



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 32 482 T2** 2007.09.27

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 187 816 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 32 482.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB00/02382**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 940 569.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/078731**

(86) PCT-Anmeldetag: **19.06.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **28.12.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.03.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **20.12.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.09.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 239/42** (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9914258 **18.06.1999** **GB**

(73) Patentinhaber:

Celltech R&D Ltd., Slough, Berkshire, GB

(74) Vertreter:

**Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European
Patent Attorneys, 81671 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**BATCHELOR, James, Mark, Oxfordshire OX9 5QN,
GB; MOFFAT, Festus, David, Berkshire SL6 2YX,
GB; DAVIS, Martin, Jeremy, Berkshire RG40 1RE,
GB; HUTCHINGS, Clive, Martin, Berkshire RG40
4HN, GB**

(54) Bezeichnung: **5-CYANO-2-AMINOPYRIMIDINE DERIVATE**

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

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

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft substituierte 5-Cyano-2-aminopyrimidine, Verfahren für ihre Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die sie enthalten und ihre Verwendung in der Medizin.

[0002] Angiogenese, das Wachstum von Kapillaren aus bestehenden Blutgefäßen, ist ein grundlegender Vorgang in der normalen Embryonalentwicklung, der Gewebsausbesserung und in einigen Aspekten der weiblichen Reproduktionsfunktion. Sie ist ebenfalls mit der Entwicklung verschiedener pathologischer Störungen verbunden, die festes Tumorwachstum, Metastasierung, Psoriasis und rheumatische Arthritis, sowie diabetische Retinopathie und altersbedingte Makuladegeneration einschließen [Folkman, Nature Medicine, (1995) 1, 27-310].

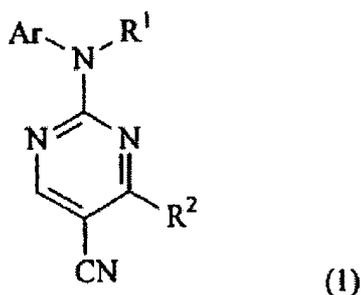
[0003] Für verschiedene Wachstumsfaktoren, die den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor [VEGF; G. Breier et al., Trends in Cell Biology, (1996), 6, 454-6], den von Plättchen abgeleiteten Wachstumsfaktor bzw. Plättchenwachstumsfaktor (PDGF) und saure und basische Fibroblastenwachstumsfaktoren (a & b FGF) einschließen, wurde gezeigt, dass sie durch Veränderung der vaskulären Permeabilität Angiogenese vermitteln.

[0004] Der VEGF in dimerer Form stellt einen Liganden dar, welcher an zwei transmembrane Tyrosinkinase verbundene Rezeptoren bindet, die ausschließlich auf proliferierenden endothelialen Zellen exprimiert werden, KDR (Fik-1 in Mäusen), ebenfalls als VEGFR-2 bekannt und Flt-1, ebenfalls als VEGFR-1 bekannt. Die Bindung von VEGF an KDR/Fik und Flt führt zur Rezeptor-Dimerisierung, Kinaseaktivierung, Autophosphorylierung des Rezeptors und Phosphorylierung von intrazellulären Substraten. Eine analoge Serie von Ereignissen folgt nach der Ligandenbesetzung des verbreiteter exprimierten Tyrosinkinase verbundenen FGFR Rezeptors durch aFGF oder bFGF. Daher löst die Aktivität der Rezeptor-Tyrosinkinase einen zellulären Signalweg aus, der zur Proliferation führt.

[0005] Antagonismus von VEGF mit einem Antikörper unterdrückt die Gefäßneubildung und das Wachstum von menschlichen Rhabdomyosarkom A673 Sphäroiden in athymischen Mäusen [Borgstrom et al., Cancer Res., (1996), 56 4032-4039] vollständig. Eine Unterdrückung der bFGF Genexpression durch die Interferone a und b inhibiert die Kapillardichte bei Mäusen, was zur Unterdrückung von Pankreas Eyelet Tumoren führt [Folkman et al., Proc. Natl. Acad. Sci., (1996), 93, 2002 und Singh et al., Proc. Natl. Acad. Sci., (1995), 92, 10457]. Andere Rezeptor verbundene Kinasen, wie PDGF und EGFR können ebenfalls eine gewisse Rolle bei der Vermittlung der Angiogenese spielen.

[0006] Wir haben nun eine Serie von substituierten 5-Cyano-2-aminopyrimidinen gefunden, die wirksame und selektive Inhibitoren von Rezeptor-Tyrosinkinasen darstellen, die an der Angiogenese beteiligt sind, insbesondere KDR-Kinase und/oder FGFR-Kinase. Es kann erwartet werden, dass eine selektive Inhibition dieser Kinasen eine günstige Wirkung aufweist und die Verbindungen daher von Nutzen bei der Prophylaxe und Behandlung von Krankheitszuständen sind, die mit der Angiogenese verbunden sind, wie nachfolgend beschrieben.

Gemäß eines Aspekts der Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der Formel (I)



oder eines Salzes, Solvates, Hydrates oder N-Oxides davon, für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung eines mit Angiogenese verbundenen Krankheitszustandes bereitgestellt,

wobei

Ar eine aromatische C₆₋₁₂- oder heteroaromatische C₁₋₁₃-Gruppe ist, wobei die heteroaromatische Gruppe ein oder zwei Ringsauerstoff-, -schwefel- und/oder -stickstoffatome enthält, die aromatische oder heteroaromatische Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, wobei jeder durch ein Atom oder eine Gruppe -R⁴ oder -Alk(R⁴)_m dargestellt ist,

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine gerad- oder verzweigt-kettige C₁₋₆-Alkylgruppe ist,

R² eine -X¹-R³-Gruppe ist, wobei X¹ eine direkte Bindung ist und

R³ eine aromatische C₆₋₂- oder heteroaromatische C₁₋₁₃-Gruppe ist, wobei die heteroaromatische Gruppe ein oder zwei Ringsauerstoff-, -schwefel- und/oder -stickstoffatome enthält, die aromatische oder heteroaromatische Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, wobei jeder durch ein Atom oder eine Gruppe -R^{4b} oder -Alk(R^{4b})_m dargestellt ist,

R⁴ und R^{4b} jeweils ein Halogenatom oder eine Amino(-NH₂), -NHR⁵, Nitro-, Cyano-, Hydroxyl- (-OH), -OR⁵, Formyl-, Carboxyl- (-CO₂H), -CO₂Alk¹-, Thiol(-SH), -SR⁵, -COR⁵, -CSR⁵, -SO₃H-, -SO₂R⁵, -SO₂NH₂-, -SO₂NHR⁵-, -SO₂N[R⁵]₂-, -CONH₂-, -CSNH₂-, -CONHR⁵-, -CSNHR⁵-, -CON[R⁵]₂-, -CSN[R⁵]₂-, -NH₂SO₂H-, -NH₂SO₂R⁵-, -N[SO₂R⁵]₂-, -NH₂SO₂NH₂-, -NH₂SO₂NHR⁵-, -NH₂SO₂N[R⁵]₂-, -NHCOR⁵-, -NHCONH₂-, -NHCONHR⁵-, -NHCON[R⁵]₂-, -NHCSR⁵-, -NHC(O)OR⁵-Gruppe oder

eine aromatische C₆₋₁₂-Gruppe, eine heteroaromatische C₁₋₉-Gruppe, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen, enthält, eine cycloaliphatische C₃₋₁₀-Gruppe oder eine heterocycloaliphatische C₃₋₁₀-Gruppe, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome oder Heteroatom-haltige Gruppen, ausgewählt aus -O- oder -S-Atomen oder -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- oder -S(O₂)-, enthält, ist, wobei die aromatischen oder heteroaromatischen Gruppen gegebenenfalls mit ein, zwei oder drei R^{4a}-Atomen oder -Gruppen substituiert sind, die cycloaliphatischen oder heterocycloaliphatischen Gruppen gegebenenfalls mit einem, zwei, drei oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen, Hydroxyl-, C₁₋₆-Alkoxy-, Thiol-, C₁₋₆-Alkylthio-, Hydroxy-, C₁₋₆-Alkyl-, Hydroxyethyl-, -CN-, -NO₂-, -NHR⁵- oder -N(R⁵)₂-Gruppen, substituiert sind, mit der Maßgabe, dass zwei R⁴- oder -Alk(R⁴)_m- oder zwei R^{4b}- oder -Alk(R^{4b})_m- Substituenten miteinander verbunden sein können, um eine C₂₋₆-Alkylendioxy-Gruppe zu bilden,

