind keine benach-

barten Sauerstoff- und/oder Schwefelatome vorhanden. Bevorzugte Heterocyclyle enthalten etwa 5 bis etwa 6 Ringatome. Der Präfix Aza, Oxa oder Thia vor der Heterocyclylstammbezeichnung bedeutet, dass mindestens ein Stickstoff-, Sauerstoff- beziehungsweise Schwefelatom als Ringatom vorhanden ist. Jegliches -NH in einem Heterocyclring kann in geschützter Form vorliegen, wie beispielsweise als -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos)-Gruppe und dergleichen, und diese geschützten Einheiten werden auch als Teil dieser Erfindung angesehen. Das "Heterocyclyl" kann gegebenenfalls mit einem oder mehreren "Ringsystemsubstituenten" substituiert sein, die gleich oder verschieden sein können und wie oben definiert sind. Das Stickstoff- oder Schwefelatom des Heterocycls kann gegebenenfalls zu dem entsprechenden N-Oxid, S-Oxid oder S,S-Dioxid oxidiert sein. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete monocyclische Heterocyclringe schließen Piperidyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl, 1,4-Dioxanyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl und dergleichen ein.

[0040] Es sei darauf hingewiesen, dass es in einem erfindungsgemäßen Heteroatom enthaltenden Ringsystem keine Hydroxylgruppen an Kohlenstoffatomen neben einem N, O oder S gibt sowie keine N- oder S-Gruppen an Kohlenstoff neben einem anderen Heteroatom gibt. In dem Ring



gibt es beispielsweise kein -OH, das an die Kohlenstoffatome mit den Bezeichnungen 2 und 5 gebunden ist.

[0041] "Alkinylalkyl" bedeutet eine Alkinylalkylgruppe, bei der Alkinyl und Alkyl wie zuvor beschrieben sind. Bevorzugte Alkinylalkyle enthalten eine niedere Alkinyl- und eine niedere Alkylgruppe. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über das Alkyl. Zu nicht einschränkenden Beispielen für geeignete Alkinylalkylgruppen gehören Propargylmethyl.

[0042] "Heteroaralkyl" bedeutet eine Heteroarylalkylgruppe, in der das Heteroaryl und Alkyl wie zuvor beschrieben sind. Bevorzugten Heteroaralkyle enthalten eine niedere Alkylgruppe. Zu nicht einschränkenden Beispielen für geeignete Aralkylgruppen gehören Pyridylmethyl und Chinolin-3-ylmethyl. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über das Alkyl.

[0043] "Hydroxyalkyl" bedeutet eine HO-Alkylgruppe, in der Alkyl wie zuvor definiert ist. Bevorzugte Hydroxyalkyle enthalten niederes Alkyl. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Hydroxyalkylgruppen schließen Hydroxymethyl und 2-Hydroxyethyl ein.

[0044] "Acyl" bedeutet eine H-C(O)-, Alkyl-C(O)- oder Cycloalkyl-C(O)- Gruppe, in der die verschiedenen Gruppen wie zuvor beschrieben sind. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über das Carbonyl. Bevorzugte Acyle enthalten ein niederes Alkyl. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Acylgruppen schließen Formyl, Acetyl und Propanoyl ein.

[0045] "Aroyl" bedeutet eine Aryl-C(O)-Gruppe, in der die Arylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über das Carbonyl. Nichteinschränkende Beispiele für geeignete Gruppen schließen Benzoyl und 1-Naphthoyl ein.

[0046] "Alkoxy" bedeutet eine Alkyl-O-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Alkoxygruppen schließen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy und n-Butoxy ein. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über den Ethersauerstoff.

[0047] "Aryloxy" bedeutet eine Aryl-O-Gruppe, in der die Arylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Aryloxygruppen schließen Phenoxy und Naphthoxy ein. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über den Ethersauerstoff.

[0048] "Aralkyloxy" bedeutet eine Aralkyl-O-Gruppe, in der die Aralkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Aralkyloxygruppen schließen Benzyloxy und 1- und 2-Naphthalinmethoxy ein. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über den Ethersauerstoff.

[0049] "Alkylthio" bedeutet eine Alkyl-S-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Zu

nicht-einschränkenden Beispielen für geeignete Alkylthiogruppen gehören Methylthio und Ethylthio. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über den Schwefel.

[0050] "Arylthio" bedeutet eine Aryl-S-Gruppe, in der die Arylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Arylthiogruppen schließen Phenylthio und Naphthylthio ein. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über den Schwefel.

[0051] "Aralkylthio" bedeutet eine Aralkyl-S-Gruppe, in der die Aralkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Ein nichteinschränkendes Beispiel für eine geeignete Aralkylthiogruppe ist Benzylthio. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über den Schwefel.

[0052] "Alkoxy carbonyl" bedeutet eine Alkyl-O-CO- Gruppe. Nichteinschränkende Beispiele für geeignete Alkoxy carbonylgruppen schließen Methoxy carbonyl und Ethoxy carbonyl ein. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über das Carbonyl.

[0053] "Aryloxy carbonyl" bedeutet eine Aryl-O-C(O)- Gruppe. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Aryloxy carbonylgruppen schließen Phenoxy carbonyl und Naphthoxy carbonyl ein. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über das Carbonyl.

[0054] "Aralkoxy carbonyl" bedeutet eine Aralkyl-O-C(O)- Gruppe Ein nicht-einschränkendes Beispiel für eine geeignete Aralkoxy carbonylgruppe ist Benzyloxy carbonyl. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über das Carbonyl.

[0055] "Alkylsulfonyl" bedeutet eine Alkyl-S(O₂)- Gruppe. Bevorzugte Gruppen sind jene, in denen die Alkylgruppe niederes Alkyl ist. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über das Sulfonyl.

[0056] "Arylsulfonyl" bedeutet eine Aryl-S(O₂)- Gruppe. Die Bindung an die Stammeinheit erfolgt über das Sulfonyl.

[0057] Der Begriff "substituiert" bedeutet, dass ein oder mehrere Wasserstoffe an dem angegebenen Atom durch eine Auswahl der angegebenen Gruppe ersetzt wird, vorausgesetzt, dass die normale Wertigkeit des angegebenen Atoms unter den bestehenden Bedingungen nicht überschritten wird und die Substitution zu einer stabilen Verbindung führt. Kombinationen von Substituenten und/oder Variablen sind nur dann zulässig, wenn solche Kombinationen zu stabilen Verbindungen führen. Mit "stabilen Verbindung" oder "stabilen Struktur" ist eine Verbindung gemeint, die ausreichend robust ist, um die Isolierung zu einem brauchbaren Reinheitsgrad aus einer Reaktionsmischung und die Formulierung zu einem wirksamen therapeutischen Mittel zu überstehen.

[0058] Der Begriff "gegebenenfalls substituiert" bedeutet gegebenenfalls mit den angegebenen Gruppen, Resten oder Einheiten substituiert.

[0059] Es sei auch darauf hingewiesen, dass von jeglichem Heteroatom mit nicht abgesättigten Valenzen in dem Text, den Schemata, Beispielen und Tabellen hier angenommen wird, dass es das Wasserstoffatom/die Wasserstoffatome aufweist, um die Valenzen abzusättigen.

[0060] Wenn eine funktionale Gruppe in einer Verbindung als "geschützt" bezeichnet wird, bedeutet dies, dass die Gruppe in modifizierter Form vorliegt, um unerwünschte Nebenreaktionen an der geschützten Stelle auszuschließen, wenn die Verbindung einer Reaktion unterzogen wird. Geeignete Schutzgruppen sind Fachleuten bekannt, wobei auf Standardlehrbücher wie beispielsweise T. W. Greene et al, Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New York, verwiesen wird.

[0061] Wenn irgendeine Variable (z. B. Aryl, Heterocylus, R², usw.) mehr als ein Mal in irgendeinem Bestandteil oder in Formel III vorkommt, ist ihre Definition bei jedem Vorkommen unabhängig von ihrer Definition bei jedem anderen Vorkommen.

[0062] Der Begriff "Zusammensetzung" soll ein Produkt beinhalten, das die angegebenen Bestandteile in den spezifizierten Mengen enthält, sowie jegliches Produkt, das direkt oder indirekt aus der Kombination der spezifizierten Bestandteile in den spezifizierten Mengen resultiert.

[0063] Es sind hier auch Prodrugs und Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen eingeschlossen. Der

Begriff "Prodrug" bezeichnet hier eine Verbindung, die ein Wirkstoffvorläufer ist, der bei Verabreichung an ein Subjekt durch metabolische oder chemische Prozesse chemisch verändert wird, um eine Verbindung der Formel III oder ein Salz und/oder Solvat davon zu ergeben. Eine Erörterung von Prodrugs findet sich in T. Higuchi und V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987), Band 14 der A.C.S. Symposium-Reihe, und in Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, Herausgeber, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, wobei hier auf beide Bezug genommen wird.

[0064] "Solvat" bedeutet eine physikalische Assoziation einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem oder mehreren Lösungsmittelmolekülen. Diese physikalische Assoziation beinhaltet variierende Grade von ionischer und kovalenter Bindung einschließlich Wasserstoffbrückenbindung. In bestimmten Fällen kann das Solvat isoliert werden, beispielsweise wenn ein oder mehr Lösungsmittelmoleküle in das Kristallgitter des kristallinen Feststoffs eingebaut werden. "Solvat" schließt sowohl Lösungsphasensolvate als auch isolierbare Solvate ein. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Solvate schließen Ethanolate, Methanolate und der gleichen ein. "Hydrat" ist ein Solvat, wobei das Lösungsmittelmolekül H_2O ist.

[0065] "Wirksame Menge" oder "therapeutisch wirksame Menge" soll eine Menge der erfindungsgemäßen Verbindung oder einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung beschreiben, die effektiv die CDK(s) inhibieren und somit den gewünschten therapeutischen, lindernden oder präventiven Effekt erzeugen.

[0066] Die Verbindungen der Formel III können Salze bilden, die auch innerhalb des Umfangs dieser Erfindung liegen. Die Bezugnahme auf eine Verbindung der Formel III soll hier die Bezugnahme auf deren Salze einschließen, wenn nicht anders angegeben. Der Begriff "Salz(e)" bezeichnet hier saure Salze, die mit anorganischen und/oder organischen Säuren gebildet sind, sowie basische Salze, die mit anorganischen und/oder organischen Basen gebildet sind. Wenn eine Verbindung der Formel III zudem sowohl eine basische Einheit wie, jedoch nicht begrenzt auf ein Pyridin oder Imidazol, und eine saure Einheit enthält, wie eine Carbonsäure, jedoch nicht darauf begrenzt, können Zwitterionen ("innere Salze") gebildet werden und diese sind hier in den Begriff "Salz(e)" eingeschlossen. Pharmazeutisch annehmbare (d. h. nicht-toxische, physiologisch annehmbare) Salze sind bevorzugt, obwohl auch andere Salze brauchbar sind. Salze der Verbindungen der Formel III können beispielsweise gebildet werden, indem eine Verbindung der Formel III mit einer Menge an Säure oder Base, wie einer äquivalenten Menge, in einem Medium umgesetzt werden, wie einem, in dem das Salz ausfällt, oder in einem wässrigen Medium, gefolgt von Lyophilisierung.

[0067] Zu beispielhaften Säureadditionssalzen gehören Acetate, Ascorbate, Benzoate, Benzolsulfonate, Eissulfate, Borgte, Butyrate, Citrate, Camphorate, Camphersulfonate, Fumarate, Hydrochloride, Hydrobromide, Hydroiodide, Lactate, Maleate, Methansulfonate, Naphthalinsulfonate, Nitrate, Oxalate, Phosphate, Propionate, Salicylate, Succinate, Sulfate, Tartrate, Thiocyanate, Toluolsulfonate (auch als Tosylate bekannt) und der gleichen. Säuren, die allgemein für die Bildung pharmazeutisch brauchbarer Salze aus basischen pharmazeutischen Verbindungen als geeignet angesehen werden, sind zudem beispielsweise in S. Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al., The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York, und in The Orange Book (Fond & Drug Administration, Washington, DC, auf ihrer Website) erörtert. Auf diese Offenbarungen wird hier Bezug genommen.

[0068] Beispielhafte basische Salze schließen Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze wie Natrium-, Lithium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze wie Calcium- und Magnesiumsalze, Salze mit organischen Basen (beispielsweise organischen Aminen), wie Dicyclohexylaminen, t-Butylaminen, und Salzen mit Aminosäuren wie Arginin, Lysin und dergleichen ein. Basische stickstoffhaltige Gruppen können mit Mitteln wie niederen Alkylhalogeniden (z. B. Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchloriden, -bromiden und -iodiden), Dialkylsulfaten (z. B. Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diamylsulfaten), langkettigen Halogeniden (z. B. Decyl-, Lauryl- und Stearylchloriden, -bromiden und -iodiden), Aralkylhalogeniden (z. B. Benzyl- und Phenethylbromiden) und anderen quaternisiert werden.

[0069] Alle derartigen Säuresalze und Basesalze sollen pharmazeutisch annehmbare Salze innerhalb des Umfangs der Erfindung sein, und alle Säure- oder Basensalze werden für erfindungsgemäße Zwecke als zu den freien Formen der entsprechenden Verbindungen äquivalent angesehen.

[0070] Verbindungen der Formel III und Salze und Solvate und Prodrugs davon können in ihrer tautomeren Form vorliegen (beispielsweise als Amid oder Iminoether). Alle derartigen tautomeren Formen werden hier als Teil der vorliegenden Erfindung angesehen.

[0071] Alle Stereoisomere (beispielsweise geometrische Isomere, optische Isomere und dergleichen) der vorliegenden Verbindungen (einschließlich jene der Salze, Solvate und Prodrugs der Verbindungen sowie der Salze und Solvate der Prodrugs), wie jene, die aufgrund von asymmetrischen Kohlenstoffatomen an verschiedenen Substituenten vorliegen können, einschließlich enantiomeren Formen (die sogar in Abwesenheit asymmetrischer Kohlenstoffatome vorliegen können), rotameren Formen, Atropisomeren und diastereomeren Formen, sind hier in den Umfang dieser Erfindung eingeschlossen, ebenso wie Positionsisomere (wie beispielsweise 4-Pyridyl und 3-Pyridyl). Individuelle Stereoisomere der erfindungsgemäßen Verbindungen können beispielsweise im Wesentlichen frei von anderen Isomeren sein, oder können beispielsweise als Racemate oder mit allen anderen oder anderen ausgewählten Stereoisomeren gemischt sein. Die chiralen Zentren der vorliegenden Erfindung können die S- oder R-Konfiguration haben, wie durch die Empfehlungen der IUPAC von 1974 definiert. Die Verwendung der Begriffe "Salz", "Solvat", "Prodrug" und dergleichen soll gleichermaßen für das Salz, Solvat und Prodrug von Enantiomeren, Stereoisomeren, Rotameren, Tautomeren, Positionsisomeren, Racematen oder Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen gelten.

[0072] Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben pharmakologische Eigenschaften, insbesondere können die Verbindungen der Formel III Inhibitoren von Proteinkinasen sein, wie den cyclinabhängigen Kinasen (CDKs), beispielsweise CDC2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7 und CDK8. Es wird erwartet, dass die neuen Verbindungen der Formel III zur Therapie proliferierender Erkrankungen brauchbar sind, wie Krebs, Autoimmunerkrankungen, viralen Erkrankungen, Pilzerkrankungen, neurologischen/neurodegenerativen Störungen, Arthritis, Entzündung, antiproliferierenden (z. B. Rethinopathie des Auges), neuronalen Erkrankungen, Alopezie und Herz-Kreislauf-Erkrankung. Viele dieser Erkrankungen und Störungen sind in der bereits genannten US 6,413,974 genannt, auf deren Offenbarung hier Bezug genommen wird.

[0073] Die Verbindungen der Formel III können spezieller zur Behandlung einer Vielzahl von Krebserkrankungen brauchbar sein, einschließlich der folgenden (jedoch nicht auf diese begrenzt): Karzinome, einschließlich derjenigen von Blase, Brust, Kolon, der Niere, Leber, Lunge einschließlich kleinzelligem Lungenkrebs, Ösophagus, Gallenblase, Ovar, Pankreas, Magen, Zervix, Schilddrüse, Prostata und Haut, einschließlich Schuppenzellkarzinom, hämatopoietischen Tumoren des Lymphoidsystems einschließlich Leukämie, akuter Lymphozytenleukämie, akuter Lymphoblastenleukämie, B-Zellenlymphom, T-Zellenlymphom, Hodgkins-Lymphom, Non-Hodgkins-Lymphom, Haarzellenlymphom, Burkett-Lymphom, hämatopoietischen Tumoren des Myeloidsystems einschließlich akuter und chronischer myelogener Leukämie, myelodysplastischem Syndrom, Promyelozytenleukämie, Tumoren mesenchymalen Ursprungs einschließlich Fibrosarkom, Rhabdomyosarkom, Tumoren des zentralen und peripheren Nervensystems einschließlich Astrozytom, Neuroblastom, Gliom und Schwannomen, und andere Tumoren einschließlich Melanom, Seminom, Teratokarzinom, Osteosarkom, Xenoderma pigmentosum, Keratoanthom, Schilddrüsenfollikelkrebs und Kaposi-Sarkom.

[0074] Wegen der Schlüsselrolle von CDKs bei der Regulierung der zellulären Proliferation im Allgemeinen können Inhibitoren als reversible zytostatische Mittel wirken, die zur Behandlung jeglichen Krankheitsprozesses brauchbar sein können, der abnormale zelluläre Proliferation zeigt, z. B. gutartige Prostatahyperplasie, familiäre adenomatöre Polypose, Neurofibromatose, Atherosklerose, Lungenfibrose, Arthritis, Psoriasis, Glomerulonephritis, Restenose nach Angioplastik oder Gefäßchirurgie, hypertrophe Narbenbildung, entzündliche Darmerkrankung, Transplantatabstoßung, Endotoxinschock und Pilzinfektionen.

[0075] Verbindungen der Formel III können auch zur Behandlung von Morbus Alzheimer brauchbar sein, wie durch die neuere Feststellung nahegelegt wird, dass CDK5 an der Phosphorylierung von tau-Protein beteiligt ist (J. Biochem, (1995), 117, 741-749).

[0076] Verbindungen der Formel III können Apoptose induzieren oder inhibieren. Die apoptotische Reaktion erfolgt in einer Vielzahl von Krankheiten des Menschen irrtümlich. Verbindungen der Formel III sind als Modulatoren der Apoptose zur Behandlung von Krebs (einschließlich der hier genannten Typen, jedoch nicht auf diese begrenzt), Virusinfektionen (einschließlich, aber nicht begrenzt auf Herpesvirus, Pockenvirus, Epstein-Barr-Virus, Sindbisvirus und Adenovirus), Prävention der AIDS-Entwicklung bei HIV-infizierten Individuen, Autoimmunerkrankungen (einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf systemischen Lupus erythematosus, autoimmunvermittelte Glomerulonephritis, rheumatoide Arthritis, Psoriasis, entzündliche Darmerkrankung und Autoimmun-Diabetes mellitus), neurodegenerative Erkrankungen (einschließlich, aber nicht begrenzt auf Morbus Alzheimer, mit AIDS zusammenhängender Demenz, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, Retinitis pigmentosa, spinaler Muskelatrophie und zerebellarer Degeneration), myelodysplastischen Syndromen, aplastischer Anämie, ischämischer Verletzung im Zusammenhang mit Herzinfarkt, Schlaganfall und Reperfusionsverletzung, Arrhythmie, Atherosklerose, toxininduzierten oder mit Alkohol zusammenhängenden Lebererkrankungen, hämatologischen Erkrankungen (einschließlich, aber nicht begrenzt auf chronische Anämie und

aplastische Anämie), degenerativen Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems (einschließlich, aber nicht begrenzt auf Osteoporose und Arthritis), aspirin-sensitiver Rhinosinusitis, zystischer Fibrose, multipler Sklerose, Nierenerkrankungen und Krebsschmerz.

[0077] Verbindungen der Formel III können als Inhibitoren der CDKs das Niveau der zellulären RNA- und DNA-Synthese modulieren. Diese Mittel wären daher bei der Behandlung viraler Infektionen brauchbar (einschließlich, aber nicht begrenzt auf HIV, humanes Papillomavirus, Herpesvirus, Pockenvirus, Epstein-Barr-Virus, Sindbisvirus und Adenovirus).

[0078] Verbindungen der Formel III können auch bei der Chemoprävention von Krebs brauchbar sein. Chemoprävention ist definiert als Inhibierung der Entwicklung von invasivem Krebs, indem entweder das initiierende mutagene Ereignis blockiert wird oder die Progression der prämalignen Zellen blockiert wird, die bereits eine Schädigung erlitten haben, oder Inhibierung des Wiederauftretens des Tumors.

[0079] Verbindungen der Formel III können auch zur Inhibierung von Tumorangiogenese und Metastase brauchbar sein.