Alk¹ eine geradkettige oder verzweigt-kettige C₁₋₈-Alkylgruppe, eine C₆₋₁₂-Aryl-C₁₋₈-alkylgruppe, eine C₆₋₁₂-Arylgruppe, eine C₆₋₁₂-Aryloxy-C₁₋₈-alkylgruppe, eine C₁₋₈-Alkanoyloxy-C₁₋₈-alkylgruppe oder eine C₆₋₁₂-Aroyloxy-C₁₋₈-alkylgruppe ist, wobei die Gruppen gegebenenfalls mit einem oder mehreren R⁴-Substituenten substituiert sind,

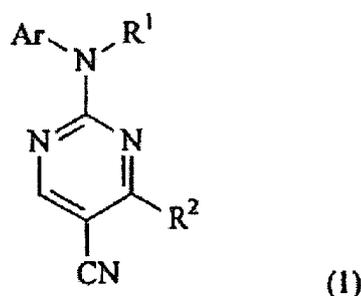
R⁵ eine -Alk(R⁴)_m-, aromatische C₆₋₁₂-Gruppe, eine heteroaromatische C₁₋₉-Gruppe, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen, enthält, ist, wobei die aromatische oder heteroaromatische Gruppe gegebenenfalls mit ein, zwei oder drei R^{4a}-Atomen oder -Gruppen substituiert ist,

Alk eine gerade oder verzweigte C₁₋₆-Alkylen-, C₂₋₆-Alkenylen- oder C₂₋₆-Alkinylenkette ist, gegebenenfalls unterbrochen durch ein, zwei oder drei -O- oder -S-Atome oder Gruppen, ausgewählt aus -S(O)-, -S(O₂)- oder -N(R⁶)-,

R^{4a} Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine C₁₋₆-Alkyl-, C₁₋₆-Alkylamino-, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₆-alkoxy-, C₁₋₆-Alkylthiol-, C₁₋₆-Alkoxy-, C₅₋₇-Cycloalkoxy-, Halogen-C₁₋₆-alkyl-, Amino-(-NH₂), Amino-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-Dialkylamino-, Amino-C₁₋₆-alkoxy-, C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkoxy-, Di-C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkoxy-, Imido-, 1,1,3-Trioxo-benzo[d]thiazolidino-, Nitro-, Cyano-, Hydroxyl-(-OH), Formyl- [HC(O)-], Carboxyl- (-CO₂H), -CO₂Alk¹-, C₁₋₆-Alkanoyl-, Thiol- (-SH), Thio-C₁₋₆-alkyl-, -SC(NH₂)NH₂-, Sulfonyl- (-SO₃H), C₁₋₆-Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl- (-SO₂NH₂), C₁₋₆-Alkylaminosulfonyl-, C₁₋₆-Dialkylaminosulfonyl-, Phenylaminosulfonyl-, Carboxamido- (-CONH₂), C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Dialkylaminocarbonyl-, Sulfonylamino-(-NHSO₂H), C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₆-Dialkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, 2-Nitrophenylsulfonylamino-, Aminosulfonylamino- (-NHSO₂NH₂), C₁₋₆-Alkylaminosulfonylamino-, C₁₋₆-Dialkylaminosul-

fonylamino-, Phenylaminosulfonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₆-Alkylaminocarbonylamino-, C₁₋₆-Dialkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, C₁₋₆-Alkanoylamino-, Phenylcarbonylamino-, C₁₋₆-Alkanoylamino-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonylamino-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkyl-, 4-(C₁₋₆-Alkyl)piperazinyl-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl-, 4-(C₁₋₆-Alkyl)piperazinyl-C₁₋₆-alkyl-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxy-, Hetero-C₃₋₆-alkyl-C₁₋₆-alkylamino-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkylamino-, Tetrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Imidazolyl-C₁₋₆-alkyl-, Imidazolyl-C₁₋₆-alkoxy-, Triazolyl-C₁₋₆-alkoxy-, Imidazolylamino-C₁₋₆-alkoxy-, Phenylamino-, Benzylamino-, Benzyloxy- oder Pyridylmethylaminogruppe ist, R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine gerad- oder verzweigt-kettige C₁₋₆-Alkylgruppe ist, m Null oder eine ganze Zahl 1, 2 oder 3 ist.

Gemäß eines weiteren Aspekts der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I):



bereitgestellt, wobei

Ar eine aromatische C₆₋₁₂- oder heteroaromatische C₁₋₁₃-Gruppe ist, wobei die heteroaromatische Gruppe ein oder zwei Ringsauerstoff-, -schwefel- und/oder -stickstoffatome enthält, die aromatische oder heteroaromatische Gruppe gegebenenfalls mit einem, zwei oder drei Substituenten substituiert ist, wobei jeder durch ein Atom oder eine Gruppe -R⁴ oder -Alk(R⁴)_m dargestellt ist,

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine gerad- oder verzweigt-kettige C₁₋₆-Alkylgruppe ist,

R² eine -X¹-R³-Gruppe ist, wobei X¹ eine direkte Bindung ist und

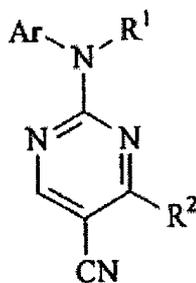
R³ eine aromatische C₆₋₁₂- oder heteroaromatische C₁₋₁₃-Gruppe ist, wobei die heteroaromatische Gruppe ein oder zwei Ringsauerstoff-, -schwefel- und/oder -stickstoffatome enthält, die aromatische oder heteroaromatische Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, wobei jeder durch ein Atom oder eine Gruppe -R^{4b} oder -Alk(R^{4b})_m dargestellt ist,

R⁴ und R^{4b} jeweils ein Halogenatom oder eine Amino-(-NH₂), -NHR⁵-, Nitro-, Cyano-, Hydroxyl-(-OH), -OR⁵-, Formyl-, Carboxyl-(-CO₂H), -CO₂Alk¹-, Thiol-(-SH), -SR⁵-, -COR⁵-, -CSR⁵-, -SO₃H-, -SO₂R⁵-, -SO₂NH₂-, -SO₂NHR⁵-, -SO₂N[R⁵]₂-, -CONH₂-, -CSNH₂-, -CONHR⁵-, -CSNHR⁵-, -CON[R⁵]₂-, -CSN[R⁵]₂-, -NHSO₂H-, -NHSO₂R⁵-, -N[SO₂R⁵]₂-, -NHSO₂NH₂-, -NHSO₂NHR⁵-, -NHSO₂N[R⁵]₂-,

-NHCOR⁵-, -NHCONH₂-, -NHCONHR⁵-, -NHCON[R⁵]₂-, -NHCSR⁵-, -NHC(O)OR⁵-Gruppe, oder eine aromatische C₆₋₁₂-Gruppe, eine heteroaromatische C₁₋₉-Gruppe, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen, enthält, eine cycloaliphatische C₃₋₁₀-Gruppe oder eine heterocycloaliphatische C₃₋₁₀-Gruppe, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome oder Heteroatom-haltige Gruppen, ausgewählt aus -O- oder -S-Atomen oder -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- oder -S(O)₂-, enthält, ist, wobei die aromatischen oder heteroaromatischen Gruppen gegebenenfalls mit ein, zwei oder drei R^{4a}-Atomen oder -Gruppen substituiert sind, die cycloaliphatischen oder heterocycloaliphatischen Gruppen gegebenenfalls mit einem, zwei, drei oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen, Hydroxyl-, C₁₋₆-Alkoxy-, Thiol-, C₁₋₆-Alkylthio-, Hydroxy-, C₁₋₆-Alkyl-, Hydroxyethyl-, -CN-, -NO₂-, -NHR⁵- oder -N(R⁵)₂-Gruppen, substituiert sind, mit der Maßgabe, dass zwei R⁴- oder -Alk(R⁴)_m oder zwei R^{4b}- oder -Alk(R^{4b})_m-Substituenten miteinander verbunden sein können, um eine C₂₋₆-Alkylendioxy-Gruppe zu bilden, Alk¹ eine geradkettige oder verzweigt-kettige C₁₋₈-Alkylgruppe, eine C₆₋₁₂-Aryl-C₁₋₈-alkylgruppe, eine C₆₋₂-Arylgruppe, eine C₆₋₁₂-Aryloxy-C₁₋₈-alkylgruppe, eine C₁₋₈-Alkanoyloxy-C₁₋₈-alkylgruppe oder eine C₆₋₁₂-Aroyloxy-C₁₋₈-alkylgruppe ist, wobei die Gruppen gegebenenfalls mit einem oder mehreren R⁴-Substituenten substituiert sind, R⁵ eine -Alk(R⁴)_m-, aromatische C₆₋₁₂-Gruppe, eine heteroaromatische C₁₋₉-Gruppe, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen, enthält, ist, wobei die aromatische oder heteroaromatische Gruppe gegebenenfalls mit ein, zwei oder drei R^{4a}-Atomen oder -Gruppen substituiert ist, Alk eine gerade oder verzweigte C₁₋₆-Alkylen-, C₂₋₆-Alkenylen- oder C₂₋₆-Alkinylenkette ist, gegebenenfalls unterbrochen durch ein, zwei oder drei -O- oder -S-Atome oder Gruppen, ausgewählt aus -S(O)-, -S(O)₂- oder -N(R⁶)-, R^{4a} Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine C₁₋₆-Alkyl-, C₁₋₆-Alkylamino-, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₆-alkoxy-, C₁₋₆-Alkylthiol-, C₁₋₆-Alkoxy-, C₅₋₇-Cycloalkoxy-, Halogen-C₁₋₆-alkyl-, Amino-(-NH₂), Amino-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-Dialkylamino-, Amino-C₁₋₆-alkoxy-, C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkoxy-, Di-C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkoxy-, Imido-, 1,1,3-Trioxo-benzo[d]thiazolidino-, Nitro-, Cyano-, Hydroxyl-(-OH), Formyl- [HC(O)-], Carboxyl- (-CO₂H), -CO₂Alk¹-, C₁₋₆-Alkanoyl-, Thiol- (-SH), Thio-C₁₋₆-alkyl-, -SC(NH₂)NH₂-, Sulfonyl- (-SO₃H), C₁₋₆-Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl- (-SO₂NH₂), C₁₋₆-Alkylaminosulfonyl-, C₁₋₆-Dialkylaminosulfonyl-, Phenylaminosulfonyl-, Carboxamido- (-CONH₂), C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Dialkylaminocarbonyl-, Sulfonylamino-(-NHSO₂H), C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₆-Dialkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, 2-Nitrophenylsulfonylamino-, Aminosulfonylamino- (-NHSO₂NH₂),

C₁₋₆-Alkylaminosulfonylamino-, C₁₋₆-Dialkylaminosulfonylamino-, Phenylaminosulfonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₆-Alkylaminocarbonylamino-, C₁₋₆-Dialkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, C₁₋₆-Alkanoylamino-, Phenylcarbonylamino-, C₁₋₆-Alkanoylamino-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonylamino-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkyl-, 4-(C₁₋₆-Alkyl)-piperazinyl-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl-, 4-(C₁₋₆-Alkyl)piperazinyl-C₁₋₆-alkyl-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxy-, Hetero-C₃₋₆-alkyl-C₁₋₆-alkylamino-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkylamino-, Tetrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Imidazolyl-C₁₋₆-alkyl-, Imidazolyl-C₁₋₆-alkoxy-, Triazolyl-C₁₋₆-alkoxy-, Imidazolylamino-C₁₋₆-alkoxy-, Phenylamino-, Benzylamino-, Benzyloxy- oder Pyridylmethylaminogruppe ist, R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine gerad- oder verzweigt-kettige C₁₋₆-Alkylgruppe ist, m Null oder eine ganze Zahl 1, 2 oder 3 ist, und die Salze, Solvate, Hydrate und N-Oxide davon.

Gemäß eines weiteren Aspekts der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (1)



(1)

zum Behandeln einer mit KDR-Kinase und/oder FGFR-Kinase verbundenen Erkrankung bereitgestellt, wobei

Ar eine aromatische C₆₋₁₂- oder heteroaromatische C₁₋₁₃-Gruppe ist, wobei die heteroaromatische Gruppe ein oder zwei Ringsauerstoff-, -schwefel- und/oder -stickstoffatome enthält, die aromatische oder heteroaromatische Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, wobei jeder durch ein Atom oder eine Gruppe -R⁴ oder -Alk(R⁴)_m dargestellt ist,

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine gerad- oder verzweigt-kettige C₁₋₆-Alkylgruppe ist,

R² eine -X¹-R³-Gruppe ist, wobei X¹ eine direkte Bindung ist und

R³ eine aromatische C₆₋₁₂- oder heteroaromatische C₁₋₁₃-Gruppe ist, wobei die heteroaromatische Gruppe ein oder zwei Ringsauerstoff-, -schwefel- und/oder -stickstoffatome enthält, die aromatische oder heteroaromatische Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, wobei jeder durch ein Atom oder eine Gruppe -R^{4b} oder -Alk(R^{4b})_m dargestellt ist,

R⁴ und R^{4b} jeweils ein Halogenatom oder eine Amino-(-NH₂), -NHR⁵-, Nitro-, Cyano-, Hydroxyl-(-OH), -OR⁵-, Formyl-, Carboxyl- (-CO₂H), -CO₂Alk¹-, Thiol-(-SH), -SR⁵-, -COR⁵-, -CSR⁵-, -SO₃H-, -SO₂R⁵-,