[0080] Verbindungen der Formel III können auch als Inhibitoren anderer Proteinkinasen wirken, z. B. Proteinkinase C, her2, raf 1, MEK1, MAP Kinase, EGF Rezeptor, PDGF Rezeptor, IGF Rezeptor; PI3 Kinase, wee1 Kinase, Src, Abl, und somit zur Behandlung von Erkrankungen wirksam sein, die mit anderen Proteinkinasen assoziiert sind.

[0081] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung eines Säugers (z. B. Menschen) mit einer Erkrankung oder einem Zustand, die bzw. der mit den CDKs assoziiert sind, indem dem Säuger eine therapeutisch wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der Formel III oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat der Verbindung verabreicht wird.

[0082] Eine bevorzugte Dosis ist etwa 0,001 bis 500 mg/kg Körpergewicht/Tag der Verbindung der Formel III. Eine besonders bevorzugte Dosis ist etwa 0,01 bis 25 mg/kg/Tag von einer Verbindung der Formel III oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz oder Solvat der Verbindung.

[0083] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination (zusammen oder nacheinander verabreicht mit) mit einer oder mehreren Antikrebsbehandlungen brauchbar sein, wie Strahlungstherapie und/oder einem oder mehreren Antikrebsmitteln ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus zytostatischen Mitteln, zytotoxischen Mitteln (wie beispielsweise, ohne darauf begrenzt zu sein, DNA-interaktiven Mitteln (wie Cisplatin oder Doxorubicin)); Taxanen (z. B. Taxoter, Taxol); Topoisomerase II Inhibitoren (wie Etoposid); Topoisomerase I Inhibitoren (wie Irinotecan (oder CPT-11), Camptostar oder Topotecan); Tubulin-interagierenden Mitteln (wie Paclitaxel, Docetaxel oder den Epothilonen); Hormonmitteln (wie Tamoxifen); Thymidilat-Synthaseinhibitoren (wie 5-Fluoruracil); Antimetaboliten (wie Methotrexat); Alkylierungsmitteln (wie Temozolomid (TEMODARTM von Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey, USA), Cyclophosphamid); Farnesylproteintransferaseinhibitoren (wie SARASARTM(4-[2-[4-[(11R)-3,10-Dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5Hbenzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl]-1-piperidinyl]-2-oxoethyl]-1-piperidincarboxamid oder SCH 66336 von Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey, USA), Tipifarnib (Zarnestra[®] oder R115777 von Janssen Pharmaceuticals), L778.123 (ein Farnesylproteintransferaseinhibitor von Merck & Company, Whitehouse Station, New Jersey, USA), BMS 214662 (ein Farnesylproteintransferaseinhibitor von Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, New Jersey, USA); Signalweiterleitungsinhibitoren (wie Iressa (von Astra Zeneca Pharmaceuticals, England)), Tarceva (EGFR-Kinaseinhibitoren), Antikörper für EGFR (z. B. C225), GLEEVECTM (C-abl-Kinaseinhibitor von Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, New Jersey, USA); Interferone wie beispielsweise Intron (von Schering-Plough Corporation), Peg-Intron (von Schering-Plough Corporation); Hormontherapiekombinationen; Aromatasekombinationen; Ara-C, Adriamycin, Cytoxan und Gemcitabin.

[0084] Zu anderen Antikrebsmitteln (auch als antineoplastische Mittel bekannt) gehören, ohne auf diese begrenzt zu sein, Uracil-Lost, Chlormethin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylenmelamin, Triethylenthiophosphoramin, Busulfan, Carmustin, Lomustin, Streptozocin, Dacarbazine, Flouxuridin, Cytarabin, 6-Mercaptourin, 6-Thioguanin, Fludarabinphosphat, Oxaliplatin, Leucovirin, Oxaliplatin (ELOXATINTM von Sanofi, Synthelabo Pharmaceuticals, Frankreich), Pentostatin, Vinblastin, Vincristin, Vindezin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mithramycin, Deoxycoformycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Teniposid, 17 α -Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosteron, Prednison, Fluoxymesteron, Dromostanolonpropionat, Testolacton, Megestrolacetat, Methylprednisolon, Methyltestoste-

ron, Prednisolon, Triamcinolon, Chlortrianisen, Hydroxyprogesteron, Aminoglutethimid, Estramustin, Medroxyprogesteronacetat, Leuprorelin, Flutamid, Toremifen, Goserelin, Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyharnstoff, Amsacrin, Procarbazin, Mitotan, Mitoxantron, Levamisol, Navelben, CPT-11, Anastrazol, Letrazol, Capecitabine, Raloxifin, Droloxifin und Hexamethylmelamin.

[0085] Diese Kombinationsprodukte verwenden, wenn sie als feste Dosierungsform formuliert sind, die erfindungsgemäßen Verbindungen in dem hier beschriebenen Dosierbereich und das andere pharmazeutisch aktive Mittel oder die Behandlung innerhalb seines/ihres Dosierbereichs. Es ist beispielsweise gefunden worden, dass der CDC2-Inhibitor Olomucin synergistisch mit bekannten zytotoxischen Mitteln wirkt, um Apoptose zu induzieren (J. Cell Sci. (1995) 108, 2897). Verbindungen der Formel III können auch sequentiell mit bekannten Antikrebs- oder zytotoxischen Mitteln verabreicht werden, wenn eine Kombinationsformulierung unangebracht ist. Die Erfindung ist hinsichtlich der Verabreichungsreihenfolge nicht begrenzt; Verbindungen der Formel III können vor oder nach Verabreichung des bekannten Antikrebs- oder zytotoxischen Mittels verabreicht werden. Die zytotoxische Aktivität des cyclinabhängigen Kinaseinhibitors Flavopiridol wird durch die Reihenfolge der Verabreichung mit Antikrebsmitteln beeinflusst, Cancer Research, (1997) 57, 3375. Derartige Techniken liegen innerhalb des Wissens von Fachleuten sowie behandelnden Ärzten.

[0086] Diese Erfindung schließt demnach in einem Aspekt Kombinationen ein, die eine Menge von mindestens einer Verbindung der Formel III oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon sowie eine Menge von einer oder mehreren Antikrebsbehandlungen und oben aufgeführten Antikrebsmitteln enthalten, wobei die Mengen der Verbindungen/Behandlungen zu einer erwünschten therapeutischen Wirkung führen.

[0087] Die pharmakologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch eine Reihe pharmakologischer Assays bestätigt werden. Die beispielhaften pharmakologischen Assays, die nachfolgend beschrieben werden, sind mit den erfindungsgemäßen Verbindungen und ihren Salzen durchgeführt worden.

[0088] Diese Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung der Formel III oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat der Verbindung und mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger dafür enthalten.

[0089] Zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen aus den in dieser Erfindung beschriebenen Verbindungen können inerte, pharmazeutisch annehmbare Träger fest oder flüssig sein. Zubereitungen in fester Form schließen Pulver, Tabletten, dispergierbare Körner, Kapseln, Oblatenkapseln und Zäpfchen ein. Die Pulver und Tabletten können aus etwa 5 bis etwa 95 aktivem Bestandteil zusammensetzt sein. Geeignete feste Träger sind in der Technik bekannt, z. B. Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker oder Lactose. Tabletten, Pulver, Kapseln und Oblatenkapseln können als feste Dosierungsformen verwendet werden, die für die orale Verabreichung geeignet sind. Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Träger und Fertigungsverfahren für verschiedene Zusammensetzungen finden sich in A. Gennaro (Herausgeber), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. Auflage, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, USA.

[0090] Zubereitungen in flüssiger Form schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Als Beispiel können Wasser oder Wasser-Propylenglykol-Lösungen für die parenterale Injektion oder Zugabe von Süßungsmitteln und Opazifizierungsmitteln für orale Lösungen, Suspensionen und Emulsionen genannt werden. Flüssige Zubereitungen können auch Lösungen für intranasale Verabreichung einschließen.

[0091] Aerosolzubereitungen, die zur Inhalation geeignet sind, können Lösungen und Feststoffe in Pulverform einschließen, die in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger wie inertem komprimiertem Gas, z. B. Stickstoff, vorliegen können.

[0092] Ebenfalls eingeschlossen sind Zubereitungen in fester Form, die kurz vor Gebrauch in Zubereitungen in flüssiger Form für orale oder parenterale Verabreichungen überführt werden sollen. Solche flüssigen Formen schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein.

[0093] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch transdermal verabreicht sein. Die transdermalen Zusammensetzungen können die Form von Cremes, Lotionen, Aerosolen und/oder Emulsionen annehmen, und können einem Transdermalpflaster vom Matrix- oder Reservoirtyp zugefügt werden, wie in der Technik zu diesem Zweck konventionell ist.

[0094] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch subkutan verabreicht sein.

[0095] Die Verbindung wird vorzugsweise oral verabreicht.

[0096] Die pharmazeutische Zubereitung liegt vorzugsweise in Einheitsdosisform vor. In einer solchen Form wird die Zubereitung in geeignet bemessene Einheitsdosen unterteilt, die geeignete Mengen der aktiven Komponente enthalten, z. B. eine wirksame Menge, um den gewünschten Zweck zu erreichen.

[0097] Die Menge an aktiver Verbindung in einer Einheitszubereitungsdosis kann gemäß der speziellen Anwendung auf etwa 1 mg bis etwa 100 mg, vorzugsweise etwa 1 mg bis etwa 50 mg, insbesondere etwa 1 mg bis etwa 25 mg variiert oder eingestellt werden.

[0098] Die tatsächlich verwendete Dosis kann gemäß den Erfordernissen des Patienten und dem Schweregrad des behandelten Zustands variiert werden. Die Bestimmung des richtigen Dosierschemas für eine spezielle Situation liegt innerhalb des Wissens des Fachmanns. Der Bequemlichkeit halber kann die gesamte Tagesdosis unterteilt und nach Bedarf portionsweise über den Tag verabreicht werden.

[0099] Die Menge und Frequenz der Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder der pharmazeutisch annehmbaren Salze derselben werden gemäß der Beurteilung des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von Faktoren wie Alter, Zustand und Größe des Patienten sowie dem Schweregrad der zu behandelnden Symptome festgelegt. Ein typisches empfohlenes Tagesdosierschema für die orale Verabreichung kann im Bereich von etwa 1 mg/kg/Tag bis etwa 500 mg/kg/Tag, vorzugsweise 1 mg/Tag bis 200 mg/Tag, in zwei bis vier unterteilten Dosen liegen.

[0100] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Kit, der eine therapeutisch wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der Formel III oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat der Verbindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, ein Vehikel oder Verdünnungsmittel enthält.

[0101] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung ist ein Kit, der eine Menge von mindestens einer Verbindung der Formel III oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat der Verbindung und eine Menge von mindestens einer Antikrebstherapie und/oder einem oben aufgeführten Antikrebsmittel enthält, wobei die Mengen der zwei oder mehr Bestandteile zu einer gewünschten therapeutischen Wirkung führt.

[0102] Die hier offenbare Erfindung wird durch die folgenden Zubereitungen und Beispiele veranschaulicht, die nicht als den Umfang der Offenbarung einschränkend angesehen werden. Alternative mechanistische Wege und analoge Strukturen ergeben sich Fachleuten von selbst.

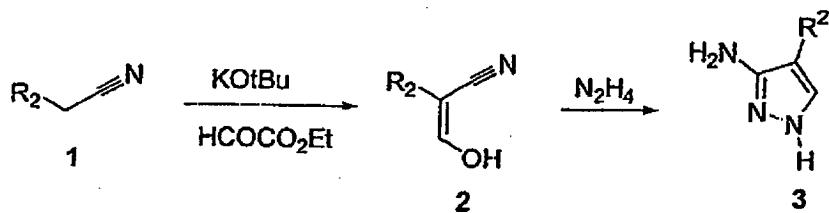
[0103] Wenn NMR-Daten angegeben sind, wurden ^1H -Spektren auf entweder einem Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H), Varian Gemini-300 (300 MHz) oder XL-400 (400 MHz) erhalten und sind als ppm in tieferem Feld als Me_4Si angegeben, wobei Anzahl der Protonen, Multiplizitäten und Kopplungskonstanten in Klammern angegeben sind. Wenn LC/MS-Daten angegeben sind, wurden die Analysen mit einem Applied Biosystems API-100 Massenspektrometer und Shimadzu SCL-10A LC Säule durchgeführt: Altech platinum C18, 3 μm ; 33 mm \times 7 mm Innendurchmesser; Gradientendurchfluss: 0 Min – 10% CH_3CN , 5 Min – 95% CH_3CN , 7 Min – 95% CH_3CN , 7,5 Min – 10% CH_3CN , 9 Min – Stopp. Angegeben sind die Retentionszeit und das beobachtete Stammion.

[0104] Die folgenden Lösungsmittel und Reagenzien können hier durch ihre Abkürzungen in Klammern bezeichnet werden: Dünnschichtchromatographie: DC, Dichlormethan: CH_2Cl_2 , Ethylacetat: AcOEt oder EtOAc , Methanol: MeOH , Trifluoracetat: TFA, Triethylamin: Et_3N oder TEA, Butoxycarbonyl: n-Boc oder Boc. Kernmagnetresonanzspektroskopie: NMR, Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie: LCMS, hochauflösende Massenspektrometrie: HRMS, Milliliter: ml, Millimol: mmol, Mikroliter: μl , Gramm: g, Milligramm: mg, Raumtemperatur oder RT (Umgebungstemperatur): etwa 25°C.

Beispiele

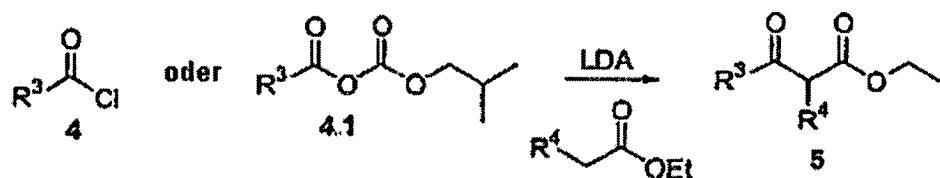
[0105] Die in dieser Erfindung beschriebenen Verbindungen können allgemein nach den nachfolgend beschriebenen allgemeinen Wegen hergestellt werden. Die Behandlung des Ausgangsnitrils (Schema 1) mit Kalium-t-butoxid und Ethylformiat führt zu dem Intermediat-Enol 2, welches nach Behandlung mit Hydrazin das gewünschte substituierte 3-Aminopyrazol ergibt.

Schema 1



[0106] Kondensation der Verbindungen vom Typ 3 mit dem passend funktionalisierten Ketoester vom Typ 5 führt zu den Pyridonen 6, wie in Schema 3 gezeigt ist. Die in diesem allgemeinen Weg verwendeten Ketoester sind entweder im Handel erhältlich oder können wie in Schema 2 illustriert hergestellt werden.

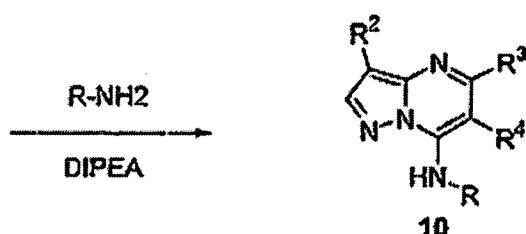
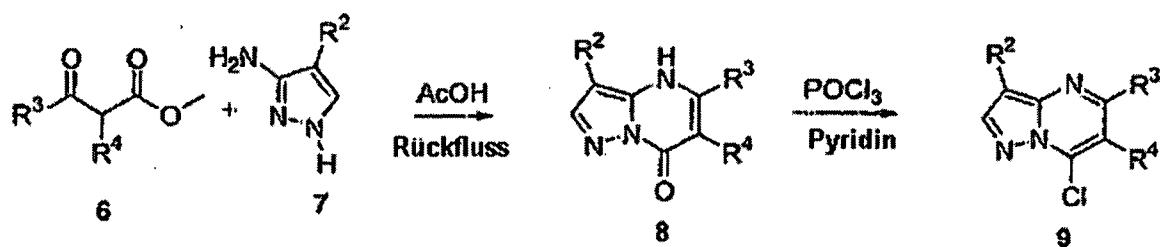
Schema 2



[0107] Die Chloride vom Typ 9 können durch Behandlung der Pyridone 8 mit POCl₃ hergestellt werden. Wenn R² gleich H ist, ist durch elektrophile Halogenierung, Acylierung und verschiedene andere elektrophile aromatische Substitutionen an den Verbindungen vom Typ 9 Substitution an dieser Position möglich.

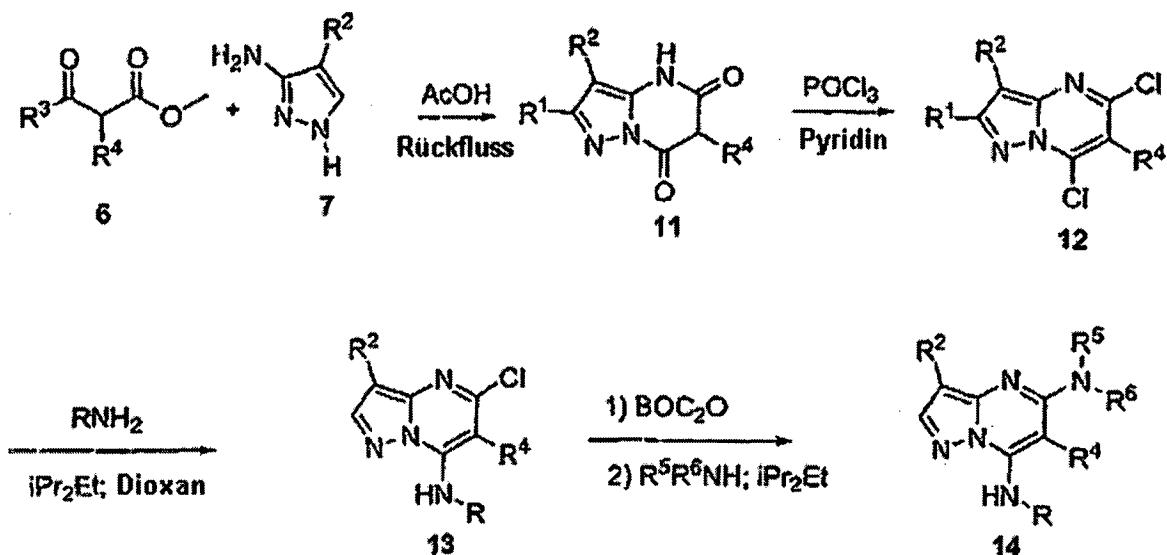
[0108] Einbau der N7-Aminofunktionalität kann durch Ersetzen des Chlorids der Verbindungen vom Typ 9 durch Reaktion mit dem passenden Amin bewirkt werden, wie in Schema 3 gezeigt ist.

Schema 3



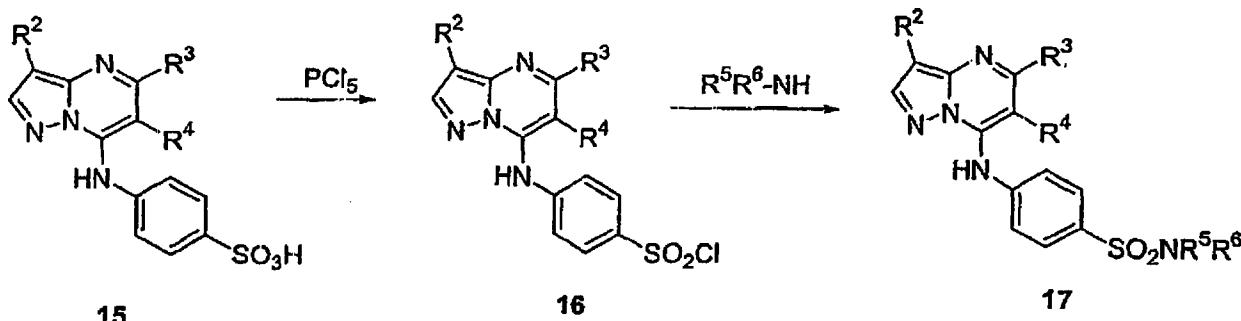
[0109] Wenn in Verbindungen vom Typ 6 R³ = OEt, können die Dichloride vom Typ 12 leicht wie in Schema 4 beschrieben hergestellt werden. Selektive Ersetzungen des 7-Chlorids führen zu Verbindungen vom Typ 13, die leicht in Produkte vom Typ 14 überführt werden können.

Schema 4

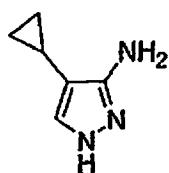


[0110] In Verbindungen vom Typ 15 führt, wie in Schema 5 gezeigt ist, Chlorierung der Sulfonsäure unter Bildung von 16, gefolgt von direktem Ersatz durch Amin, zu Verbindungen vom Typ 17.