-SO₂NH₂-, -SO₂NHR⁵-, -SO₂N[R⁵]₂-, -CONH₂-, -CSNH₂-, -CONHR⁵-, -CSNHR⁵-, -CON[R⁵]₂-, -CSN[R⁵]₂-, -NHSO₂H-, -NHSO₂R⁵-, -N[SO₂R⁵]₂-, -NHSO₂NH₂-, -NHSO₂NHR⁵-, -NHSO₂N[R⁵]₂-, -NHCOR⁵-, -NHCONH₂-, -NHCONHR⁵-, -NHCON[R⁵]₂-, -NHCSR⁵-, -NHC(O)OR⁵-Gruppe oder eine aromatische C₆₋₁₂-Gruppe, eine heteroaromatische C₁₋₉-Gruppe, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen, enthält, eine cycloaliphatische C₃₋₁₀-Gruppe oder eine heterocycloaliphatische C₃₋₁₀-Gruppe, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome oder Heteroatom-haltige Gruppen, ausgewählt aus -O- oder -S-Atomen oder -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- oder -S(O₂)-, enthält, ist, wobei die aromatischen oder heteroaromatischen Gruppen gegebenenfalls mit ein, zwei oder drei R^{4a}-Atomen oder -Gruppen substituiert sind, die cycloaliphatischen oder heterocycloaliphatischen Gruppen gegebenenfalls mit einem, zwei, drei oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen, Hydroxyl-, C₁₋₆-Alkoxy-, Thiol-, C₁₋₆-Alkylthio-, Hydroxy-, C₁₋₆-Alkyl-, Hydroxyethyl-, -CN-, -NO₂-, -NHR⁵- oder -N(R⁵)₂-Gruppen, substituiert sind, mit der Maßgabe, dass zwei R⁴- oder -Alk(R⁴)_m- oder zwei R^{4b}- oder -Alk(R^{4b})_m-Substituenten miteinander verbunden sein können, um eine C₂₋₆-Alkylendioxy-Gruppe zu bilden, Alk¹ eine geradkettige oder verzweigt-kettige C₁₋₈-Alkylgruppe, eine C₆₋₁₂-Aryl-C₁₋₈-alkylgruppe, eine C₆₋₁₂-Arylgruppe, eine C₆₋₁₂-Aryloxy-C₁₋₈-alkylgruppe, eine C₁₋₈-Alkanoyloxy-C₁₋₈-alkylgruppe oder eine C₆₋₁₂-Aroyloxy-C₁₋₈-alkylgruppe ist, wobei die Gruppen gegebenenfalls mit einem oder mehreren R⁴-Substituenten substituiert sind, R⁵ eine -Alk(R⁴)_m-, aromatische C₆₋₁₂-Gruppe, eine heteroaromatische C₁₋₉-Gruppe, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen, enthält, ist, wobei die aromatische oder heteroaromatische Gruppe gegebenenfalls mit ein, zwei oder drei R^{4a}-Atomen oder -Gruppen substituiert ist, Alk eine gerade oder verzweigte C₁₋₆-Alkylen-, C₂₋₆-Alkenylen- oder C₂₋₆-Alkinylenkette ist, gegebenenfalls unterbrochen durch ein, zwei oder drei -O- oder -S-Atome oder Gruppen, ausgewählt aus -S(O)-, -S(O₂)- oder -N(R⁶)-, R^{4a} Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine C₁₋₆-Alkyl-, C₁₋₆-Alkylamino-, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₆-alkoxy-, C₁₋₆-Alkylthiol-, C₁₋₆-Alkoxy-, C₅₋₇-Cycloalkoxy-, Halogen-C₁₋₆-alkyl-, Amino(-NH₂), Amino-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-Dialkylamino-, Amino-C₁₋₆-alkoxy-, C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkoxy-, Di-C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkoxy-, Imido-, 1,1,3-Trioxobenzo[d]thiazolidino-, Nitro-, Cyano-, Hydroxyl(-OH), Formyl- [HC(O)-], Carboxyl- (-CO₂H), -CO₂Alk¹-, C₁₋₆-Alkanoyl-, Thiol- (-SH), Thio-C₁₋₆-alkyl-, -SC(NH₂)NH₂-, Sulfonyl- (-SO₃H), C₁₋₆-Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl- (-SO₂NH₂), C₁₋₆-Alkylaminosulfonyl-, C₁₋₆-Dialkylaminosulfonyl-, Phenylaminosulfonyl-, Carboxamido- (-CONH₂), C₁₋₆-Alkylaminocarbo-

nyl-, C₁₋₆-Dialkylaminocarbonyl-, Sulfonylamino- (-NHSO₂H), C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₆-Dialkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, 2-Nitrophenylsulfonylamino-, Aminosulfonylamino- (-NHSO₂NH₂), C₁₋₆-Alkylaminosulfonylamino-, C₁₋₆-Dialkylaminosulfonylamino-, Phenylaminosulfonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₆-Alkylaminocarbonylamino-, C₁₋₆-Dialkylaminocarbonylamino-, Phenylamino carbonylamino-, C₁₋₆-Alkanoylamino-, Phenylcarbonylamino-, C₁₋₆-Alkanoylamino- C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonylamino-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkyl-, 4-(C₁₋₆-Alkyl) piperazinyll-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl-, 4-(C₁₋₆-Alkyl) piperazinyll-C₁₋₆-alkyl-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxy-, Hetero-C₃₋₆-alkyl-C₁₋₆-alkylamino-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkylamino-, Tetrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Imidazolyl-C₁₋₆-alkyl-, Imidazolyl-C₁₋₆-alkoxy-, Triazolyl-C₁₋₆-alkoxy-, Imidazolylamino-C₁₋₆-alkoxy-, Phenylamino-, Benzylamino-, Benzyloxy- oder Pyridylmethylaminogruppe ist,

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine grad- oder verzweigt-kettige C₁₋₆-Alkylgruppe ist,

m Null oder eine ganze Zahl 1, 2 oder 3 ist,

und die Salze, Solvate, Hydrate und N-Oxide davon.

[0007] Wenn Ar in den Verbindungen der Formel (1) eine aromatische Gruppe ist, kann sie eine gegebenenfalls substituierte monocyclische oder bicyclische kondensierte aromatische C₆₋₁₂-Ringgruppe sein, wie eine gegebenenfalls substituierte Phenyl-, 1- oder 2-Naphthyl-, 1- oder 2-Tetrahydronaphthyl-, Indanyl- oder Indenyl-Gruppe.

[0008] Im Allgemeinen kann die heteroaromatische Gruppe zum Beispiel eine gegebenenfalls substituierte monocyclische heteroaromatische oder eine bicyclische oder tricyclische kondensierte heteroaromatische Ringgruppe sein. Monocyclische heteroaromatische Gruppen schließen zum Beispiel fünf- oder sechsgliedrige heteroaromatische Gruppen ein, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen, enthalten. Bicyclische heteroaromatische Gruppen schließen zum Beispiel neun- bis dreizehngliedrige kondensierte heteroaromatische Ringgruppen ein, die ein, zwei oder mehr Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen, enthalten. Tricyclische heteroaromatische Gruppen schließen zum Beispiel zehn- bis vierzehngliedrige kondensierte heteroaromatische Ringgruppen ein, die ein, zwei oder mehr Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen, enthalten. Die heteroaromatische Gruppe kann an den Rest der Verbindung der Formel (1) über jedes seiner Ringkohlenstoffatome verbunden sein.

[0009] Besondere Beispiele für heteroaromatische Gruppen, die durch Ar dargestellt werden, schließen gegebenenfalls substituierte Pyrrolyl-, Furyl-, Thienyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Pyrazolyl-, 1,2,3-Triazolyl-, 1,2,4-Tria-

zoly-, 1,3,4-Triazolyl-, 1,2,5-Triazolyl-, 1,2,3-Oxadiazolyl-, 1,2,4-Oxadiazolyl-, 1,2,5-Oxadiazolyl-, 1,3,4-Oxadiazolyl-, 1,3,4-Thiadiazol-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl-, 1,3,5-Triazinyl-, 1,2,4-Triazinyl-, 1,2,3-Triazinyl-, Benzofuryl-, [2,3-Dihydro]benzofuryl-, Isobenzofuryl-, Benzothienyl-, Benzotriazolyl-, Isobenzothienyl-, Indolyl-, Isoindolyl-, 3H-Indolyl-, Benzimidazolyl-, Indazolyl-, Imidazo[1,2-a]pyridyl-, Benzothiazolyl-, Benzoxazolyl-, Chinoliziny-, Chinazoliny-, Phthalaziny-, Chinoxaliny-, Cinnoliny-, Naphthyridiny-, Pyrido[3,4-b]pyridyl-, Pyrido[3,2-b]pyridyl-, Pyrido[4,3-b]pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Tetrazolyl-, 5,6,7,8-Tetrahydrochinolyl-, 5,6,7,8-Tetrahydroisoquinolyl-, Purinyl-, Pteridinyl-, Carbazolyl-, Xanthenyl- oder Benzochinolyl-Gruppen ein.

[0010] Wenn in der $-\text{Alk}(\text{R}^4)_m-$ -Gruppe m eine ganze Zahl 1, 2 oder 3 ist, wird es so verstanden, dass der Substituent oder die Substituenten R^4 an jedem geeigneten Kohlenstoffatom in $-\text{Alk}$ anwesend sein können. Wenn mehr als ein R^4 -Substituent anwesend ist, können diese die gleichen oder verschiedene sein und können, wie angemessen, an dem gleichen oder einem anderen Atom in $-\text{Alk}$ oder in R^4 anwesend sein. So kann zum Beispiel $-\text{Alk}(\text{R}^4)_m$ eine $-\text{CH}(\text{R}^4)_2$ -Gruppe, wie eine $-\text{CH}(\text{OH})\text{Ar}^1$ -Gruppe, darstellen, wobei Ar^1 eine Aryl- oder Heteroarylgruppe, wie unten definiert, ist. Wenn m Null ist und kein Substituent R^4 anwesend ist, wird die Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylenkette, die durch Alk dargestellt wird, offensichtlich eine Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylenkette.

[0011] Wenn R^4 ein Halogenatom ist, kann es zum Beispiel ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome sein.

[0012] Alk^1 ist eine geradkettige oder verzweigt-kettige, gegebenenfalls substituierte C_{1-8} -Alkylgruppe, wie eine Methyl-, Ethyl-, n -Propyl-, i -Propyl-, n -Butyl-, i -Butyl-, s -Butyl- oder t -Butyl-Gruppe; eine C_{6-12} -Aryl- C_{1-8} -alkylgruppe, wie eine gegebenenfalls substituierte Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylpropyl-, 1-Naphthylmethyl- oder 2-Naphthylmethylgruppe; eine C_{6-12} -Arylgruppe, wie eine gegebenenfalls substituierte Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe; eine C_{6-12} -Aryloxy- C_{1-8} -alkylgruppe, wie eine gegebenenfalls substituierte Phenylloxymethyl-, Phenoxyethyl-, 1-Naphthylloxymethyl- oder 2-Naphthylloxymethylgruppe; eine gegebenenfalls substituierte C_{1-8} -Alkanoyloxy- C_{1-8} -alkylgruppe, wie eine Pivaloyloxymethyl-, Propionylloxymethyl- oder Propionyloxypropylgruppe; oder eine C_{6-12} -Aryloxy- C_{1-8} -Alkylgruppe, wie eine gegebenenfalls substituierte Benzoyloxymethyl- oder Benzoyloxypropylgruppe. Mögliche an der Alk^1 -Gruppe anwesende Substituenten schließen oben beschriebene R^4 -Substituenten ein.

[0013] Wenn Alk in oder als ein Substituent anwesend ist, kann es zum Beispiel eine Methyl-, Ethyl-, n -Propyl-, i -Propyl-, n -Butyl-, i -Butyl-,

s -Butyl-, t -Butyl-, Ethenyl-, 2-Propenyl-, 2-Butenyl-, 3-Butenyl-, Ethynyl-, 2-Propynyl-, 2-Butynyl- oder 3-Butynylkette sein, gegebenenfalls unterbrochen durch ein, zwei oder drei $-\text{O}$ - oder $-\text{S}$ -Atome oder $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ oder $-\text{N}(\text{R}^6)$ -Gruppen (wobei R^6 ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigt-kettige C_{1-6} -Alkylgruppe ist).

[0014] Wenn R^4 in Verbindungen der Formel (1) als eine gegebenenfalls substituierte cycloaliphatische Gruppe anwesend ist, ist sie eine gegebenenfalls substituierte C_{3-10} -cycloaliphatische Gruppe. Besondere Beispiele schließen gegebenenfalls substituierte C_{3-10} -Cycloalkyl-, z.B. C_{3-7} -Cycloalkyl- oder C_{3-10} -Cycloalkenyl-, z.B. C_{3-7} -Cycloalkenylgruppen ein.

[0015] Durch R^4 dargestellte heterocycloaliphatische Gruppen schließen die eben für R^4 beschriebenen aliphatischen oder cycloaliphatischen Gruppen ein, wobei aber jede Gruppe zusätzlich ein, zwei, drei oder vier Heteroatome oder Heteroatom enthaltene Gruppen enthalten kann, die aus $-\text{O}$ - oder $-\text{S}$ -Atomen oder $-\text{N}(\text{R}^6)$ -, $-\text{C}(\text{O})$ -, $-\text{C}(\text{S})$ -, $-\text{S}(\text{O})$ - oder $-\text{S}(\text{O})_2$ -Gruppen ausgewählt wurden.

[0016] Besondere Beispiele für R^4 cycloaliphatische und heterocycloaliphatische Gruppen schließen gegebenenfalls substituierte Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, 2-Cyclobuten-1-yl-, 2-Cyclopenten-1-yl-, 3-Cyclopenten-1-yl-, 2,4-Cyclopentadien-1-yl-, 3,5-Cyclohexadien-1-yl-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolin-, z.B. 2- oder 3-Pyrrolinyl-, Pyrrolidinyl-, Dioxolanyl-, z.B. 1,3-Dioxolanyl-, Imidazoliny-, z.B. 2-Imidazoliny-, Imidazolidiny-, Pyrazoliny-, z.B. 2-Pyrazoliny-, Pyrazolidiny-, Pyranyl-, z.B. 2- oder 4-Pyranyl-, Piperidinyl-, 1,4-Dioxan-, Morpholinyl-, 1,4-Dithianyl-, Thiomorpholinyl-, Piperazinyl-, 1,3,5-Trithianyl-, Oxazinyl-, z.B. 2H-1,3-, 6H-1,3-, 6H-1,2-, 2H-1,2- oder 4H-1,4-Oxazinyl-, 1,2,5-Oxathiazinyl-, Isoxazinyl-, Oxathiazinyl-, z.B. 1,2,5- oder 1,2,6-Oxathiazinyl- oder 1,3,5-Oxadiazinylgruppen ein.

[0017] Mögliche Substituenten, die an R^4 cycloaliphatischen und heterocycloaliphatischen Gruppen anwesend sein können, schließen ein, zwei, drei oder mehr Substituenten ein, ausgewählt aus Halogenatomen, z.B. Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomen oder Hydroxyl-, C_{1-6} -Alkoxy-, z.B. Methoxy- oder Ethoxy-, Thiol-, C_{1-6} -Alkylthio-, z.B. Methylthio- oder Ethylthio-, Hydroxy-, C_{1-6} -Alkyl-, z.B. Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl-, $-\text{CN}$ -, $-\text{NO}_2$ -, $-\text{NHR}^5$ - oder $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ -Gruppen.

[0018] Die durch die R^4 -, R^5 - oder Ar^1 -Gruppen dargestellten Aryl- und Heteroarylgruppen schließen zum Beispiel gegebenenfalls substituierte monocyclische oder bicyclische C_{6-12} -aromatische Gruppen ein, z.B. Phenylgruppen oder C_{1-9} -heteroaromatische

Gruppen, wie jene, die oben in Verbindung mit der Gruppe Ar beschrieben wurden. Mögliche Substituenten, die an diesen Gruppen anwesend sein können, schließen ein, zwei oder drei unten beschriebene R^{4a}-Atome oder -Gruppen ein.