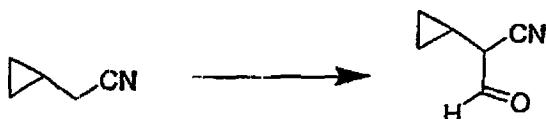
Schema 5



PRÄPARATIVES BEISPIEL 1



Stufe A:



[0111] Es wurde ein Verfahren aus dem deutschen Patent DE 19834047 A1, Seite 19, verwendet. Zu einer Lösung von KOtBu (6,17 g, 0,055 Mol) in wasserfreiem THF (40 ml) wurde tropfenweise eine Lösung von Cyclopropylacetonitril (2,0 g, 0,025 Mol) und Ethylformiat (4,07 g, 0,055 Mol) in wasserfreiem THF (4 ml) gegeben. Es bildete sich sofort ein Niederschlag. Die Mischung wurde 12 Stunden gerührt. Es wurde unter Vakuum konzentriert und der Rückstand mit Et2O (50 ml) gerührt. Es wurde dekantiert und der resultierende Rückstand mit Et2O (2 x 50 ml) gewaschen und Et2O unter Vakuum von dem Rückstand entfernt. Der Rückstand wurde

in kaltem H₂O (20 ml) gelöst und mit 12 N HCl auf pH 4-5 eingestellt. Die Mischung wurde mit CH₂Cl₂ (2 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, über MgSO₄ getrocknet und unter Vakuum konzentriert, um den Aldehyd als bräunliche Flüssigkeit zu ergeben.

Stufe B:



[0112] Das Produkt aus dem präparativen Beispiel 1, Stufe A (2,12 g, 0,0195 Mol), NH₂NH₂·H₂O (1,95 g, 0,039 Mol) und 1,8 g (0,029 Mol) Eisessig CH₃CO₂H (1,8 g, 0,029 Mol) wurden in EtOH (10 ml) gelöst. Es wurde 6 Stunden unter Rückfluss gehalten und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (150 ml) aufgeschlämmt und der pH-Wert mit 1 N NaOH auf 9 eingestellt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter Vakuum konzentriert, um das Produkt als wachsartigen orangen Feststoff zu ergeben.

PRÄPARATIVE BEISPIELE 2-3

[0113] Nach im Wesentlichen dem gleichen Verfahren, das im präparativen Beispiel 1 beschrieben ist, wobei nur das entsprechende Nitril in Spalte 2 von Tabelle 2 eingesetzt wurde, wurden die in Spalte 3 von Tabelle 2 gezeigten Verbindungen hergestellt:

TABELLE 2

Präp. Beisp.	Spalte 2	Spalte 3
2		
3		

PRÄPARATIVES BEISPIEL 4



[0114] Die Reaktionen wurden wie in (K. O. Olsen, J. Org. Chem., (1987) 52, 4531-4536) beschrieben durchgeführt. Zu einer gerührten Lösung von Lithiumdiisopropylamid in THF wurde bei -65 bis -70°C tropfenweise frisch destilliertes Ethylacetat gegeben. Die resultierende Lösung wurde 30 Minuten gerührt, und das Säurechlorid wurde als Lösung in THF zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei -65 bis -70°C gerührt und danach durch die Zugabe von 1 N HCl-Lösung abgebrochen. Die resultierende zweiphasige Mischung wurde auf Umgebungstemperatur erwärmt gelassen. Die resultierende Mischung wurde mit EtOAc (100 ml) verdünnt, die organische Phase wurde aufgefangen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und

im Vakuum konzentriert, um die rohen β -Ketoester zu ergeben, die in den nachfolgenden Kondensationen verwendet wurden.

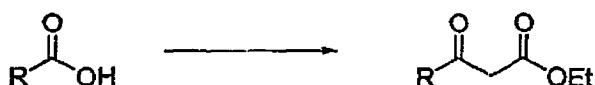
PRÄPARATIVE BEISPIELE 5-10

[0115] Nach im Wesentlichen dem gleichen Verfahren, das im präparativen Beispiel 4 beschrieben ist, wobei nur die in Spalte 2 von Tabelle 3 gezeigten Säurechloride eingesetzt wurden, wurden die in Spalte 3 von Tabelle 3 gezeigten β -Ketoester hergestellt:

TABELLE 3

Präp. Beisp.	Spalte 2	Spalte 3	Daten
5			Ausbeute = 99 %, LCMS: MH^+ = 223
6			Ausbeute = 99 %, LCMS: MH^+ = 253
7			Ausbeute = 80%, LCMS: MH^+ = 261
8			Ausbeute = 93 %, MH^+ = 199
9			Ausbeute = 93 %
10			Ausbeute = 100 %

PRÄPARATIVES BEISPIEL 11



[0116] Zu einer Lösung der Säure in THF wurde Et_3N gegeben, anschließend Isobutylchlorformiat bei -20 bis -30°C . Nachdem die Mischung 30 Minuten lang bei -20 bis -30°C gerührt wurde, wurde Triethylaminhydrochlorid unter Argon abfiltriert, und das Filtrat wurde bei -65 bis -70°C zu der LDA-EtOAc-Reaktionsmischung gegeben (die wie in Verfahren A beschrieben hergestellt wurde). Nach Zugabe von 1 N HCl und anschließende Routine-Aufarbeitung der Reaktionsmischung und Verdampfen der Lösungsmittel wurden die rohen β -Ketoester isoliert. Das Rohmaterial wurde in den anschließenden Kondensationen verwendet.

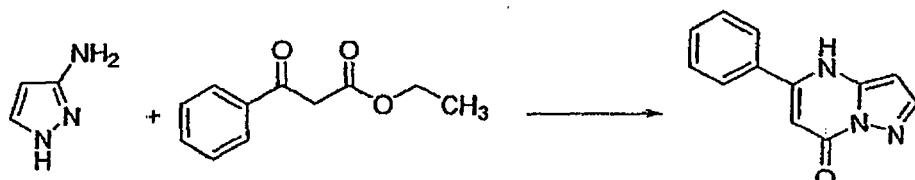
PRÄPARATIVE BEISPIELE 12-13.12

[0117] Nach im Wesentlichen dem gleichen Verfahren, das im präparativen Beispiel 11 beschrieben ist, wobei nur die in Spalte 2 von Tabelle 4 gezeigte Carbonsäure eingesetzt wurde, wurden die in Spalte 3 von Tabelle 4 gezeigten Verbindungen hergestellt:

TABELLE 4

Präp. Beisp.	Spalte 2	Spalte 3	Daten
12			Ausbeute = 99 %, $MH^+ = 213$
13			Ausbeute = 70%, $MH^+ = 275$
13.10			Ausbeute = 99 %, $MH^+ = 199$
13.11			Ausbeute = 99 %, $MH^+ = 334$
13.12			Ausbeute = 99 %, $MH^+ = 334$

PRÄPARATIVES BEISPIEL 14



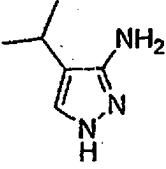
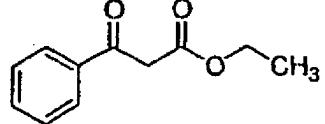
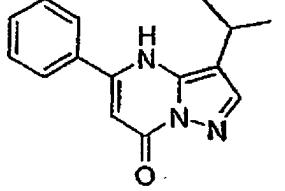
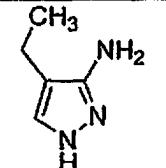
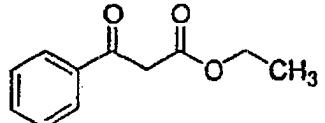
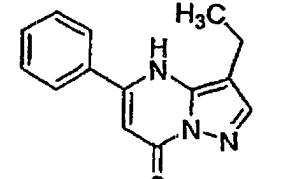
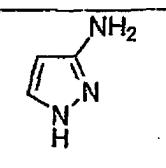
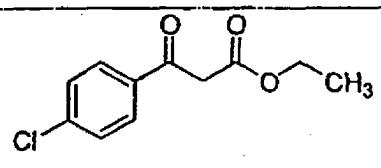
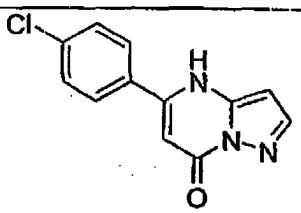
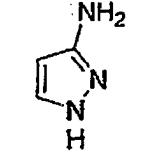
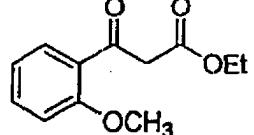
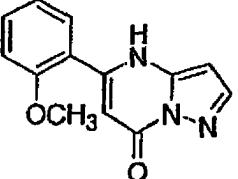
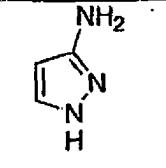
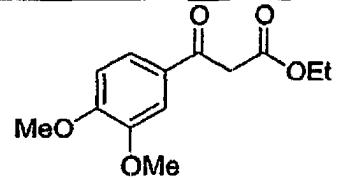
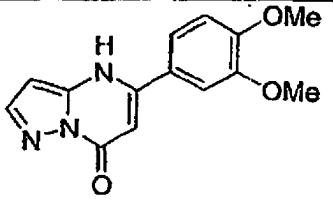
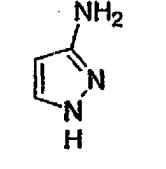
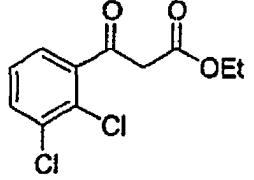
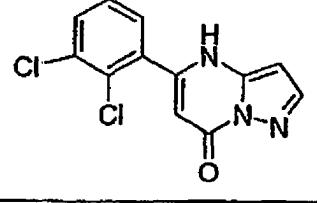
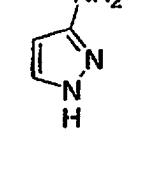
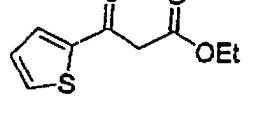
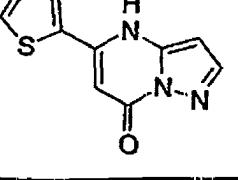
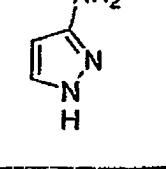
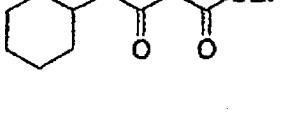
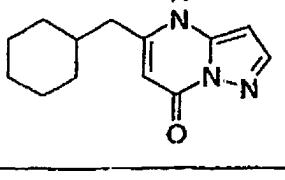
[0118] Eine Lösung von 3-Aminopyrazol (2,0 g, 24,07 mmol) und Ethylbenzoylacetat (4,58 ml, 1,1 Äq.) in AcOH (15 ml) wurde 3 Stunden auf Rückfluss erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und im Vakuum konzentriert. Der resultierende Feststoff wurde mit EtOAc verdünnt und filtriert, um einen weißen Feststoff (2,04 g, 40% Ausbeute) zu ergeben.

PRÄPARATIVE BEISPIELE 15-32.15

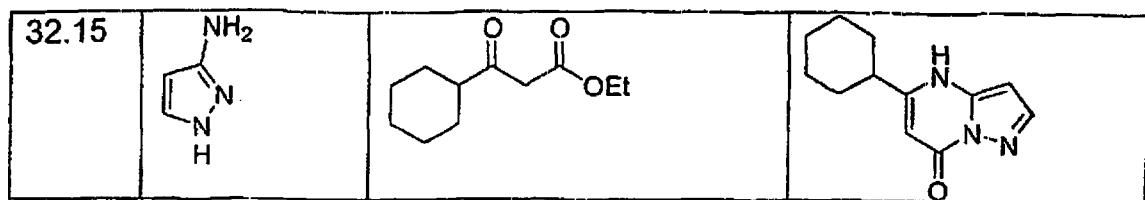
[0119] Nach im Wesentlichen dem gleichen Verfahren, das im präparativen Beispiel 14 beschrieben ist, wobei lediglich das in Spalte 2 von Tabelle 5 gezeigte Aminopyrazol und der in Spalte 3 von Tabelle 5 gezeigten Ester eingesetzt wurde, wurden die in Spalte 4 von Tabelle 5 gezeigten Verbindungen hergestellt:

TABELLE 5

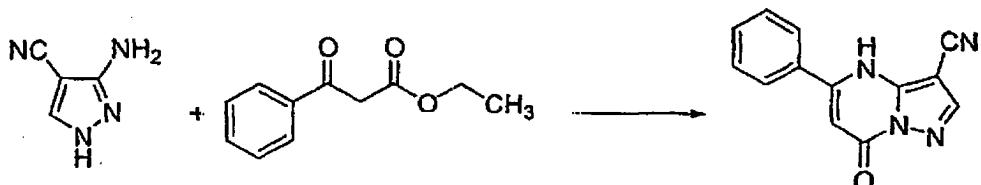
Präp. Beisp.	Spalte 2	Spalte 3	Spalte 4
15			
16			
17			
18			
19			
20			

21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			

29			
30			
31			
32			
32.10			
32.11			
32.12			
32.13			
32.14			

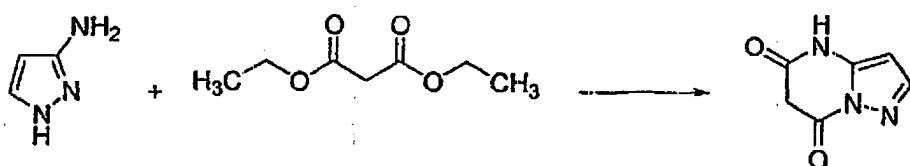


PRÄPARATIVES BEISPIEL 33



[0120] Ethylbenzoylacetat (176 ml, 1,1 Äq.) und 3-Amino-4-cyanpyrazol (1,0 g, 9,25 mmol) in AcOH (5,0 ml) und H₂O (10 ml) wurden 72 Stunden auf Rückfluss erwärmt. Die resultierende Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, im Vakuum konzentriert und mit EtOAc verdünnt. Der resultierende Niederschlag wurde filtriert, mit EtOAc gewaschen und im Vakuum getrocknet (0,47 g, 21 Ausbeute).

Präparatives Beispiel 33.10:

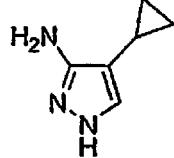
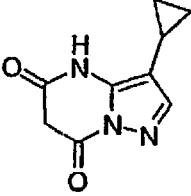
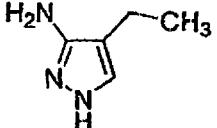
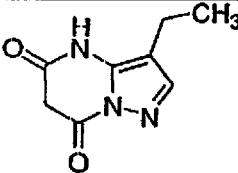


[0121] Es wurde ein Verfahren aus US 3,907,799 nachgearbeitet. Natrium (2,3 g, 2 Äq.) wurde portionsweise zu EtOH (150 ml) gegeben. Als das Natrium vollständig gelöst war, wurden 3-Aminopyrazol (4,2 g, 0,05 Mol) und Diethylmalonat (8,7 g, 1,1 Äq.) zugegeben und die resultierende Lösung 3 Stunden auf Rückfluss erwärmt. Die resultierende Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit EtOH (100 ml) gewaschen und in Wasser (250 ml) gelöst. Die resultierende Lösung wurde in einem Eisbad gekühlt und der pH-Wert mit konzentrierter HCl auf 1-2 eingestellt. Die resultierende Suspension wurde filtriert, mit Wasser (100 ml) gewaschen und unter Vakuum getrocknet, um einen weißen Feststoff (4,75 g, 63 Ausbeute) zu ergeben.

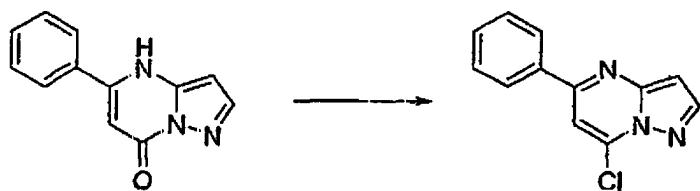
PRÄPARATIVE BEISPIELE 33.11-33.12:

[0122] Nach im Wesentlichen dem gleichen Verfahren, das im präparativen Beispiel 33.10 beschrieben ist, wobei nur die entsprechende Verbindung in Spalte 2 von Tabelle 5.1 eingesetzt wurde, wurden die in Spalte 3 von Tabelle 5.1 gezeigten Verbindungen hergestellt:

TABELLE 5.1

Präp. Beisp.	Spalte 2	Spalte 3
33.11		
33.12		

PRÄPARATIVES BEISPIEL 34

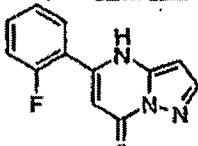
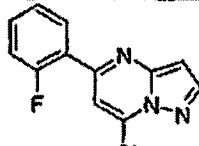
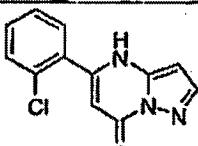
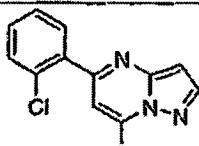
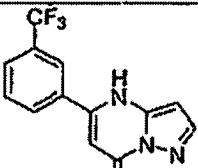
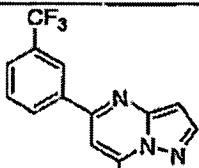
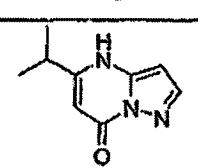
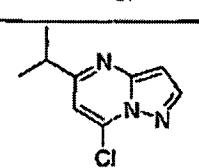
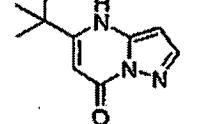
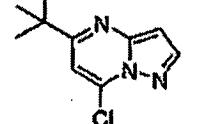
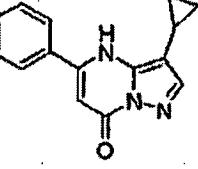
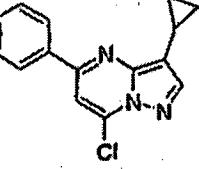
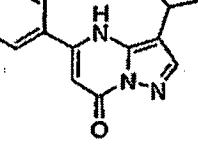
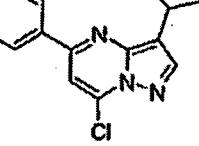


[0123] Eine Lösung der im präparativen Beispiel 14 hergestellten Verbindung (1,0 g, 4,73 mmol) in POCl_3 (5 ml) und Pyridin (0,25 ml) wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende Aufschämmung wurde in Et_2O verdünnt, filtriert und der feste Rückstand mit Et_2O gewaschen. Die kombinierten Et_2O -Wäschen wurden auf 0°C abgekühlt und mit Eis behandelt. Als die heftige Reaktion endete, wurde die resultierende Mischung mit H_2O verdünnt, getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die kombinierten organischen Materialien wurden mit H_2O und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, um einen blassgelben Feststoff zu ergeben (0,86 g, 79% Ausbeute). LCMS: $\text{MH}^+ = 230$.

PRÄPARATIVES BEISPIEL 35-53.14:

[0124] Nach im Wesentlichen dem gleichen Verfahren, das im präparativen Beispiel 34 beschrieben ist, wobei nur die entsprechende Verbindung in Spalte 2 von Tabelle 6 eingesetzt wurde, wurden die in Spalte 3 von Tabelle 6 gezeigten Verbindungen hergestellt:

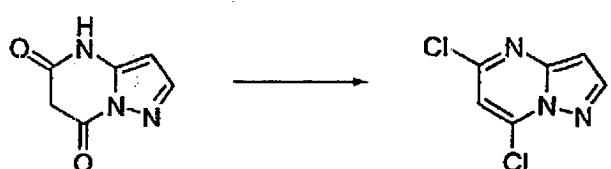
TABELLE 6

Präp. Beisp.	Spalte 2	Spalte 3	Daten
35			LCMS: $MH^+ = 248$
36			---
37			LCMS: $MH^+ = 298$
38			LCMS: $MH^+ = 196$
39			LCMS: $MH^+ = 210$
40			---
41			LCMS: $MH^+ = 272$

42			—
43			LCMS: $MH^+ = 255$
44			—
45			Ausbeute=65% LCMS: $MH^+ = 260$
46			Ausbeute=35% LCMS: $MH^+ = 290$
47			Ausbeute=32% LCMS: $MH^+ = 298$
48			Ausbeute=45% LCMS: $MH^+ = 236$
49			Ausbeute=100% LCMS: $MH^+ = 250$

50			Ausbeute=88% LCMS: $MH^+ = 314$
51			Ausbeute=43% LCMS: $MH^+ = 223$
52			Ausbeute=30% LCMS: $MH^+ = 295$
53			Ausbeute=98% LCMS: $MH^+ = 244$
53.10			
53.11			
53.12			Ausbeute=96% $MH^+ = 371$
53.13			Ausbeute=99% $MH^+ = 371$
53.14			Ausbeute=quantitativ $MH^+ = 236$

PRAPARATIVES BEISPIEL 53.15



[0125] $POCl_3$ (62 ml) wurde unter Stickstoff auf 5°C abgekühlt, und Dimethylanilin (11,4 g, 2,8 Äq.) und die im präparativen Beispiel 33.10 hergestellte Verbindung (4,75 g, 0,032 Mol) wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 60°C erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 30°C abgekühlt und das $POCl_3$ unter reduziertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (300 ml) gelöst und auf

Eis gegossen. Nachdem 15 Minuten gerührt worden war, wurde der pH-Wert der Mischung mit festem NaHCO_3 auf 7-8 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit H_2O ($3 \times 200 \text{ ml}$) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie unter Verwendung einer 50:50 CH_2Cl_2 :Hexane-Lösung als Eluierungsmittel gereinigt, um das Dimethylanilin zu eluieren. Das Eluierungsmittel wurde dann auf 75:25 CH_2Cl_2 :Hexane geändert, um das gewünschte Produkt zu eluieren (4,58 g, 77% Ausbeute). MS: $\text{MH}^+ = 188$.