[0019] Besonders geeignete Atome oder Gruppen, die durch R⁴, -Alk(R⁴)_m oder R^{4a}, wie angemessen, dargestellt werden, schließen Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder C₁₋₆-Alkyl, z.B. Methyl- oder Ethyl-, C₁₋₆-Alkylamino-, z.B. Methylamino- oder Ethylamino-, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl-, z.B. Hydroxymethyl-, oder Hydroxyethyl-, Hydroxy-C₂₋₆-alkoxy-, z.B. 2-Hydroxyethoxy- oder 3-Hydroxyethoxy-, C₁₋₆-Alkylthiol-, z.B. Methylthiol- oder Ethylthiol-, C₁₋₆-Alkoxy-, z.B. Methoxy-, oder Ethoxy-, C₅₋₇-Cycloalkoxy-, z.B. Cyclopentyloxy-, Halogen-C₁₋₆-alkyl-, z.B. Trifluormethyl-, Amino(-NH₂)-, Amino-C₁₋₆-alkyl-, z.B. Aminomethyl- oder Aminoethyl-, C₁₋₆-Dialkylamino-, z.B. Dimethylamino- oder Diethylamino-, Amino-C₁₋₆-alkoxy-, C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkoxy-, diC₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkoxy-, Imido-, wie Phthalimido- oder Naphthalimido-, z.B. 1,8-Naphthalimido-, 1,1,3-Trioxobenzod[thiazolidino-, Nitro-, Cyano-, Hydroxyl- (OH)-, Formyl- [HC(O)-], Carboxyl- (-CO₂H), -CO₂Alk¹-[wobei Alk¹ wie oben definiert ist], C₁₋₆-Alkanoyl-, z.B. Acetyl-, Thiol- (-SH), Thio- C₁₋₆-alkyl, z. B. Thiomethyl- oder Thioethyl-, -SC(NH₂⁺)NH₂-, Sulfonyl- (-SO₃H), C₁₋₆-Alkylsulfonyl-, z.B. Methylsulfonyl-, Aminosulfonyl- (-SO₂NH₂), C₁₋₆-Alkylaminosulfonyl-, z.B. Methylaminosulfonyl- oder Ethylaminosulfonyl-, C₁₋₆-Dialkylaminosulfonyl-, z.B. Dimethylaminosulfonyl- oder Diethylaminosulfonyl-, Phenylaminosulfonyl-, Carboxamido- (-CONH₂), C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-, z.B. Methylaminocarbonyl- oder Ethylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Dialkylaminocarbonyl-, z.B. Dimethylaminocarbonyl- oder Diethylaminocarbonyl-, Sulfonylamino- (-NHSO₂H), C₁₋₆-Alkylsulfonylamino, z.B. Methylsulfonylamino oder Ethylsulfonylamino, C₁₋₆-Dialkylsulfonylamino-, z.B. Dimethylsulfonylamino- oder Diethylsulfonylamino-, gegebenenfalls substituierte Phenylsulfonylamino-, z.B. 2-, 3- oder 4-substituierte Phenylsulfonylamino-, wie 2-Nitrophenylsulfonylamino-, Aminosulfonylamino- (-NHSO₂NH₂), C₁₋₆-Alkylaminosulfonylamino, z.B. Methylaminosulfonylamino oder Ethylaminosulfonylamino, C₁₋₆-Dialkylaminosulfonylamino, z.B. Dimethylaminosulfonylamino- oder Diethylaminosulfonylamino-, Phenylaminosulfonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₆-Alkylaminocarbonylamino, z.B. Methylaminocarbonylamino- oder Ethylaminocarbonylamino-, C₁₋₆-Dialkylaminocarbonylamino-, z.B. Dimethylaminocarbonylamino- oder Diethylaminocarbonylamino, Phenylaminocarbonylamino, C₁₋₆-Alkanoylamino-, z.B. Acetylamino-, gegebenenfalls substituierte Phenylcarbonylamino-, C₁₋₆-Alkanoylamino-C₁₋₆-alkyl-, z.B. Acetylaminomethyl-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonylamino-, z.B. Methoxycarbonylamino-, Ethoxycarbonylamino- oder t-Butoxycarbonylamino-, gegebenenfalls substituierte hetero-C₃₋₆-Cycloalkyl-, z.B. Piperidinyl-, Piperazinyl-,

4-(C₁₋₆-Alkyl)piperazinyl-, z.B. 4-Methylpiperazinyl-, Homopiperazinyl- oder Morphofinyl-, gegebenenfalls substituierte hetero-C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl-, z.B. Piperidinyl-C₁₋₆-alkyl-, Piperazinyl-C₁₋₆-alkyl-, 4-(C₁₋₆-Alkyl)piperazinyl-C₁₋₆-alkyl-, z.B. 4-Methylpiperazinylmethyl- oder Morpholinyl-C₁₋₆-alkyl-, gegebenenfalls substituierte hetero-C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxy-, z.B. Morpholino-C₁₋₆-alkoxy-, gegebenenfalls substituierte hetero-C₃₋₆-Alkyl-C₁₋₆-alkylamino-, gegebenenfalls substituierte hetero-C₃₋₆-Cycloalkylamino-, Tetrazolyl-, gegebenenfalls substituierte Imidazolyl-, gegebenenfalls substituierte Triazolyl-, z.B. 1,2,4-, 1,2,3-, 1,3,4- oder 1,2,5-Triazolyl-, gegebenenfalls substituierte Imidazolyl-C₁₋₆-alkyl-, gegebenenfalls substituierte Imidazolyl-C₁₋₆-alkoxy-, gegebenenfalls substituierte Triazolyl-C₁₋₆-alkoxy-, gegebenenfalls substituierte Imidazolylamino-C₁₋₆-alkoxy-, gegebenenfalls substituierte Phenylamino-, gegebenenfalls substituierte Benzylamino-, gegebenenfalls substituierte Benzyloxy- oder gegebenenfalls substituierte Pyridylmethylaminogruppen ein.

[0020] Wenn gewünscht, können zwei R⁴ oder -Alk(R⁴)_m-Substituenten miteinander verbunden werden, um eine cyclische Gruppe, wie einen cyclischen Ether, z.B. eine C₂₋₆-Alkylendioxygruppe, wie Ethylendioxy, zu bilden.

[0021] Es wird erkannt werden, dass, wenn zwei oder mehr R⁴-, -Alk(R⁴)_m- oder R^{4a}-Substituenten anwesend sind, diese nicht notwendigerweise die gleichen Atome und/oder Gruppen zu sein brauchen.

[0022] Besonders geeignete R⁴-, -Alk(R⁴)_m- oder R^{4a}-Substituenten schließen zum Beispiel Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine Methylamino-, Ethylamino-, Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl-, Methylthiol-, Ethylthiol-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, 2-Hydroxyethoxy-, 3-Hydroxypropoxy-, 4-Hydroxybutoxy-, 2-Aminoethoxy-, 3-Aminopropoxy-, 2-(Methylamino)ethoxy-, 2-(Dimethylamino)ethoxy-, 3-(Dimethylamino)propoxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyl-, Cyclohexylamino-, 2-Hydroxycyclohexylamino-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Methylamino-, Ethylamino-, Amino- (-NH)₂, Aminomethyl-, Aminoethyl-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Ethyl(methyl)amino-, Propyl(methyl)amino-, 2-Hydroxyethylamino-, 3-Hydroxypropylamino-, 4-Hydroxybutylamino-, 2-Aminoethylamino-, 3-Aminopropylamino-, 4-Aminobutylamino-, 2-(Methylamino)ethylamino-, 2-(Ethylamino)ethylamino-, 2-(i-Propylamino)-ethylamino-, 3-(i-Propylamino)propylamino-, 2-(Dimethylamino)ethylamino-, 3-(Dimethylamino)propylamino-, 2-(Diethylamino)ethylamino-, 3-(Diethylamino)propylamino-, 2-(Methylamino)ethyl(methyl)amino-, 3-(Methylamino)propyl(methyl)amino-, 2-(Dimethylamino)ethyl(methyl)amino-, 2-(Dimethylamino)-ethyl(ethyl)amino, Dimethylaminoethoxy-, Nitro-, Cyano-, Hydroxyl- (-OH), Formyl- [HC(O)-], Carboxyl- (-CO₂H), -CH₂CO₂H-, -OCH₂CO₂H-, -CO₂CH₃-,