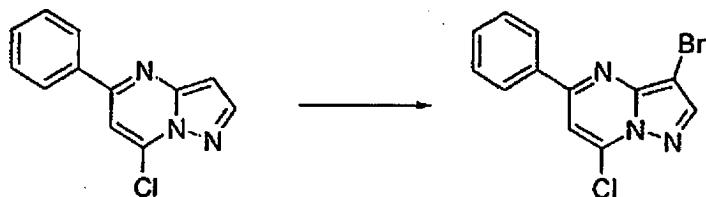
PRÄPARATIVE BEISPIELE 53.16-53.17

[0126] Nach im Wesentlichen dem gleichen Verfahren, das im präparativen Beispiel 53.15 beschrieben ist, wobei nur die Verbindung in Spalte 2 von Tabelle 6.10 eingesetzt wurde, wurden die in Spalte 3 von Tabelle 6.10 gezeigten Verbindungen hergestellt:

TABELLE 6.10

Präp. Beisp.	Spalte 2	Spalte 3
53.16		
53.17		

PRÄPARATIVES BEISPIEL 54

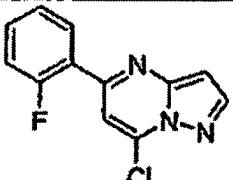
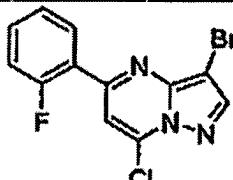
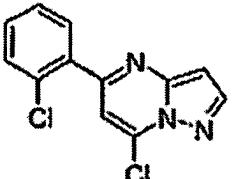
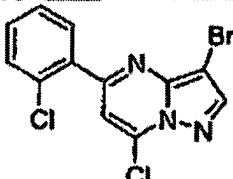
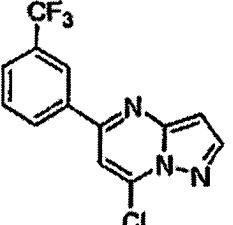
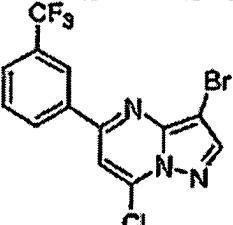


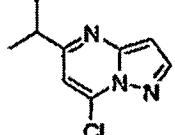
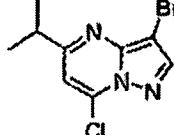
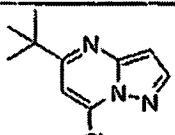
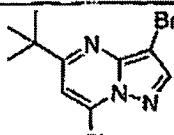
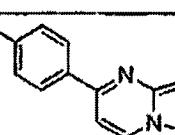
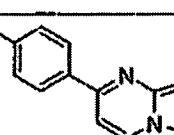
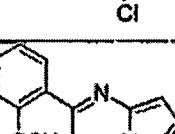
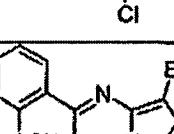
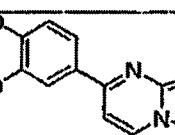
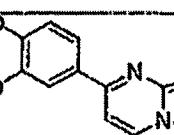
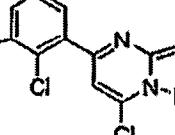
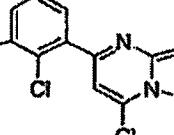
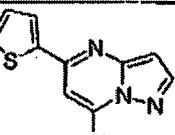
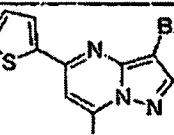
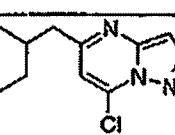
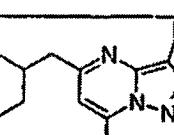
[0127] Eine Lösung der im präparativen Beispiel 34 hergestellten Verbindung (0,10 g, 0,435 mmol) in CH_3CN (3 ml) wurde mit NBS (0,085 g, 1,1 Äq.) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und unter verminderterem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie unter Verwendung einer Lösung von 20% EtOAc in Hexanen-Lösung als Eluierungsmittel gereinigt (0,13 g, 100% Ausbeute). LCMS: $\text{MH}^+ = 308$.

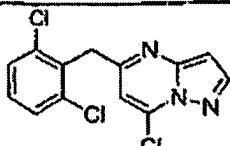
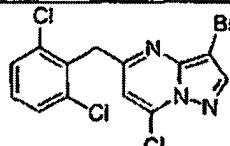
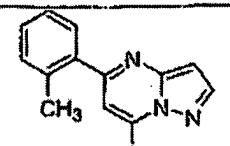
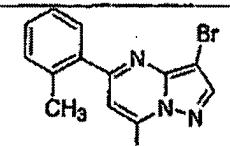
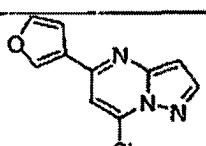
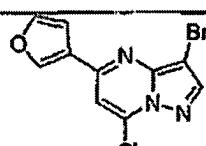
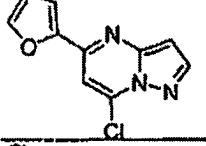
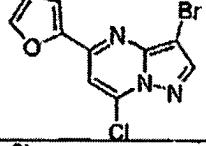
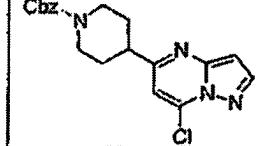
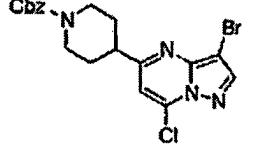
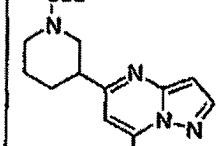
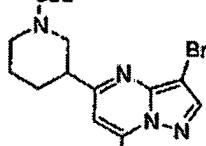
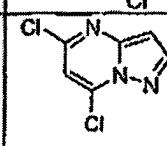
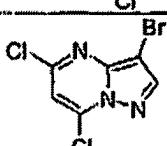
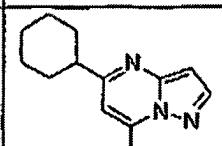
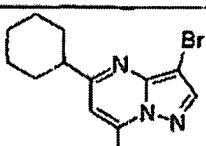
PRÄPARATIVE BEISPIELE 55-67.15

[0128] Nach im Wesentlichen dem, gleichen Verfahren, das im präparativen Beispiel 54 beschrieben ist, wobei nur die, Verbindungen in Spalte 2 von Tabelle 7 eingesetzt wurde, wurden die in Spalte 3 von Tabelle 7 gezeigten Verbindungen hergestellt:

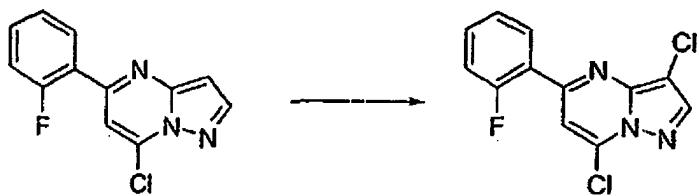
TABELLE 7

Präp. Beisp.	Spalte 2	Spalte 3	Verbindung
55			LCMS: $MH^+=326$
56			LCMS: $MH^+=342$
57			LCMS: $MH^+=376$

58			LCMS: $MH^+ = 274$
59			LCMS: $MH^+ = 288$
60			LCMS: $MH^+ = 342$
61			Ausbeute = 76% LCMS: $MH^+ = 338$
62			Ausbeute = 52% LCMS: $MH^+ = 368$
63			Ausbeute = 87% LCMS: $MH^+ = 378$
64			Ausbeute = 100% LCMS: $MH^+ = 316$
65			Ausbeute = 92% LCMS: $MH^+ = 330$

66			Ausbeute = 82% LCMS: $MH^+ = 395$
67			Ausbeute = 100% LCMS: $MH^+ = 322$
67.10			
67.11			
67.12			Ausbeute = 99% $MH^+ = 449$
67.13			Ausbeute = 95% $MH^+ = 449$
67.14			$MH^+ = 266$
67.15			Ausbeute = quant. $MH^+ = 314$

Präparatives Beispiel 68:



[0129] Eine Lösung der im präparativen Beispiel 35 hergestellten Verbindung (0,3 g, 12 mmol) in CH_3CN (15 ml) wurde mit NCS (0,18 g, 1,1 Äq.) behandelt und die resultierende Lösung 4 Stunden auf Rückfluss erwärmt. Es wurde zusätzliches NCS (0,032 g, 0,2 Äq.) zugegeben, und die resultierende Lösung wurde über Nacht auf Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, im Vakuum konzentriert und der Rückstand durch Flash-Chromatographie unter Verwendung einer Lösung von 20% EtOAc in Hexanen als Eluierungsmittel gereinigt (0,28 g, 83% Ausbeute): LCMS: $MH^+ = 282$.

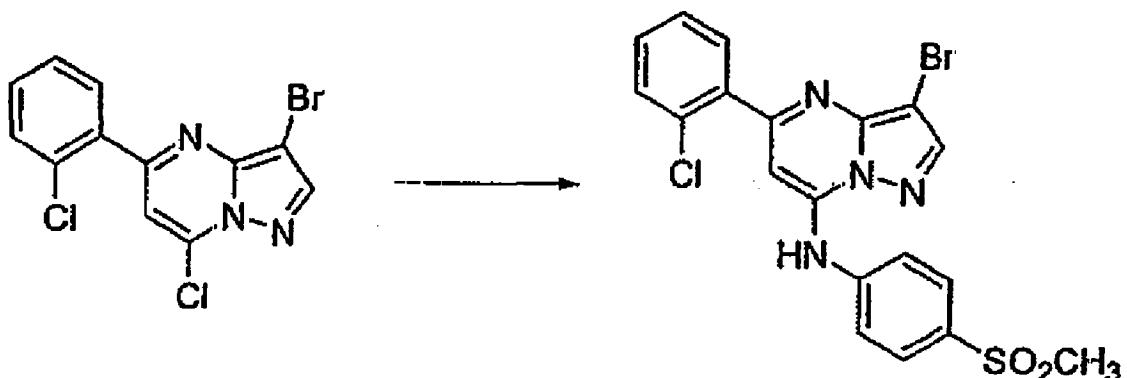
Präparatives Beispiel 69:

[0130] Nach im Wesentlichen dem gleichen Verfahren, das im präparativen Beispiel 68 beschrieben ist, wobei nur die entsprechende Verbindung in Spalte 2 von Tabelle 8 eingesetzt wurde, wurde die in Spalte 3 von Tabelle 7 gezeigte Verbindung hergestellt:

Tabelle 8

Präp. Beisp.	Spalte 2	Spalte 3	Daten
69			Ausbeute=82% LCMS: $MH^+ = 286$

BEISPIEL 1:



[0131] Das Produkt aus dem präparativen Beispiel 56 (0,12 g, 0,35 mmol) und 4-Methylsulfonylanilinhydrochlorid (0,065 g, 0,9 Äq.) und iPr_2Net (1,0 ml) wurden 48 Stunden auf 100°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und durch präparative Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Lösung von 5% (10% NH_4OH in MeOH) in CH_2Cl_2 als Eluierungsmittel gereinigt (0,033 g, 23% Ausbeute). LCMS: $MH^+ = 477$; Schmelzpunkt = 180-182°C.

BEISPIELE 2-21.15:

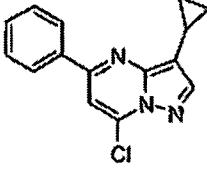
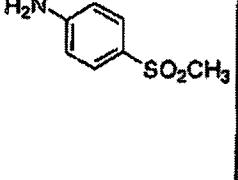
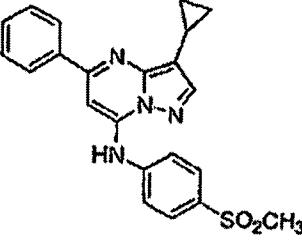
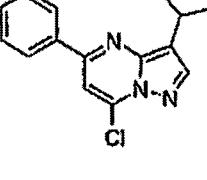
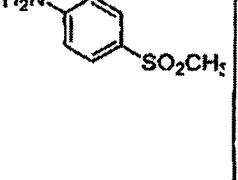
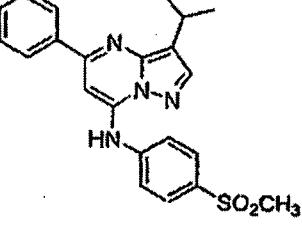
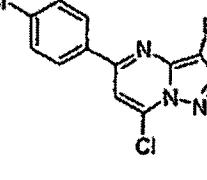
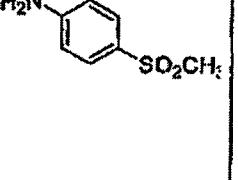
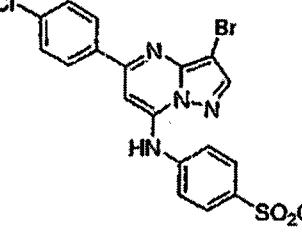
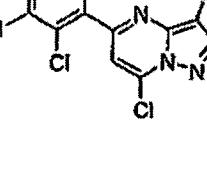
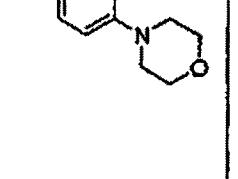
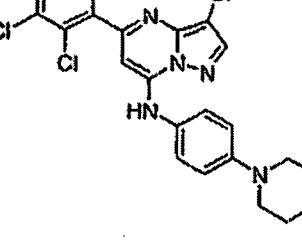
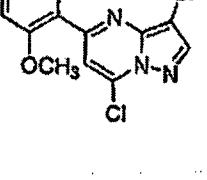
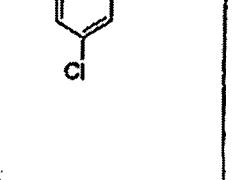
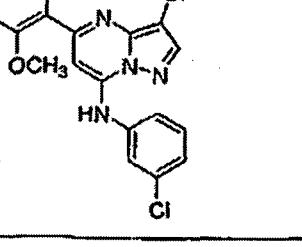
[0132] Nach im Wesentlichen dem gleichen Verfahren, das in Beispiel 1 beschrieben ist, wobei lediglich die in Spalte 2 von Tabelle 9 gezeigte Verbindung und das in Spalte 3 von Tabelle 9 gezeigte Amin eingesetzt wurde, wurden die in Spalte 4 von Tabelle 9 gezeigten Verbindungen hergestellt und sind hergestellt:

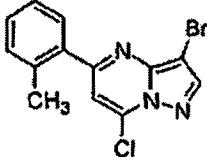
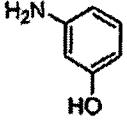
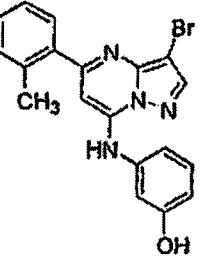
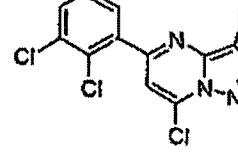
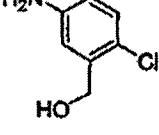
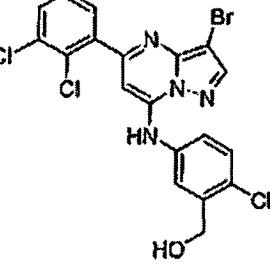
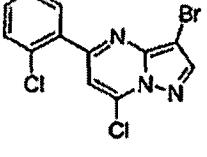
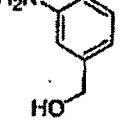
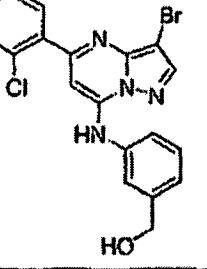
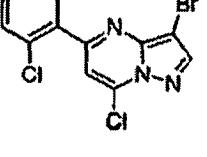
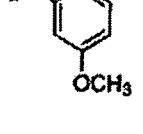
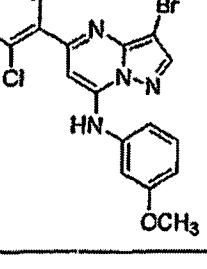
TABELLE 9

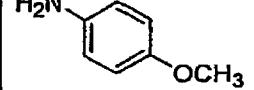
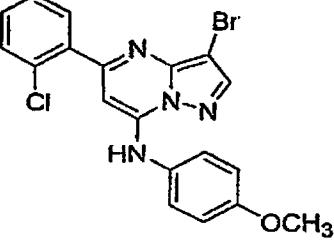
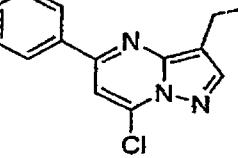
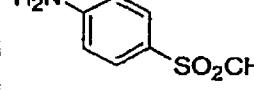
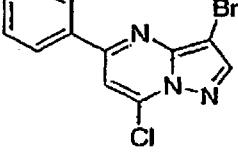
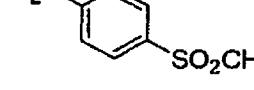
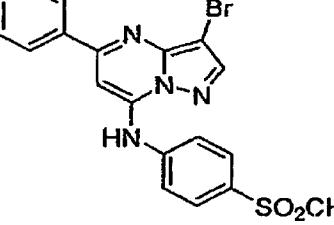
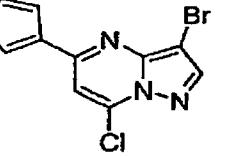
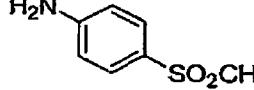
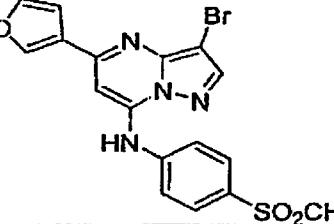
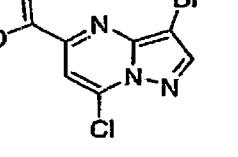
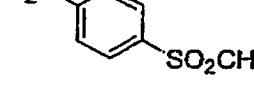
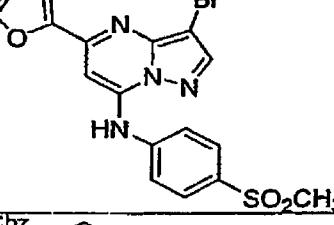
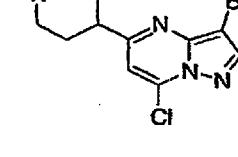
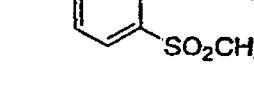
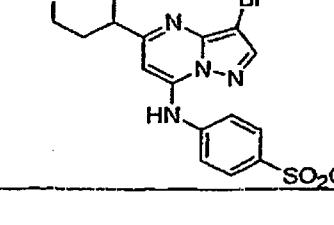
Beisp.	Spalte 2	Spalte 3	Spalte 4	Daten
2				LCMS: $MH^+ = 346$; mp = 58-65°C
3				LCMS: $MH^+ = 339$; mp = 112-116°C
4				LCMS: $MH^+ = 417$; mp = 232-235°C

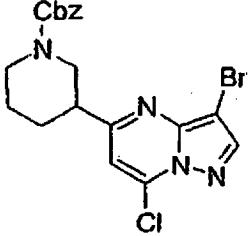
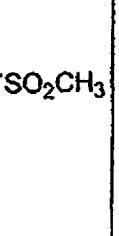
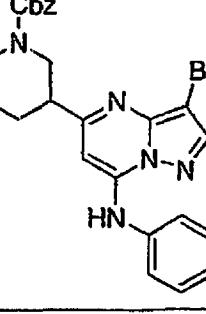
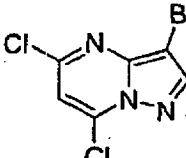
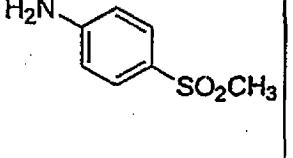
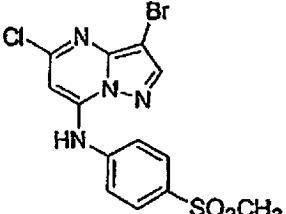
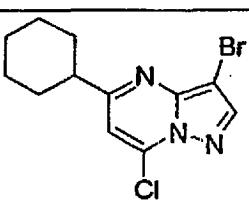
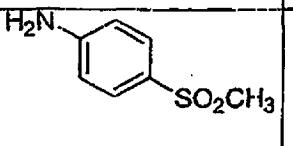
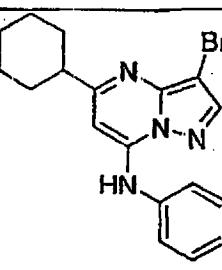
mp = Schmelzpunkt

5				LCMS: MH^+ = 461; mp= 117-118°C
6				LCMS: MH^+ = 511; mp= 210-212°C
7				LCMS: MH^+ = 409; mp= 214-215°C
8				LCMS: MH^+ = 331; mp= 166-168°C
9				LCMS: MH^+ = 345; mp= 144°C

10				LCMS: $MH^+ = 405$; mp = 210-211°C
11				LCMS: $MH^+ = 407$; mp = 213-216°C
12				LCMS: $MH^+ = 477$; mp = 249-253°C
13				Ausbeute = 72% LCMS: $MH^+ = 518$.
14				Ausbeute = 75% LCMS: $MH^+ = 429$.

15				Ausbeute = 99% LCMS: $MH^+ = 395$
16				Ausbeute = 45% LCMS: $MH^+ = 497$
17				
18				

19				
20				LCMS: $MH^+ = 393$; $mp = 192-194^\circ C$
21				LCMS: $M2H^+ = 445$; $mp = 202-204^\circ C$
21. 10				
21. 11				
21. 12				

21. 13				
21. 14				$MH^+ = 401$
21. 15				

[0133] Weitere Daten für ausgewählte Beispiele sind nachfolgend gezeigt:

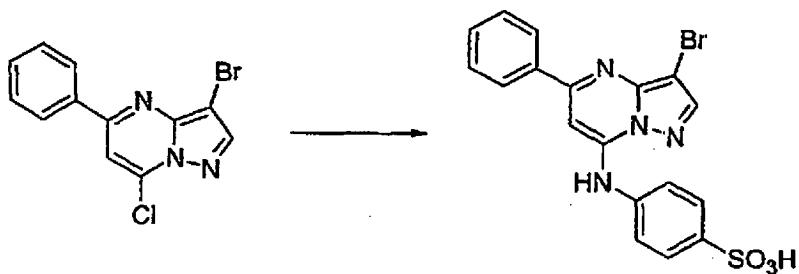
BEISPIEL 13: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,60-7,39 (m, 3H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,99 (dd, $J = 5,1, 4,5$ Hz, 4H), 3,31 (dd, $J = 5,1, 4,5$ Hz, 4H).

BEISPIEL 14: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,5-7,45 (m, 2H), 7,23-7,09 (m, 3H), 6,84-6,76 (m, 2H), 6,64 {m, 1H}, 4,03 (s, 3H).

BEISPIEL 15: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43-7,33 (m, 4H), 6,78 (d, 2H), 6,72 (t, 1H), 2,52 (s, 3H).

BEISPIEL 16: 1H NMR (CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,56-7,37 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,79 (s, 2H).

BEISPIEL 22



[0134] Wasserfreies DMF (80 ml) wurde unter N_2 zu einer Mischung von Sulfaminsäure (3,10 g, 17,9 mmol) und NaH (60 in Mineralöl, 1,43 g, 35,8 mmol) gegeben, die Mischung wurde 2 Stunden bei 25°C gerührt, danach wurde das Produkt aus dem präparativen Beispiel 54 zugegeben (5,00 g, 16,2 mmol). Die Mischung wurde 24 Stunden bei 25°C gerührt, danach wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand durch Chromatographie an Silikagel unter Verwendung von EtOAc:MeOH (4:1) als Eluierungsmittel gereinigt, um einen blassgelben Feststoff zu ergeben (2,32 g, 32 Ausbeute), LCMS: $MH^+ = 447$; Schmelzpunkt > 250°C.

BEISPIELE 23-26

[0135] Nach im Wesentlichen dem gleichen Verfahren, das in Beispiel 22 beschrieben ist, wobei lediglich die in Spalte 2 von Tabelle 10 gezeigte Verbindung und in Spalte 3 von Tabelle 10 gezeigte Amin eingesetzt wurde,

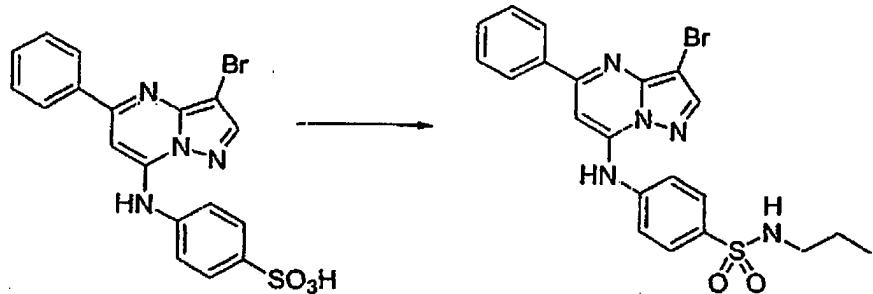
wurden die in Spalte 4 von Tabelle 10 gezeigten Verbindungen hergestellt:

TABELLE 10

Beisp.	Spalte 2	Spalte 3	Spalte 4	Daten
24				LCMS: M2H ⁺ = 445; mp= 206- 208°C
25				LCMS: M2H ⁺ = 465; mp >250° C

26				LCMS: MH ⁺ = 395; mp >250° C
----	--	--	--	--

BEISPIEL 27



[0136] Das Produkt aus Beispiel 22 (44 mg, 0,10 mmol) und PCl_5 (21 mg, 0,10 mmol) wurden in wasserfreiem 1,2-Dichlorethan gerührt und 2,5 h unter N_2 unter Rückfluss gehalten. Die Mischung wurde auf 25°C abgekühlt, Propylamin (0,20 ml, 2,4 mmol) wurden zugegeben und die Mischung wurde 2 Stunden bei 25°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann verdampft und der Rückstand durch Chromatographie an Silikagel unter Verwendung von $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:EtOAc}$ (20:1) als Eluierungsmittel gereinigt, um blassgelben Feststoff (26 mg, 54% Ausbeute) zu ergeben. LCMS: $\text{MH}^+ = 486$ Schmelzpunkt = 201-203°C.

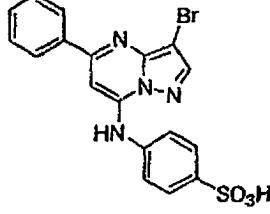
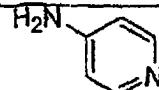
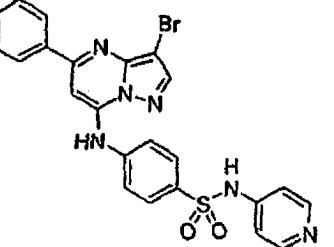
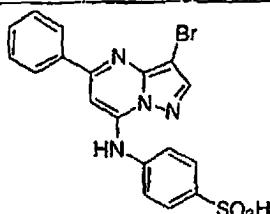
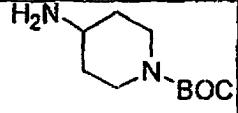
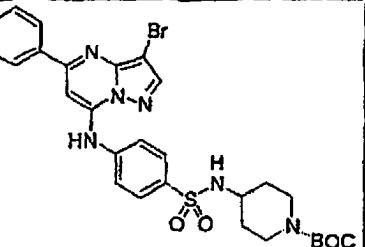
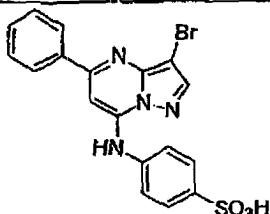
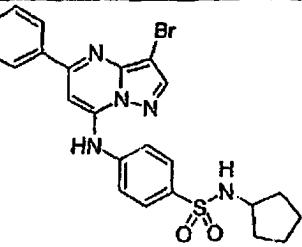
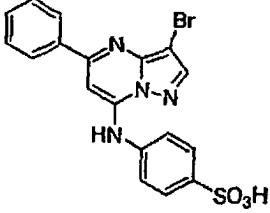
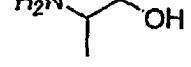
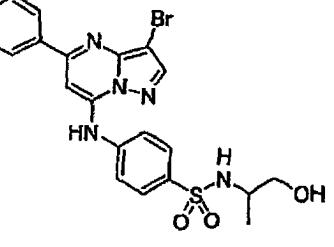
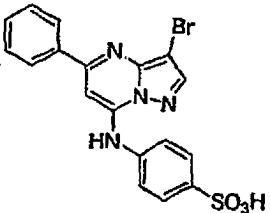
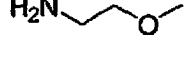
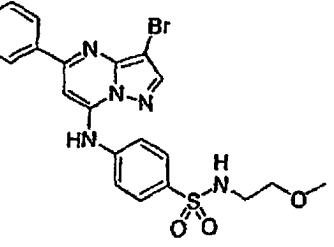
BEISPIELE 28-67

[0137] Nach im Wesentlichen dem gleichen Verfahren, das in Beispiel 27 beschrieben ist, wobei lediglich die in Spalte 2 von Tabelle 11 gezeigte Verbindung und das in Spalte 3 von Tabelle 11 gezeigte Amin eingesetzt wurde, wurden die in Spalte 4 von Tabelle 11 gezeigten Verbindungen hergestellt:

TABELLE 11

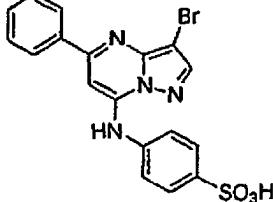
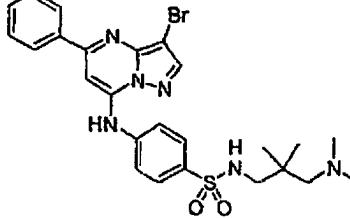
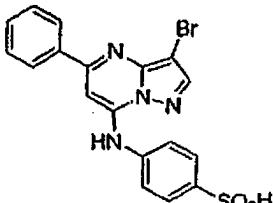
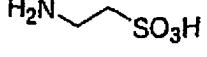
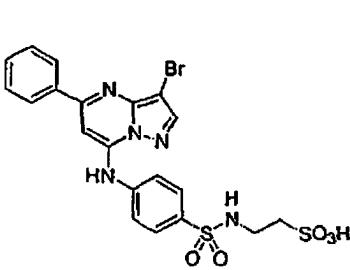
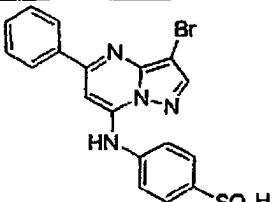
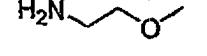
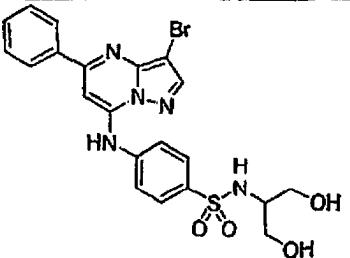
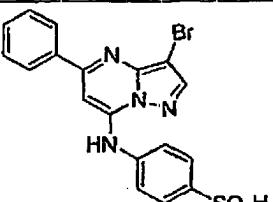
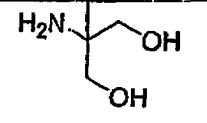
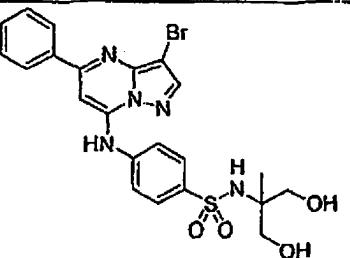
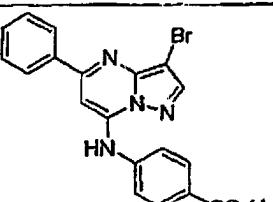
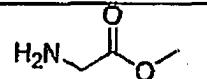
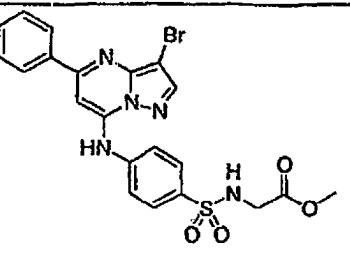
Beisp.	Spalte 2	Spalte 3	Spalte 4	Daten
28		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-$		LCMS: $\text{M}2\text{H}^+ = 474$; mp = 101-104°C
29		$\text{HN}-\text{CH}_2-$		LCMS: $\text{M}2\text{H}^+ = 472$; mp = 237-239°C
30		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$		LCMS: $\text{M}^+ = 488$; mp = 175-177°C
31		NH_4OH		LCMS: $\text{MH}^+ = 444$; mp = 206-208°C
32		$\text{H}_2\text{N}-$		LCMS: $\text{MH}^+ = 458$; mp = 231-233°C

33		<chem>H2N-CH2-NHBOC</chem>		LCMS: $M^+ = 589$; mp = 195-197°C
34				LCMS: $M^+ = 717$
35		<chem>H2N-C6H5</chem>		LCMS: $M^+ = 536$; mp = 216-218°C
36		<chem>H2N-CH2-CH2-OH</chem>		LCMS: $M^+ = 502$; mp = 165-168°C
37		<chem>H2N-C6H5</chem>		LCMS: $M^+ = 522$; mp = 147-150°C

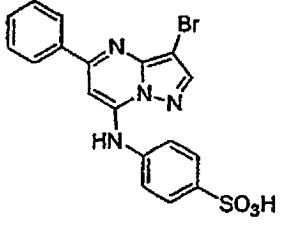
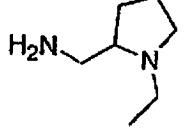
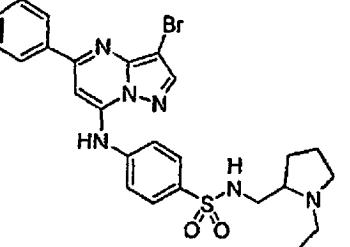
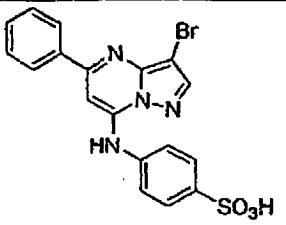
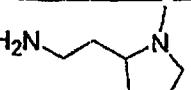
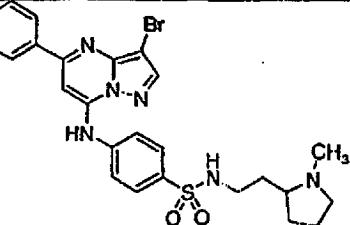
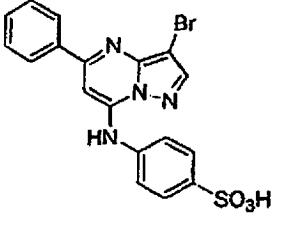
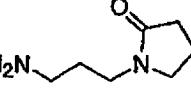
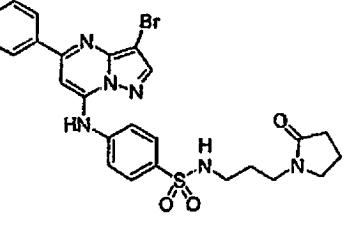
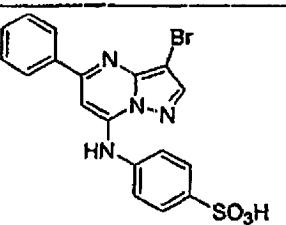
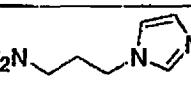
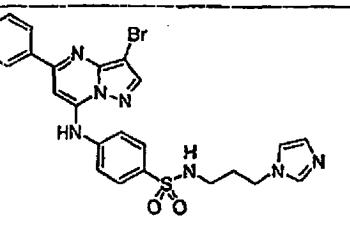
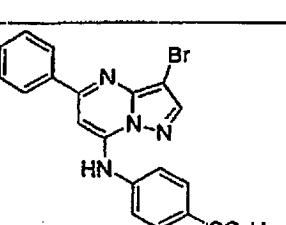
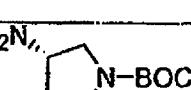
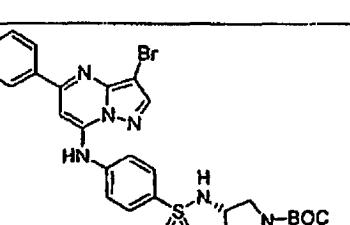
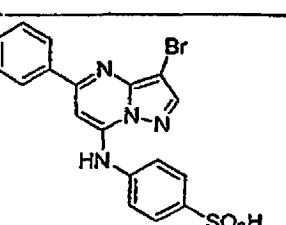
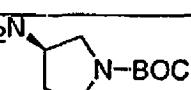
38				LCMS: $M2H^+$ = 523; mp = 192-195°C
39				LCMS: MH^+ = 629; mp = 127-129°C
40				LCMS: MH^+ = 514; mp >200°C (dec.)
41				LCMS: $M2H^+$ = 504; mp >200°C (dec.)
42				LCMS: $M2H^+$ = 504; mp = 172-173°C

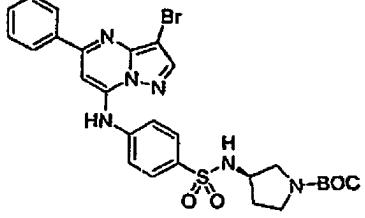
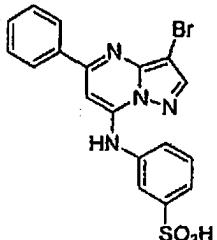
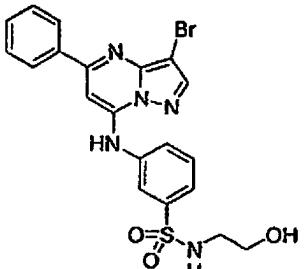
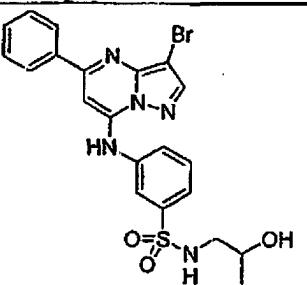
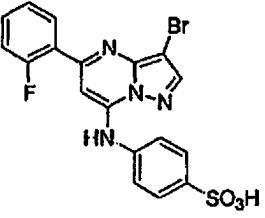
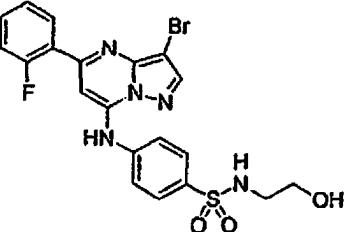
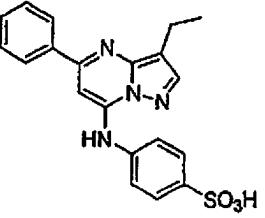
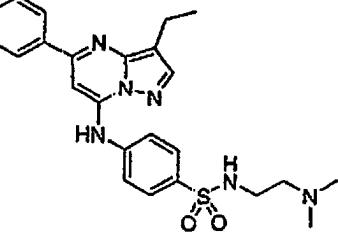
dec = Zersetzung

43				LCMS: MH^+ = 517; mp= 165-167°C
44				LCMS: $M2H^+=$ 537; mp= 101-103°C
45				LCMS: $M2H^+=$ 537; mp= 110-114°C
46				LCMS: $M2H^+=$ 559; mp=
47				LCMS: M^+ = 532; mp= 90-92°C

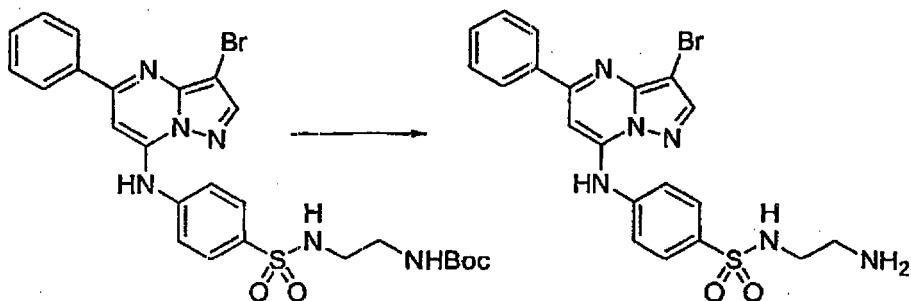
48				LCMS: M^+ = 559; mp= 163-165°C
49				LCMS: M^+ = 552; mp= 206-208°C
50				LCMS: M^+ = 520; mp= 122-124°C
51				LCMS: M^+ = 532; mp= 98-100°C
52				LCMS: $M2H^+$ = 518; mp= 182-184°C

53				LCMS: MH^+ = 531; mp= 78-80°C
54				LCMS: MH^+ = 529; mp= 228-230°C
55				LCMS: MH^+ = 580; mp= 108-110°C
56				LCMS: MH^+ = 580; mp= 102-105°C
57				LCMS: $M2H^+$ = 528; mp=

58				LCMS: M2H ⁺ = 557 m.p. = 204-207
59				LCMS: M2H ⁺ = 557
60				LCMS: M2H ⁺ = 571 m.p. = 114-117
61				LCMS: M2H ⁺ = 554 m.p. = 127-130
62				LCMS: M2H ⁺ = 613 m.p. = 145-149
63				LCMS: M2H ⁺ = 613 m.p. = 137-140

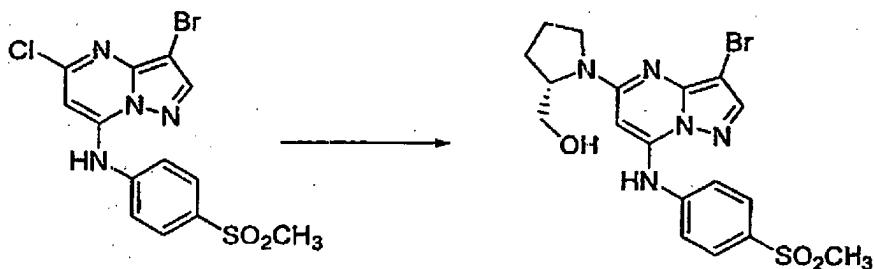
				
64		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{OH}$		LCMS: $\text{M}2\text{H}^+=$ 490; mp= 87-90°C
65		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OH}$		LCMS: $\text{M}2\text{H}^+=$ 504; mp= 115-120°C
66		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{OH}$		LCMS: $\text{M}2\text{H}^+=$ 508; mp=
67		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		LCMS: $\text{M}H^+=$ 465; mp= 99-101°C

BEISPIEL 68



[0138] Trifluoressigsäure (2,0 ml) wurde bei 0°C zu einer Lösung des Produkts aus dem präparativen Beispiel 33 (200 mg, 0,34 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ gegeben. Die Mischung wurde 5 Minuten bei 0°C, danach 90 Minuten bei 25°C gerührt und danach auf festes Na₂CO₃ (10,0 g) gegossen. Es wurde H₂O (150 ml) zugegeben und die Mischung mit CH₂Cl₂ (3 × 25 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silikagel unter Verwendung von CH₂Cl₂:MeOH:konz. NH₄OH (10:1:0,1) als Eluierungsmittel gereinigt, um blassgelben Feststoff zu ergeben (100 mg, 60 Ausbeute), LCMS: M⁺ = 487; Schmelzpunkt = 110-112°C.