-CO₂CH₂CH₃-, -CH₂CO₂CH₃-, -CH₂CO₂CH₂CH₃-, -CH₂CO₂CH₂-Phenyl-, t-Butoxycarbonylmethoxy-, Acetyl-, Phenacetyl, Thio- (-SH), Thiomethyl-, Thioethyl-, -SC(NH)NH₂-, Sulfonyl- (-SO₂H), Methylsulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Ethylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-, Diethylaminosulfonyl-, Carboxamido- (-CONH₂), Methylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Methylaminocarbonylmethyl-, -NHC(S)NH₂-, Sulfonylamino- (-NHSO₂H), Methylsulfonylamino-, Ethylsulfonylamino-, Dimethylsulfonylamino-, Diethylsulfonylamino-, Sulfonylamino- (-NHSO₂NH₂), Methylaminosulfonylamino-, Ethylaminosulfonylamino-, Dimethylaminosulfonylamino-, Diethylaminosulfonylamino-, Methylaminocarbonylamino-, Ethylaminocarbonylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, Diethylaminocarbonylamino-, Acetylamino-, Phenylcarbonylamino-, Aminomethylcarbonylamino-, Acetylaminomethyl-, Methoxycarbonylamino-, Ethoxycarbonylamino-, t-Butoxycarbonylamino-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, 4-Methylpiperazinyl-, 4-Methylpiperazinyl-C₁₋₆-alkylphenylcarbonylamino-, Homopiperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-C₁₋₆-alkyl-, Piperidinyl-C₁₋₆-alkyl-, Piperazinyl-C₁₋₆-alkyl-, 4-(C₁₋₆-Alkyl)piperazinyl-C₁₋₆-alkyl-, Morpholinyl-C₁₋₆-alkyl-, Morpholinoethoxy-, 2-Pyrrolidinylethylamino-, 2-(1-Methylpyrrolidinyl)ethylamino-, 1-Ethylpyrrolidinylmethylamino-, Piperidinylamino-, 1-Benzylpiperidinylamino-, Imidazolyl-, 1,2,4-Triazolyl-, 1,2,3-Triazolyl-, 1,3,4-Triazolyl-, 1,2,5-Triazolyl-, C₁₋₆-Alkylimidazolyl-C₁₋₆-alkyl-, Imidazolyl-C₁₋₆-Alkoxy-, Triazolyl-C₁₋₆-alkyl-, Triazolyl-C₁₋₆-alkoxy-, Imidazolyl-C₁₋₆-alkyl-, wie Imidazylmethyl- oder Imidazolethyl-, 4-(Methoxy)phenylamino-, 4-(3-Hydroxypropyl)phenylamino-, Benzylamino-, Benzyloxy- oder Pyridiylmethylaminogruppe ein.

[0023] Wenn die Gruppe R¹ oder die Gruppe R⁶ [wenn als -N(R⁶)- anwesend] in den Verbindungen der Formel (1) eine gerade oder verzweigte Kettengruppe ist, kann sie zum Beispiel eine gerade oder verzweigte C₁₋₆-Kettengruppe, wie eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder Isopropylgruppe sein.

[0024] Substituierte Aminogruppen schließen zum Beispiel Gruppen der Formeln -NR⁸R⁹ [wobei R⁸ eine gegebenenfalls substituierte C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl- oder C₂₋₆-Alkylgruppe ist, die gegebenenfalls durch ein oder zwei Heteroatome oder Heteroatom enthaltene Gruppen unterbrochen ist, die durch X³ dargestellt werden (wobei X³ ein wie oben für X¹ beschriebenes Atom oder eine Gruppe ist) und R⁹ ein Wasserstoffatom ist oder eine wie gerade für R⁸ definierte Gruppe ist], -N(R⁹)COR⁸, -N(R⁹)CSR⁸, -N(R⁹)SOR⁸, -N(R⁹)SO₂R⁸, -N(R⁹)CONH₂, -N(R⁹)CONR⁸R⁹, -N(R⁹)C(O)OR⁸, -N(R⁹)C(NH)NH₂, -N(R⁹)C(NH)NR⁸NR⁹, -N(R⁹)CSNH₂, -N(R⁹)CSNR⁸R⁹, -N(R⁹)SONH₂, -N(R⁹)SONR⁸R⁹, -N(R⁹)SONH₂, -N(R⁹)SO₂NH₂, -N(R⁹)SONR⁸R⁹ oder -N(R⁹)Cyc¹ ein [wobei Cyc¹ eine gegebenenfalls sub-

stituierte monocyclische carbocyclische C₃₋₇-Gruppe ist, die gegebenenfalls ein oder mehrere -O- oder -S-Atome oder -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- oder -S(O₂)-Gruppen enthält].

[0025] Besondere Beispiele für Amino-, substituierte Amino- und cyclische Aminogruppen schließen -NH₂-, Methylamino-, Ethylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, -NHCyc¹-, wobei Cyc¹ eine gegebenenfalls substituierte Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Pyrazolidinyl-, Piperidinyl-, Morpholinyl-, Piperazinyl- oder Thiomorpholinylgruppe ist, oder -NHet¹, wobei -NHet¹ eine gegebenenfalls substituierte Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Pyrazolidinyl-, Piperidinyl- Morpholinyl-, Piperazinyl- oder Thiomorpholinylgruppe ist, ein. Mögliche Substituenten, die an diesen Gruppen anwesend sein können und substituierte und cyclische Aminogruppen im Allgemeinen schließen ein, zwei oder drei Halogenatome, z.B. Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder C₁₋₄-Alkyl-, z.B. Methyl- oder Ethyl-, -NH₂-, -NHCH₃-, -N(CH₃)₂-, Hydroxyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-, z.B. Methoxy- oder Ethoxygruppen ein.

[0026] Wenn R³ in Verbindungen der Formel (1) als eine aromatische oder heteroaromatische Gruppe anwesend ist, kann er zum Beispiel eine wie in Verbindung mit der Gruppe Ar oben beschriebene, gegebenenfalls substituierte aromatische oder heteroaromatische Gruppe sein. Mögliche Substituenten, die an diesen aromatischen oder heteroaromatischen Gruppen anwesend sein können, schließen ein, zwei oder drei R^{4b}- oder -Alk(R^{4b})_m-Substituenten ein, wobei R^{4b} ein wie oben für R⁴ beschriebenes Atom oder eine Gruppe ist und Alk und m wie vorher beschrieben sind. Besondere Substituenten schließen gegebenenfalls substituierte C₁₋₆-Alkylgruppen ein [wobei die möglichen Substituenten ein, zwei oder drei jener möglichen Substituenten, die oben für R³ beschrieben wurden, einschließen, wenn es eine aliphatische Gruppe ist, und Halogenatome, z.B. Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder Hydroxyl-, C₁₋₆-Alkoxy-, z.B. Methoxy- oder Ethoxy-, Thiol-, C₁₋₆-Alkylthio-, z.B. Methylthio- oder Ethylthio-, -SC(NH)NH₂-, -CH₂C(NH)NH₂-, Amino-, substituierte Amino- oder cyclische Aminogruppen, wie oben für die möglichen Substituenten an aliphatischen R₃-Gruppen beschrieben.

[0027] Die Anwesenheit von bestimmten Substituenten in den Verbindungen der Formel (1) kann die Bildung von Salzen der Verbindungen ermöglichen. Geeignete Salze schließen pharmazeutisch verträgliche Salze ein, zum Beispiel Säureadditionssalze, die von anorganischen oder organischen Säuren abgeleitet wurden und Salze, die von anorganischen und organischen Basen abgeleitet wurden.

[0028] Säureadditionssalze schließen Hydrochloride, Hydrobromide, Hydroiodide, Alkylsulfonate, z.B.

Methansulfonate, Ethansulfonate oder Isethionate, Arylsulfonate, z.B. p-Toluolsulfonate, Besylate oder Napsylate, Phosphate, Sulfate, Wasserstoffsulfate, Acetate, Trifluoracetate, Propionate, Citrate, Maleate, Fumarate, Malonate, Succinate, Lactate, Oxalate, Tartrate und Benzoate ein.