BEISPIEL 69:



[0139] Eine Lösung der in Beispiel 21.14 hergestellten Verbindung (0,10 g, 0,25 mmol) und Prolinol (0,12 ml, 5 Äq.) und iPr₂Net (0,22 ml, 5 Äq.) wurde 24 h auf Rückfluss erwärmt. (Ausbeute: 0,09 g, 80%). MS: M⁺ = 466; Schmelzpunkt = 177-180°C.

Beispiel 70-78:

[0140] Nach im Wesentlichen dem gleichen Verfahren, das in Beispiel 69 beschrieben ist, wobei nur das entsprechende Amin in Spalte 2 von Tabelle 12 eingesetzt wurde, wurden die in Spalte 3 von Tabelle 12 gezeigten Verbindungen hergestellt:

TABELLE 12

Beisp.	Spalte 2	Spalte 3
70		
71		
72		
73		
74		

75		
76		
77		
78		

BEISPIEL 79:



[0141] Zu einer Lösung der in Beispiel 21.12 hergestellten Verbindung in wasserfreiem Acetonitril wurde tropfenweise bei Umgebungstemperatur TMSI (4 Äq.) gegeben. Das Acetonitril wurde nach 10 Minuten im Vakuum entfernt. Der resultierende gelbe Schaum wurde mit 2 N HCl-Lösung (7 ml) behandelt und dann sofort mit Et_2O (5 x) gewaschen. Der pH-Wert des wässrigen Produkts wurde mit 50% NaOH (aq) auf 10 eingestellt und das Produkt durch Sättigung der Lösung mit NaCl (s) isoliert, anschließend mit CH_2Cl_2 (5x) extrahiert, um das gewünschte Produkt zu ergeben.

BEISPIELE 80:

[0142] Nach im Wesentlichen dem gleichen Verfahren, das in Beispiel 79 beschrieben ist, wobei nur die in Spalte 2 von Tabelle 13 gezeigten Verbindungen eingesetzt wurde, wurden die in Spalte 3 von Tabelle 13 gezeigten Verbindungen hergestellt:

TABELLE 13

Beisp.	Spalte 2	Spalte 3
80		

ASSAY:

[0143] BACULOVIRUS-KONSTRUKTIONEN: Cyclin E wurde in pVL 1393 (Pharmingen, La Jolla, California, USA) durch PCR geklont, wobei 5 Histidinreste am aminoterminalen Ende zugefügt wurden, um Reinigung an Nickelharz zu ermöglichen. Das exprimierte Protein war ungefähr 45 kDa. CDK2 wurde mit PCR in pVL1393 geklont, wobei am carboxyterminalen Ende ein Haemagglutinin-Epitoptag zugefügt wurde (YDVPDYAS). Das exprimierte Protein hatte eine Größe von ungefähr 34 kDa.

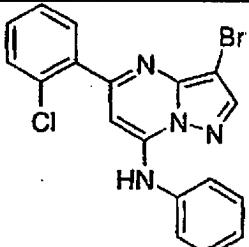
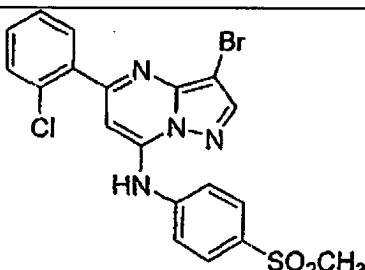
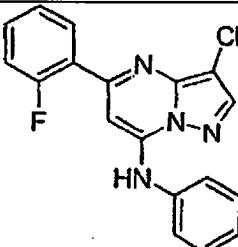
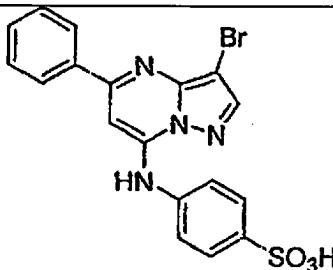
[0144] ENZYMPRODUKTION: Rekombinante Baculoviren, die Cyclin E und CDK2 exprimieren, wurden in einer gleichen Multiplizität der Infektion (MOI = 5) 48 Stunden lang in SF9-Zellen coinfiziert. Die Zellen wurden durch Zentrifugieren mit 1000 UpM für 10 Minuten geerntet, danach wurden die Pellets auf Eis in dem 5-fachen des Pelletvolumens an Lysepuffer lysiert, der 50 mM Tris pH 8,0, 150 mM NaCl, 1% NP40, 1 mM DTT und Proteaseinhibitoren (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) enthielt. Lysate wurden 10 Min mit 15000 UpM gedreht und der Überstand behalten. 5 ml Nickelperlen (für einen Liter SF9-Zellen) wurden drei Mal in Lysepuffer (Qiagen GmbH, Deutschland) gewaschen. Dem Baculovirus-Überstand wurde eine Endkonzentration von 20 mM Imidazol zugegeben, danach 45 Minuten bei 4°C mit den Nickelperlen inkubiert. Proteine wurden mit Lysepuffer eluiert, der 250 mM Imidazol enthielt. Das Eluat wurde über Nacht in 2 Litern Kinasepuffer dialysiert, der 50 mM Tris pH 8,0, 1 mM DTT, 10 mM MgCl₂, 100 μM Natriumorthovanadat und 20% Glycerin enthielt. Das Enzym wurde in Aliquoten bei -70°C gelagert.

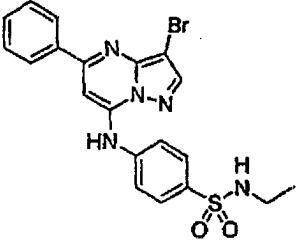
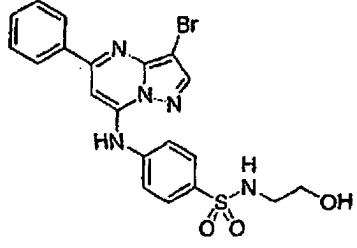
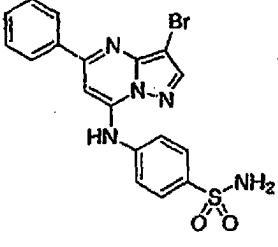
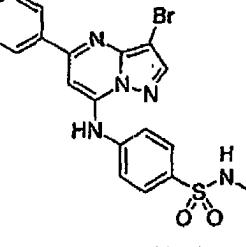
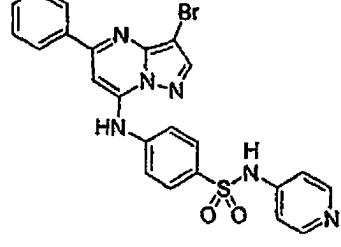
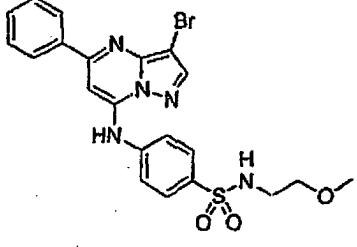
[0145] IN VITRO-KINASE-ASSAY: Cyclin E/CDK2-Kinaseassays wurden in 96-Mulden-Platten mit niedriger Proteinbindung (Corning Inc, Corning, New York, USA) durchgeführt. Das Enzym wurde in Kinasepuffer, der 50 mM Tris pH 8,0, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT und 0,1 mM Natriumorthovanadat enthielt, auf eine Endkonzentration von 50 μg/ml verdünnt. Das in diesen Reaktionen verwendete Substrat war ein biotinyliertes Peptid, das von Histon H1 (von Amersham, GB) abgeleitet war. Das Substrat wurde auf Eis getaut und in Kinasepuffer auf 2 μM verdünnt. Die Verbindungen wurden in 10% DMSO auf erwünschte Konzentrationen verdünnt. Für jede Kinaseraktion wurden 20 μl der 50 μg/ml Enzymlösung (1 μg Enzym) und 20 μl der 2 μM Substratlösung gemischt, danach in jeder Mulde zum Test mit 10 μl verdünnter Verbindung kombiniert. Die Kinaseraktion wurde durch Zugabe von 50 μl 2 μM ATP und 0,1 μCi ³³P-ATP (von Amersham, GB) gestartet. Die Reaktion wurde eine Stunde bei Raumtemperatur laufen gelassen.

[0146] Die Reaktion wurde gestoppt, indem 15 Minuten lang 200 μl Stopppuffer, der 0,1 Triton X-100, 1 mM ATP, 5 mM EDTA und 5 mg/ml Streptavidin-beschichtete SPA-Perlen (von Amersham, GB) enthielt, zugefügt wurden. Die SPA-Perlen wurden danach auf einer 96 Mulden-GF/B Filterplatte (Packard/Perkin Elmer Life Sciences) unter Verwendung eines Filtermate Universalersatzes (Packard/Perkin Elmer Life Sciences.) eingefangen. Die unspezifischen Signale wurden eliminiert, indem die Perlen zwei Mal mit 2 M NaCl, danach zwei Mal mit 2 M NaCl mit 1% Phosphorsäure gewaschen wurden. Dann wurde das radioaktive Signal mit einem Top-Count 96 Mulden Flüssigszintillationszähler gemessen (von Packard/Perkin Elmer Life Sciences).

[0147] IC₅₀-BESTIMMUNG: Dosis-Reaktions-Kurven wurden aus Inhibierungsdaten aufgetragen, die jeweils doppelt aus seriellen 8-Punkt-Verdünnungen der inhibierenden Verbindungen erzeugt wurden. Die Konzentrationen der Verbindung wurden % gegen Kinaseaktivität aufgetragen, berechnet durch CPM der behandelten Proben, geteilt durch CPM der unbehandelten Proben. Um IC₅₀-Werte zu erzeugen, wurden die Dosis-Reaktions-Kurven dann an eine Sigmoid-Standardkurve angepasst, und die IC₅₀-Werte wurden durch nicht-lineare Regressionsanalyse abgeleitet. Die so erhaltenen IC₅₀-Werte für einige der erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle 14 gezeigt.

Tabelle 14

Verbindung	Beispiel	IC ₅₀ (μM)
	2	0,51
	1	0,4 1,4
	3	0,042
	22	0,082

	28	0.080
	30	0.029
	31	0.045
	32	0.057
	38	0.040
	42	0.070

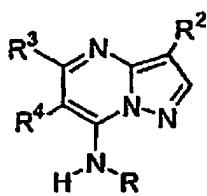
	43	0.034
	47	0.034
	48	0.025
	50	0.030
	53	0.011

[0148] Wie oben durch die Assaywerte gezeigt wird, zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen hervorragende CDK inhibierende Eigenschaften.

[0149] Obwohl die vorliegende Erfindung im Zusammenhang mit den hier beschriebenen spezifischen Ausführungsformen beschrieben worden ist, ergeben sich Durchschnittsfachleuten viele Alternativen, Modifikationen und Varianten davon von selbst. Alle derartigen Alternativen, Modifikationen und Varianten davon sollen in dem Geist und Umfang der vorliegenden Erfindung liegen.

Patentansprüche

1. Verbindung mit der Strukturformel:



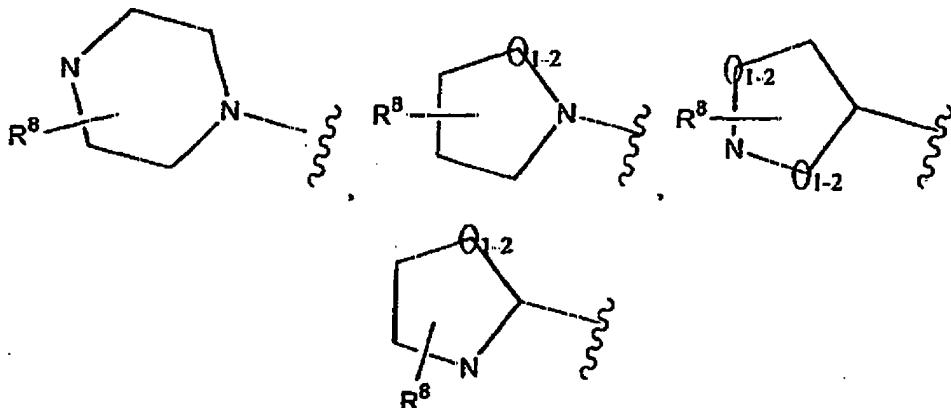
Formel I

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat der Verbindung, worin:

R ein unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl ist, das mit einer oder mehreren Einheiten substituiert ist, wobei die Einheiten gleich oder verschieden sein können und jede Einheit unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, -OR⁵, SR⁵, -CH₂OR⁵, -C(O)R⁵, -SO₃H, -S(O₂)R⁶, -S(O₂)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -C(O)NR⁵R⁶, -CF₃, -OCF₃ und Heterocyclyl;

R² ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus R⁹, Alkyl, Alkinyl, Alkinylalkyl, Cycloalkyl, -CF₃, -C(O₂)R⁶, Alkyl, das mit 1 bis 6 R⁹-Gruppen substituiert ist, wobei die Gruppen gleich oder unterschiedlich sein können, wobei jedes R⁹ unabhängig ausgewählt ist;

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, -NR⁵R⁶, -C(O)NR⁵R⁶, Alkyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl, Heteroaryl und Heteroarylalkyl,



und

wobei jedes der Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl, Heteroaryl und Heteroarylalkyl für R³ und die Heterocyclleinheiten, deren Strukturen unmittelbar zuvor für R³ gezeigt sind, substituiert oder gegebenenfalls unabhängig mit einer oder mehreren Einheiten substituiert sein kann bzw. können, die gleich oder verschieden sein können, wobei jede Einheit unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, CF₃, CN, -OCF₃, -(CR⁴R⁵)_nOR⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -(CR⁴R⁵)_nNR⁵R⁶, -C(O₂)R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -SR⁶, -S(O₂)R⁶, -S(O₂)NR⁵R⁶, -N(R⁵)S(O₂)R⁷, -N(R⁵)C(O)R⁷ und -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶;

R⁴ H, Halogen oder Alkyl ist;

R⁵ H oder Alkyl ist;

R⁶ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl, Heteroaryl und Heteroarylalkyl, wobei jedes von dem Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl, Heteroaryl und Heteroarylalkyl unsubstituiert oder gegebenenfalls mit einer oder mehreren Einheiten substituiert sein kann, die gleich oder verschieden sein können, wobei jede Einheit unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Heterocyclylalkyl, CF₃, OCF₃, CN, -OR⁵, -NR⁵R¹⁰, -N(R⁵)Boc, -(CR⁴R⁵)_nOR⁵, -C(O₂)R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁵R¹⁰, -SO₃H, -SR¹⁰, -S(O₂)R⁷, -S(O₂)NR⁵R¹⁰, -N(R⁵)S(O₂)R⁷, -N(R⁵)C(O)R⁷ und -N(R⁵)C(O)NR⁵R¹⁰;

R¹⁰ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl, Heteroaryl und Heteroarylalkyl, wobei jedes von dem Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl, Heteroaryl und Heteroarylalkyl unsubstituiert oder gegebenenfalls mit einer oder mehreren Einheiten substituiert sein kann, die gleich oder verschieden sein können, wobei jede Einheit unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Heterocyclylalkyl, CF₃, OCF₃, CN, -OR⁵, NR⁴R⁵, -N(R⁵)Boc, -(CR⁴R⁵)_nOR⁵, -C(O₂)R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, -C(O)R⁵, -SO₃H, -SR⁵, -S(O₂)R⁷, -S(O₂)NR⁴R⁵, -N(R⁵)S(O₂)R⁷, N(R⁵)C(O)R⁷ und -N(R⁵)C(O)NR⁴R⁵;

oder gegebenenfalls (i) R⁵ und R¹⁰ in der Einheit -NR⁵R¹⁰ oder (ii) R⁵ und R⁶ in der Einheit -NR⁵R⁶ unter Bildung einer Cycloalkyl- oder Heterocyclleinheit verbunden sein können, wobei jede der Cycloalkyl- oder Heterocyclleinheiten unsubstituiert oder gegebenenfalls unabhängig mit einer oder mehreren R⁹-Gruppen substituiert

ist;

R^7 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl und Heteroarylalkyl, wobei jedes von dem Alkyl, Cycloalkyl, Heteroarylalkyl, Aryl, Heteroaryl und Arylalkyl unsubstituiert oder gegebenenfalls unabhängig mit einer oder mehreren Einheiten substituiert sein kann, die gleich oder verschieden sein können, wobei jede Einheit unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, CF_3 , OCF_3 , CN, $-OR^5$, $-NR^5R^{10}$, $-CH_2OR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-C(O)R^5$, $-SR^{10}$, $-S(O_2)R^{10}$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^{10}$, $-N(R^5)C(O)R^{10}$ und $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

R^8 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus R^6 , $-C(O)NR^5R^{10}$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-C(O)R^7$ und $-S(O_2)R^7$;

R^9 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, $-NR^5R^{10}$, $-C(O_2)R^6$, $C(O)NR^5R^{10}$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ und $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

m 0 bis 4 ist und n 1 bis 4 ist,

wobei

"Alkyl" eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe ist, die geradkettig oder verzweigt sein kann und 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthält;

"Alkinyl" eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe ist, die mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung enthält und geradkettig oder verzweigt sein kann und 2 bis 15 Kohlenstoffatome enthält;

"Aryl" ein aromatisches monocyclisches oder multicyclisches Ringsystem ist, das 6 bis 14 Kohlenstoffatome enthält;

Heteroaryl ein aromatisches monocyclisches oder multicyclisches Ringsystem ist, das 5 bis 14 Ringatome enthält, wobei eines oder mehrere der Ringatome ein von Kohlenstoff verschiedenes Element ist;

Arylalkyl eine Aryl-Alkyl-Gruppe ist, in der das Aryl und Alkyl wie zuvor definiert sind und die über das Alkyl an die Stammeinheit gebunden ist;

"Cycloalkyl" ein nicht-aromatisches, mono- oder multicyclisches Ringsystem ist, das 3 bis 10 Kohlenstoffatome enthält;

Heterocyclyl ein nicht-aromatisches, gesättigtes, monocyclisches oder multicyclisches Ringsystem ist, das 3 bis 10 Ringatome enthält, wobei eines oder mehrere der Atome in dem Ringsystem ein von Kohlenstoff verschiedenes Element ist;

Alkinylalkyl eine Alkinyl-Alkyl-Gruppe ist, in der das Alkinyl und Alkyl wie zuvor definiert sind und die über das Alkyl an die Stammeinheit gebunden ist; und

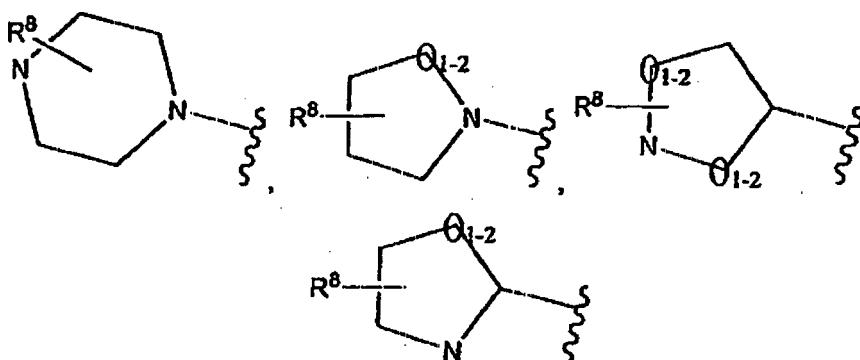
Heteroarylalkyl eine Heteroaryl-Alkyl-Gruppe ist, in der das Heteroaryl und Alkyl wie zuvor definiert sind und die über das Alkyl an die Stammeinheit gebunden ist;

mit den folgenden Maßgaben: (i) dass, wenn R ein unsubstituiertes Phenyl ist, dann R^2 nicht Alkyl, $-C(O_2)R^6$, Aryl oder Cycloalkyl ist, und (ii) dass, wenn R ein mit einer Hydroxylgruppe substituiertes Phenyl ist, dann R^2 nur Halogen ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, in der R ein unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl ist, das mit einer oder mehreren Einheiten substituiert ist, wobei die Einheiten gleich oder verschieden sein können und jede Einheit unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, $-OR^5$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-SO_3H$, CH_2OR^5 , $-S(O_2)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-CF_3$, $-OCF_3$ und Heterocyclyl;

R^2 Halogen, CF_3 , CN, niederes Alkyl und Cycloalkyl ist;

R^3 H, unsubstituiertes Aryl, unsubstituiertes Heteroaryl, Aryl, das mit einer oder mehreren Einheiten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, $-OR^5$, CF_3 , $-OCF_3$, niederm Alkyl und Cycloalkyl substituiert ist, Heterocyclyl, Heteroaryl, das mit einer oder mehreren Einheiten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CN, $-OR^5$, CF_3 , $-OCF_3$, Alkyl und Cycloalkyl substituiert ist,



und

ist,

R^4 H oder niederes Alkyl ist;

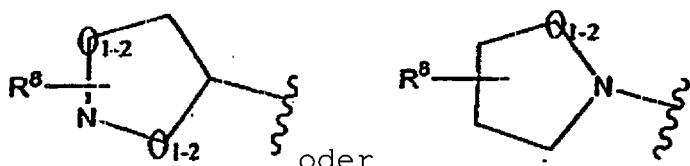
R^5 H oder niederes Alkyl ist;
 m 0 bis. 2 ist und
 n 1 oder 2 ist, wobei niederes Alkyl ein Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.

3. Verbindung nach Anspruch 2, bei der R ein unsubstituiertes Phenyl ist.

4. Verbindung nach Anspruch 2, bei der R Phenyl ist, das mit einer oder mehreren Einheiten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CN, $-SO_3H$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-S(O_2)CH_3$, $-NR^5R^{10}$, -OH, Hydroxymethyl, CF_3 und Morpholinyl substituiert ist.

5. Verbindung nach Anspruch 2, bei der R^2 F, Cl, Br, CF_3 , niederes Alkyl und Cycloalkyl ist.

6. Verbindung nach Anspruch 2, bei der R^3 H, niederes Alkyl, unsubstituiertes Aryl, Aryl, das mit einer oder mehreren Einheiten substituiert ist, die gleich oder verschieden sein können, wobei jede Einheit unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF_3 , niederes Alkyl, Methoxy und CN, oder



ist.

7. Verbindung nach Anspruch 6, bei der das niedere Alkyl Methyl, Ethyl, Isopropyl oder tert.-Butyl ist.

8. Verbindung nach Anspruch 2, bei der R^4 H ist.

9. Verbindung nach Anspruch 2, bei der R^5 H ist.

10. Verbindung nach Anspruch 2, bei der m 0 ist.

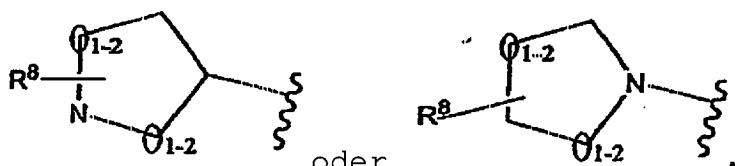
11. Verbindung nach Anspruch 2, bei der R 4-(Methylsulfonyl)phenyl ist.

12. Verbindung nach Anspruch 2, bei der R^2 Cl, Br, Isopropyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl ist.

13. Verbindung nach Anspruch 6, bei der R^3 unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl ist, das mit $-S(O_2)NR^5R^6$ substituiert ist.

14. Verbindung nach Anspruch 6, bei der R^3 tert.-Butyl oder Isopropyl ist.

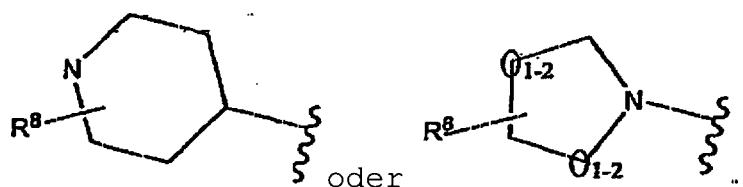
15. Verbindung nach Anspruch 6, bei der R^3 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2, 3-Dichlorphenyl, 2-Methylphenyl, 2-Methoxyphenyl,



ist.

16. Verbindung nach Anspruch 6, bei der R^3 3-(Trifluormethyl)phenyl ist.

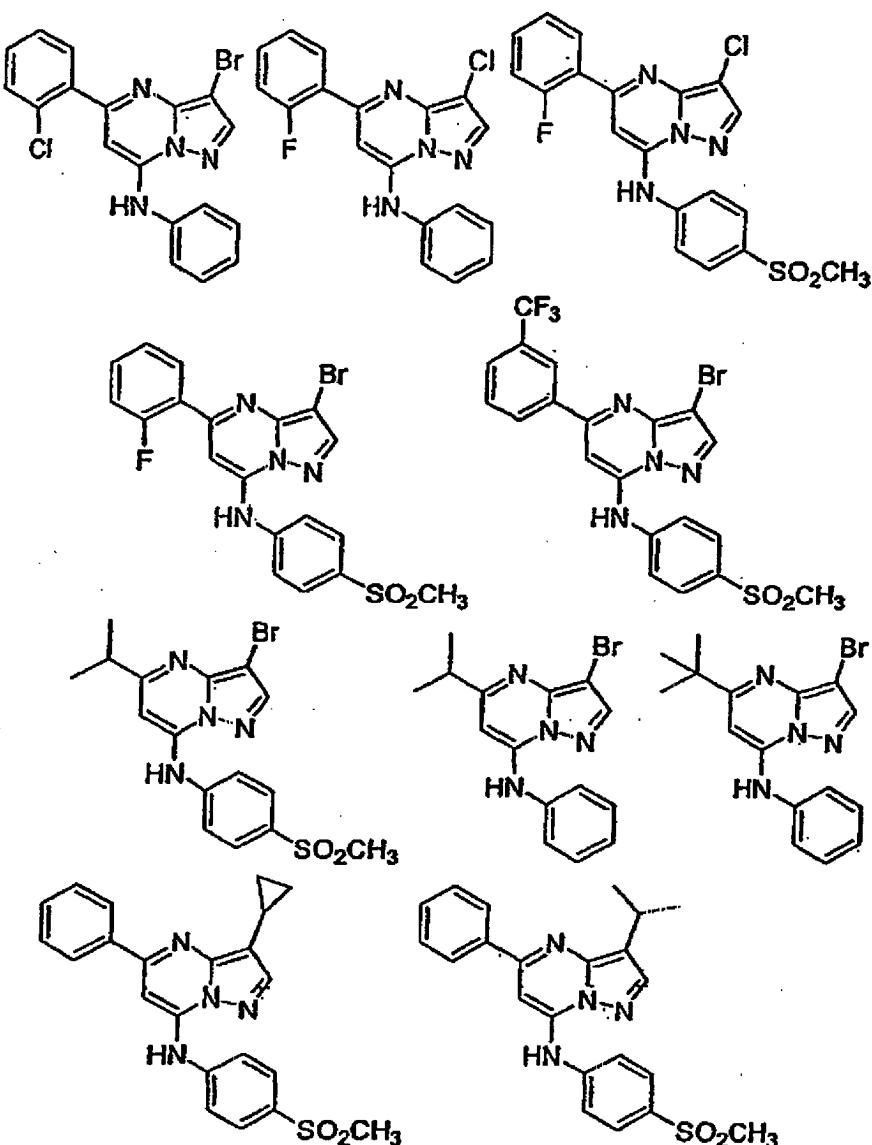
17. Verbindung nach Anspruch 15, bei der R^3

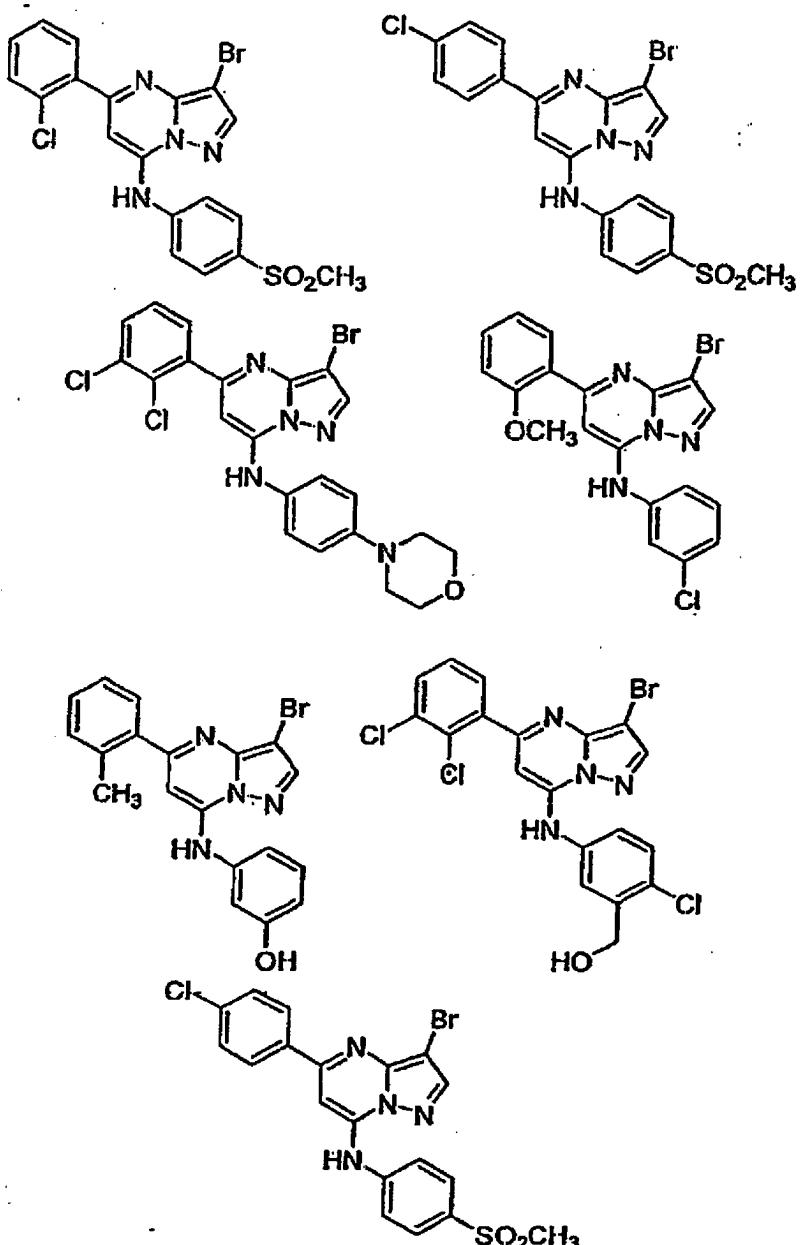


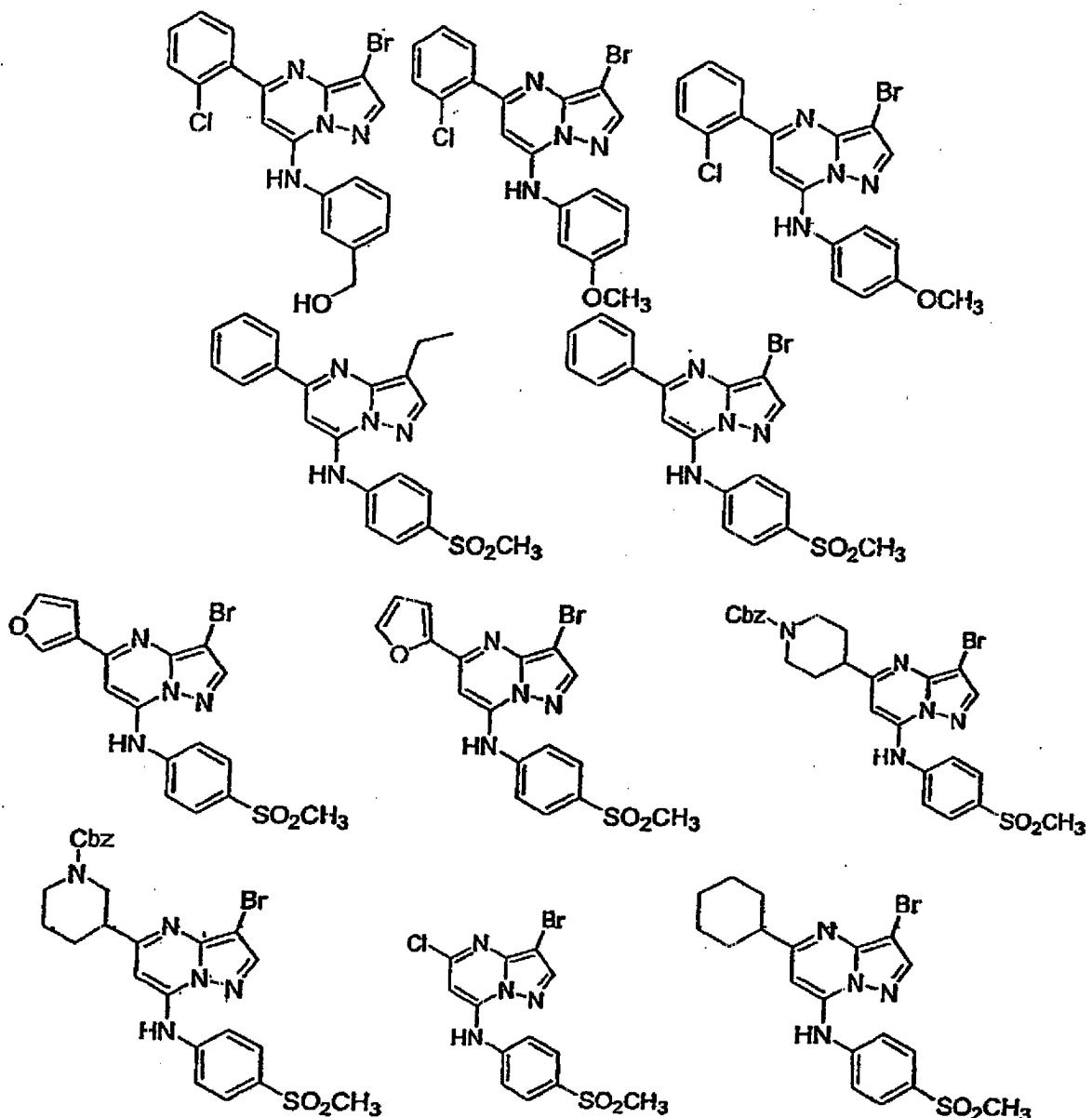
ist.

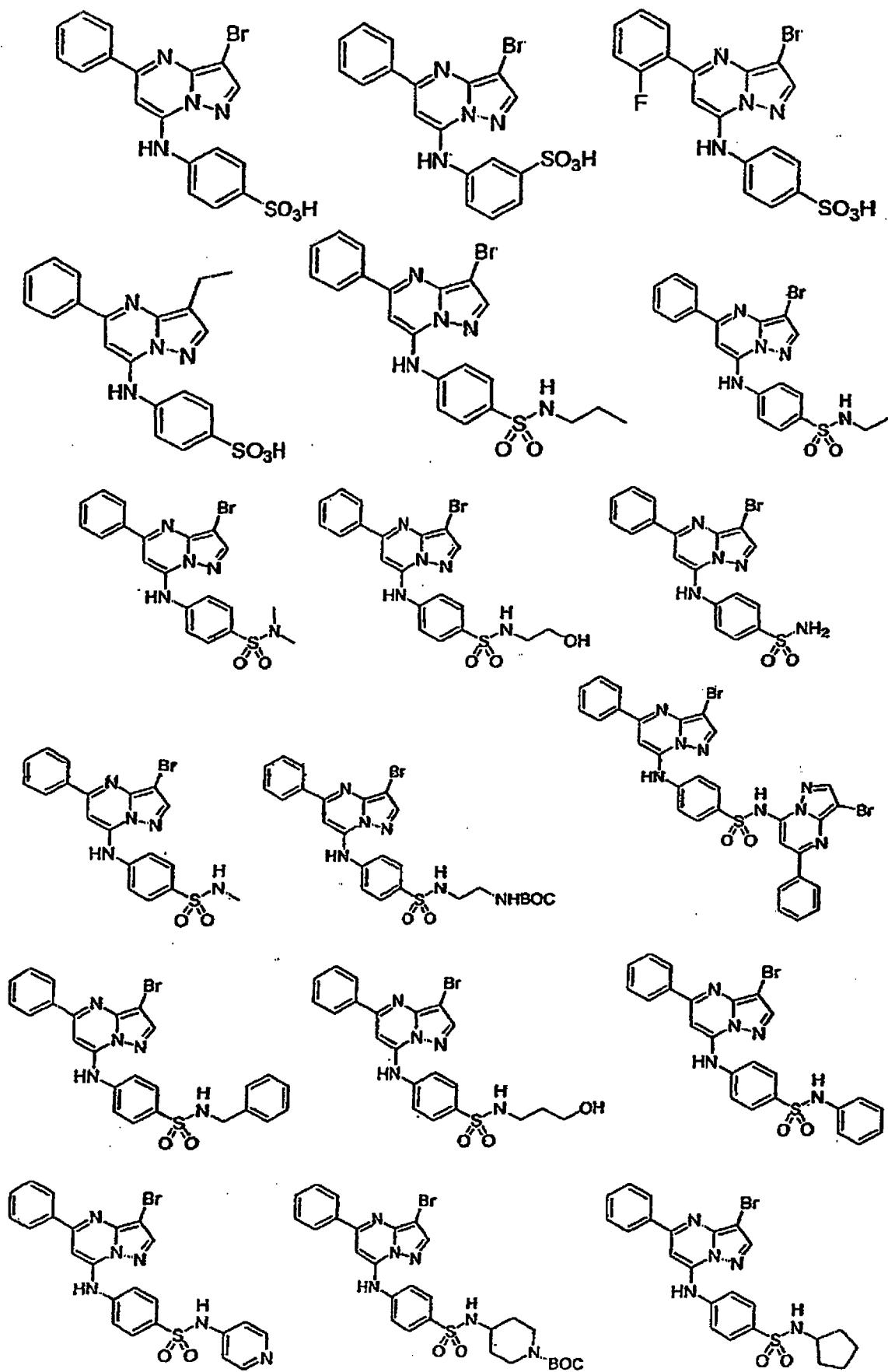
18. Verbindung nach Anspruch 17, bei der R^8 $(CH_2)_nOH$ oder $(CH_2)_nOCH_3$ ist, wobei n 1 oder 2 ist.