[0029] Von anorganischen oder organischen Basen abgeleitete Salze schließen Alkalimetallsalze, wie Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, wie Magnesium- oder Calciumsalze und organische Aminsalze, wie Morpholin-, Piperidin-, Piperazin-, Dimethylamin- oder Diethylaminsalze ein.

[0030] Insbesondere geeignete Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen schließen pharmazeutisch verträgliche Salze, insbesondere pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze ein.

[0031] Es wird erkannt werden, dass abhängig von der Natur der Ar-Gruppe und des R²-Substituenten die Verbindungen der Formel (1) als Tautomere und/oder geometrische Isomere vorhanden sein können und/oder ein oder mehrere Chiralitätszentren aufweisen können, so dass Enantiomere oder Diastereomere vorhanden sein können. Es wird verstanden, dass die Erfindung sich auf alle solche Tautomere und Isomere der Verbindungen der Formel (1) und auf Gemische davon, einschließlich der Razemate, erstreckt.

[0032] In den erfindungsgemäßen Verbindungen ist die durch Ar dargestellte aromatische Gruppe vorzugsweise eine substituierte Phenylgruppe. Die durch Ar dargestellte heteroaromatische Gruppe ist vorzugsweise eine substituierte fünf- oder sechsgliedrige monocyclische heteroaromatische Gruppe oder eine neun- oder zehngliedrige kondensierte heteroaromatische Ringgruppe, wobei jede der Gruppen ein oder zwei Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthält. Insbesondere geeignete Gruppen dieser Typen schließen substituierte Pyridyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinolyl-, Isochinolyl- und Benzoxazolylgruppen ein.

[0033] Insbesondere sind substituierte Chinolyl-, Indazolyl- oder Benzothiazolylgruppen geeignet. Der (Die) Substituent(en), der (die) an jedem der oben erwähnten bevorzugten Ar-Gruppen anwesend ist, kann jede/s von jenen -R⁴- oder -Alk(R⁴)_m- Atomen oder -Gruppen sein, insbesondere ein, zwei oder drei -R⁴- und/oder -Alk(R⁴)_m-Atome oder -Gruppen, die allgemein oder insbesondere oben und nachfolgend in den Beispielen beschrieben werden. Insbesondere geeignete Substituenten sind jene, die, wie nachfolgend beschrieben, ein oder mehrere basische Zentren enthalten. Es ist bevorzugt, dass mindestens ein -R⁴- oder -Alk(R⁴)_m- Substituent ein basisches Zentrum enthalten wird.

[0034] Im Allgemeinen ist R¹ in den erfindungsgemäßen Verbindungen vorzugsweise ein Wasserstoffatom.

[0035] Allgemein ist bevorzugt, dass R² in Verbindungen der Formel (1) eine -X¹R³-Gruppe ist, in der X¹ eine direkte Bindung ist. In diesen Verbindungen ist R³ vorzugsweise eine gegebenenfalls substituierte aromatische Gruppe oder eine gegebenenfalls substituierte heteroaromatische Gruppe, die ein oder zwei Ringsauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthält und insbesondere eine monocyclische heteroaromatische Gruppe ist. Daher kann insbesondere R³ eine gegebenenfalls substituierte Phenyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Indolyl- oder Pyridylgruppe sein. Die Pyridylgruppe kann im Allgemeinen mit dem Rest der Verbindung der Formel (1) über jedes verfügbare Ringkohlenstoffatom verbunden sein und ist in Bezug auf dieses Kohlenstoffatom eine 2-, 3- oder 4-Pyridylgruppe. Substituierte 3-Pyridylgruppen sind insbesondere geeignet. Substituenten, die an diesen aromatischen und heteroaromatischen R³-Gruppen anwesend sein können, schließen ein, zwei oder drei -R^{4b}- oder -Alk(R^{4b})_m-Substituenten ein, wie im Allgemeinen und insbesondere oben und nachfolgend in den Beispielen beschrieben. Es ist bevorzugt, dass mindestens ein -R^{4b}- oder -Alk(R^{4b})_m-Substituent ein basisches Zentrum, wie nachfolgend beschrieben, enthalten wird.

[0036] Eine insbesondere geeignete Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen weist die Formel (1) auf, wobei Ar eine substituierte Phenyl- sechsgliedrige monocyclische heteroaromatische Gruppe oder eine neun- oder zehngliedrige kondensierte heteroaromatische Ringgruppe ist, wobei jede der Gruppen ein oder zwei Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthält, R¹ ein Wasserstoffatom ist und R² eine gegebenenfalls substituierte Phenyl-, Thienyl-, Thiazolyl- oder monocyclische oder bicyclische heteroaromatische Gruppe ist, die ein oder zwei Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthält.

[0037] In Verbindungen dieses Typs ist Ar insbesondere eine substituierte Phenyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Indazolyl-, Benzimidazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinolyl-, Isochinolyl- oder Benzoxazolylgruppe. Substituierte Phenylgruppen sind insbesondere geeignet. Die R²-Gruppe ist vorzugsweise eine gegebenenfalls substituierte Thienyl-, Phenyl-, Indolyl- oder Pyridylgruppe.

[0038] Die Substituenten, die an Ar- oder R²-Gruppen dieser Typen anwesend sein können, schließen ein, zwei oder drei jener -R⁴-, -Alk(R⁴)_m-, -R^{4b}- und/oder -Alk(R^{4b})_m-Substituenten ein, die allgemein und insbesondere oben beschrieben wurden in Bezug auf Verbindungen der Formel (1), insbesondere Substituenten, die ein oder mehrere basische Zentren enthalten. Insbesondere geeignete Substituen-

ten, die basische Zentren enthalten, schließen Stickstoff enthaltene Gruppen, wie Amino-, substituierte Amino- und cyclische Aminogruppen, wie oben in Bezug auf mögliche Substituenten, die an R³-aliphatischen Gruppen anwesend sind, beschrieben, gegebenenfalls substituierte und Stickstoff enthaltene heteroaromatische Gruppen, insbesondere fünf- oder sechsgliedrige Stickstoff enthaltene monocyclische heteroaromatische Gruppen, wie gegebenenfalls substituierte Imidazolylgruppen, ein.

[0039] Besondere Gruppen, die basische Zentren enthalten, schließen $-X^{1a}(Alk^a)_pNR^{7a}R^{7b}$ (wobei X^{1a} eine direkte Bindung oder ein Linkeratom oder eine Linkergruppe ist, Alk^a wie oben für Alk definiert ist, p Null oder eine ganze Zahl 1 ist), und R^{7a} und R^{7b} , die gleich oder verschieden sein können, sind jeweils ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigt-kettige C₁₋₆-Alkylgruppe, $-X^{1a}(Alk^a)_pNHet^1$ (wobei $NHet^1$ eine gegebenenfalls substituierte C₃₋₇-cyclische Aminogruppe ist, die gegebenenfalls eine oder mehrere andere Heteroatome oder Heteroatom enthaltene Gruppen enthält, die aus -O- oder -S-Atomen oder -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- oder -S(O₂)-Gruppen ausgewählt wurden) und $-X^{1a}(Alk^a)_pAr^2$ (wobei Ar^2 eine, wie oben für Ar beschriebene, Stickstoff enthaltene heteroaromatische Gruppe ist) ein. In diesen Gruppen kann $NR^{7a}R^{7b}$ insbesondere -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂CH₃) oder -N(CH₂CH₃)₂ sein, $NHet^1$ kann insbesondere gegebenenfalls substituiertes Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Imidazolidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl oder Pyrazolidinyl sein, Ar^2 kann insbesondere gegebenenfalls substituiertes Imidazolyl sein. X^{1a} kann, wenn anwesend, insbesondere ein Sauerstoffatom oder