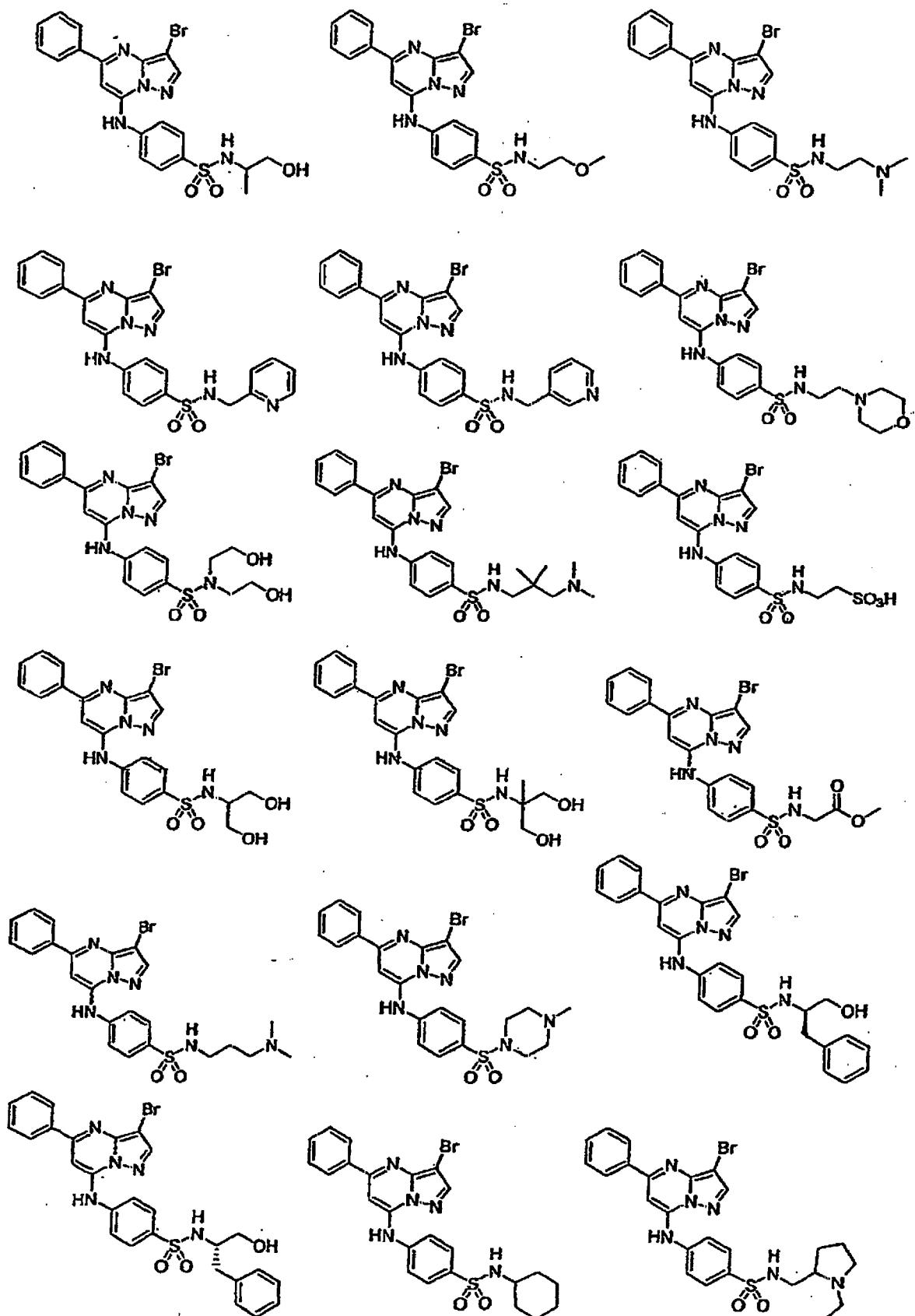
19. Verbindung nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

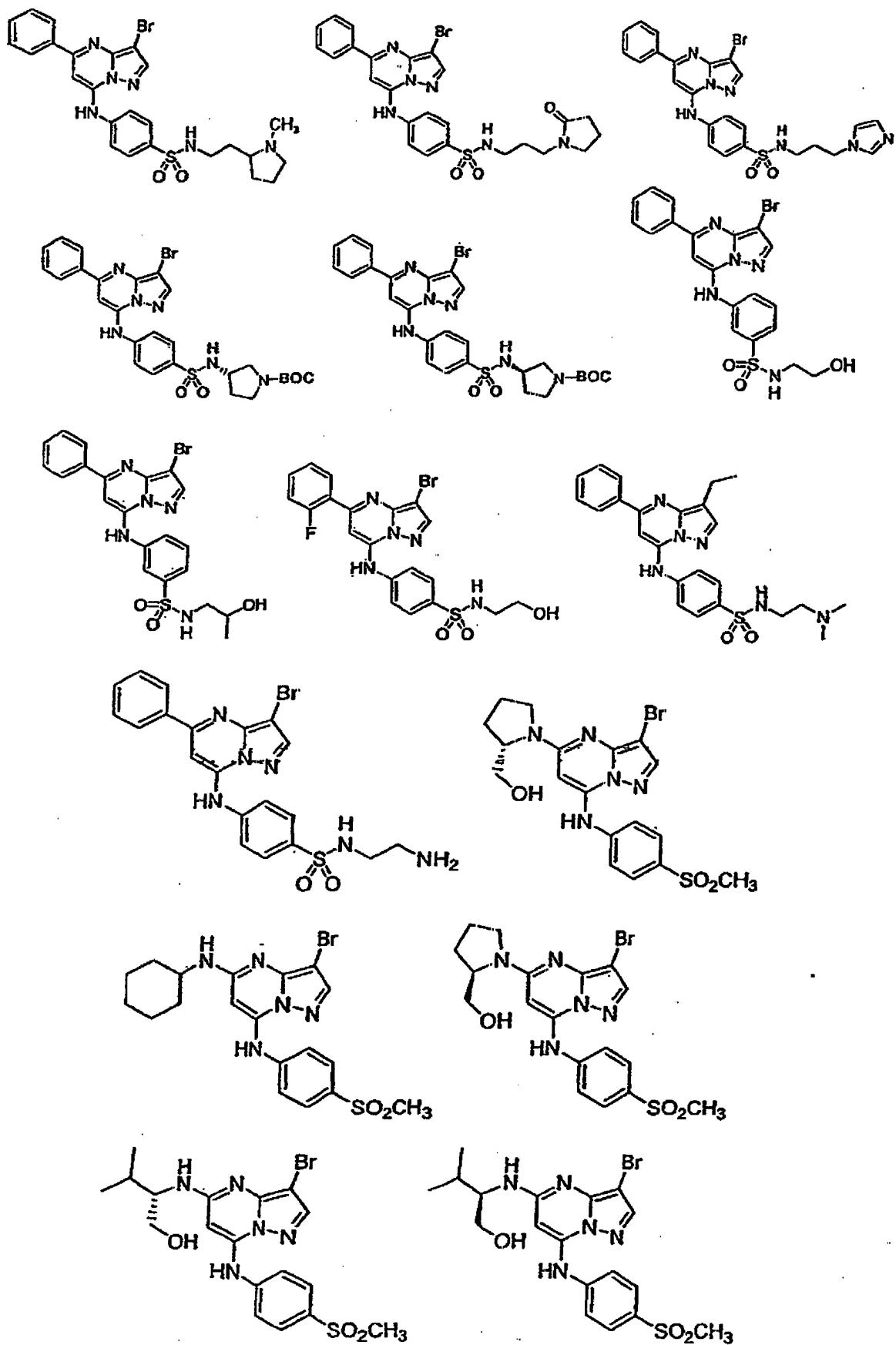


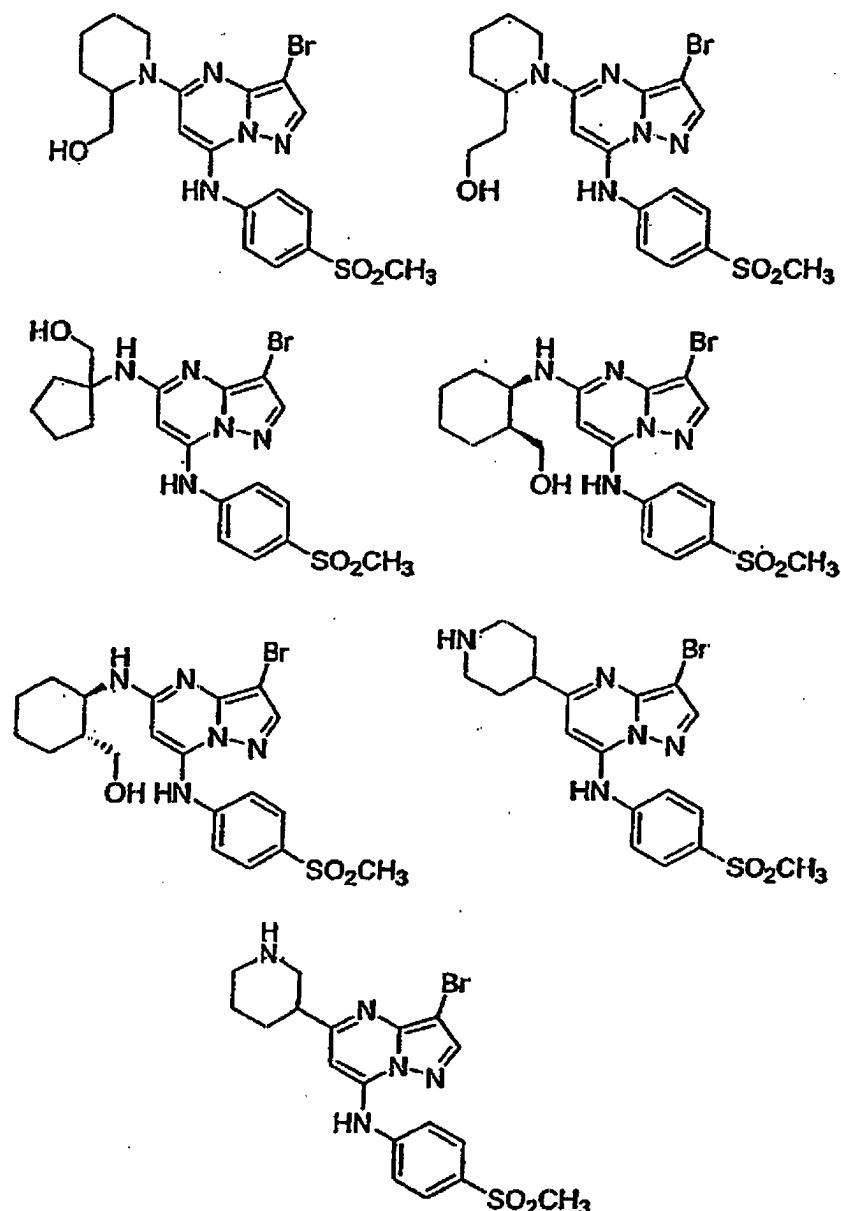






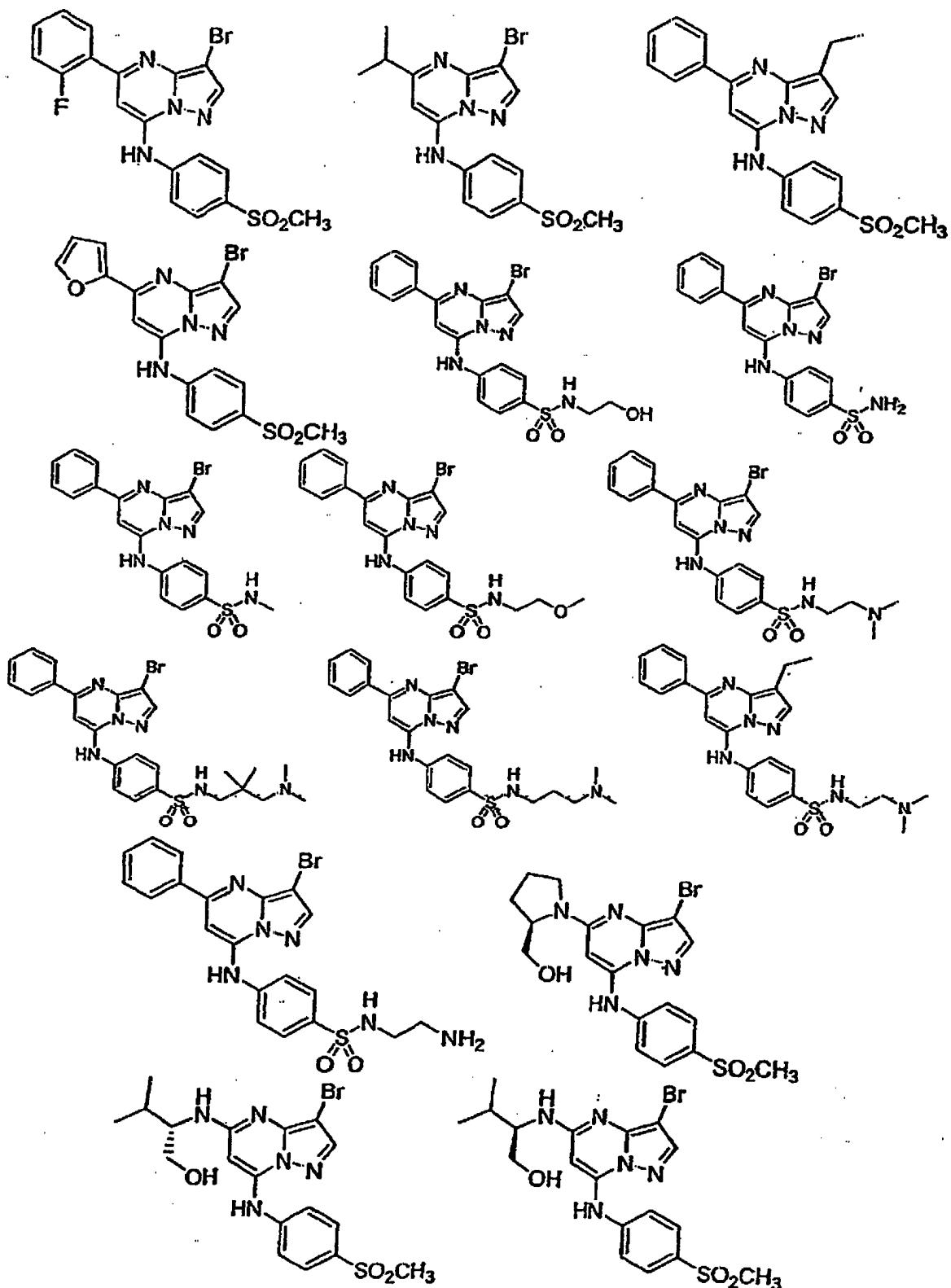


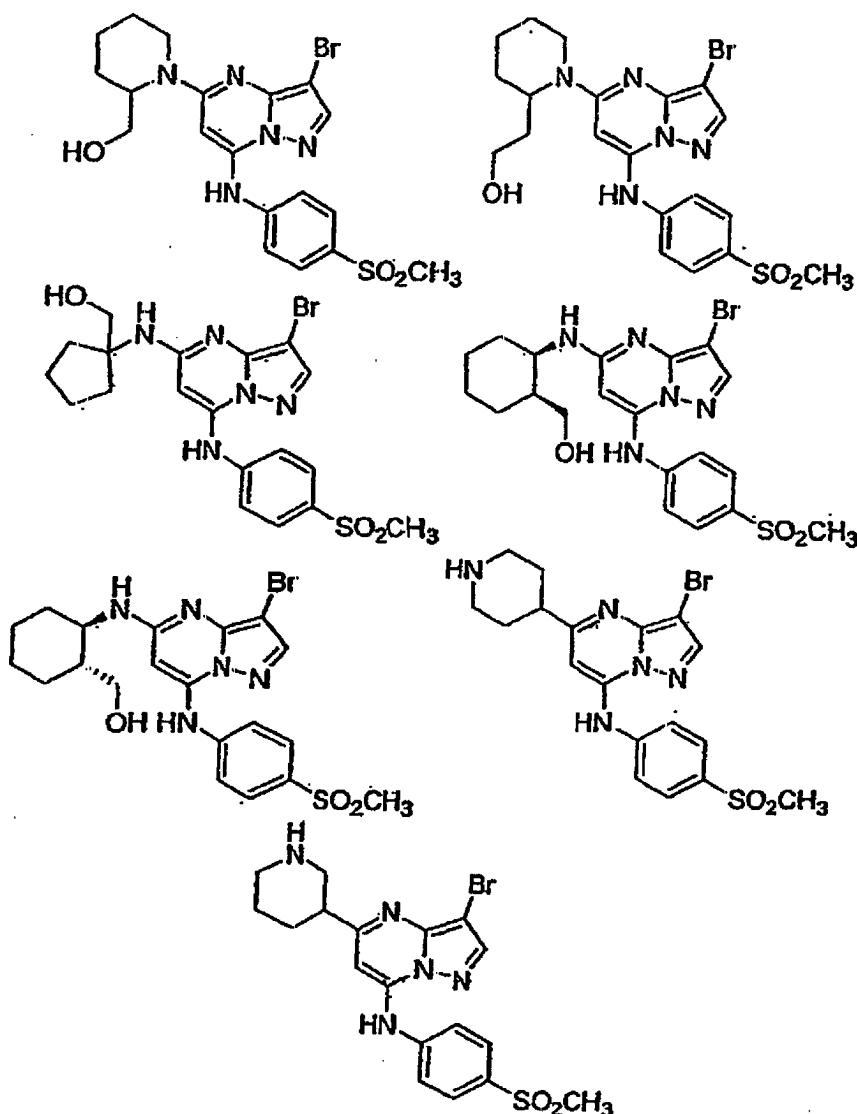




oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

20. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel:





oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

21. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20 zur Herstellung eines Medikaments zum Inhibieren von einer oder mehreren cyclinabhängigen Kinasen, bei dem einem Patienten, der dieser Inhibition bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der Ansprüche 1 bis 20 verabreicht wird.

22. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20 zur Herstellung eines Medikaments zum Behandeln von einer oder mehreren Erkrankungen, die mit cyclinabhängiger Kinase zusammenhängen, bei dem einem Patienten, der dieser Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der Ansprüche 1 bis 20 verabreicht wird.

23. Verwendung nach Anspruch 22, bei der die cyclinabhängige Kinase CDK2 ist.

24. Verbindung nach Anspruch 22, bei der die Erkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: Krebs der Blase, Brust, des Colons, der Niere, Leber, Lunge, kleinzelligem Lungenkrebs, des Ösophagus, der Gallenblase, des Ovars, des Pankreas, des Magens, des Cervix, der Schilddrüse, der Prostata und der Haut, Schuppenzellcarcinom, Leukämie, akuter Lymphozytenleukämie, akuter Lymphoblastenleukämie, B-Zellenlymphom T-Zellenlymphom, Hodgkins-Lymphom, Non-Hodgkins-Lymphom, Haarzellenlymphom, Burkett-Lymphom, akuter und chronischer myelogener Leukämie, myelodysplastischem Syndrom, Promyelozytenleukämie, Fibrosarcom, Rhabdomyosarcom, Astrozytom, Neuroblastom, Gliom und Schwannomen; Melanom, Seminom, Teratocarcinom, Osteosarcom, Xenoderma pigmentosum, Keratoanthom, Schilddrüsenfollikelkrebs und Kaposi-Sarkom.

25. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20 zur Herstellung eines Medikaments

zur Behandlung von einer oder mehreren Erkrankungen, die mit cyclinabhängiger Kinase zusammenhängen, bei dem einem Säuger, der dieser Behandlung bedarf, eine Menge einer ersten Verbindung, die eine Verbindung der Ansprüche 1 bis 20 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon ist, und eine Menge von mindestens einer zweiten Verbindung verabreicht ist, wobei die zweite Verbindung ein Antikrebsmittel ist, wobei die Mengen der ersten Verbindung und der zweiten Verbindung zu einer therapeutischen Wirkung führen.

26. Verwendung nach Anspruch 25, die Strahlungstherapie beinhaltet.

27. Verwendung nach Anspruch 25, wobei das Antikrebsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einem cytostatischen Mittel, Cisplatin, Doxorubicin, Taxoter, Taxol, Etoposid, Irinotecan (oder CPT-11), Camptostar, Topotecan, Paclitaxel, Docetaxel, Epothilone, Tamoxifen, 5-Fluoruracil, Methotrexat, 5-Fluoruracil, Temozolomid, Cyclophosphamid, 4-[2-[4-[(11R)-3,10-Dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl]-1-piperidinyl]-2-oxoethyl]-1-piperidincarboxamid, Tipifarnib, L778.123 (ein Farnesylproteintransferaseinhibitor), BMS 214662 (ein Farnesylproteintransferaseinhibitor), Iressa, Tarceva, Antikörper für EGFR, Gleevec, Intron, Ara-C, Adriamycin, Cytoxan, Gemcitabin, Uracil-Lost, Chlormethin, Ifosfamid, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylenmelamin, Triethylthiophosphoramin, Busulfan, Carmustin, Lomustin, Streptozocin, Dacarbazine, Flouxuridin, Cytarabin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Fludarabinphosphat, Oxaliplatin, Leucovirin, Oxaliplatin, Pentostatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mithramycin, Deoxycoformycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Teniposid, 17α-Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosteron, Prednison, Fluoxymesteron, Dromostanolonpropionat, Testolactone, Megestrolacetat, Methylprednisolon, Methyltestosteron, Prednisolon, Triamcinolon, Chlortrianisen, Hydroxyprogesteron, Aminoglutethimid, Estramustin, Medroxyprogesteronacetat, Leuprolid, Flutamid, Toremifen, Goserelin, Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyharnstoff, Amsacrin, Procarbazin, Mitotan, Mitoxantron, Levamisol, Navelben, Anastrazol, Letrazol, Capecitabin, Reloxafin, Drofoxafin oder Hexamethylmelamin.

28. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge von mindestens einer Verbindung gemäß Anspruch 1 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 28, die zusätzlich ein oder mehrere Antikrebsmittel enthält, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus cytostatischem Mittel, Cisplatin, Doxorubicin, Taxoter, Taxol, Etoposid, CPT-11, Irinotecan, Camptostar, Topotecan, Paclitaxel, Docetaxel, Epothilone, Tamoxifen, 5-Fluoruracil, Methotrexat, 5-Fluoruracil, Temozolomid, Cyclophosphamid, 4-[2-[4-[(11R)-3,10-Dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl]-1-piperidinyl]-2-oxoethyl]-1-piperidincarboxamid, Zarnestra® (Tipifarnib), L778.123 (ein Farnesylproteintransferaseinhibitor), BMS 214662 (ein Farnesylproteintransferaseinhibitor), Iressa, Tarceva, Antikörper für EGFR, Gleevec, Intron, Ara-C, Adriamycin, Cytoxan, Gemcitabin, Uracil-Lost, Chlormethin, Ifosfamid, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylenmelamin, Triethylthiophosphoramin, Busulfan, Carmustin, Lomustin, Streptozocin, Dacarbazine, Flouxuridin, Cytarabin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Fludarabinphosphat, Pentostatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mithramycin, Deoxycoformycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Teniposid, 17α-Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosteron, Prednison, Fluoxymesteron, Dromostanolonpropionat, Testolactone, Megestrolacetat, Methylprednisolon, Methyltestosteron, Prednisolon, Triamcinolon, Chlortrianisen, Hydroxyprogesteron, Aminoglutethimid, Estramustin, Medroxyprogesteronacetat, Leuprolid, Flutamid, Toremifen, Goserelin, Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyharnstoff, Amsacrin, Procarbazin, Mitotan, Mitoxantron, Levamisol, Navelben, Anastrazol, Letrazol, Capecitabin, Reloxafin, Drofoxafin oder Hexamethylmelamin.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen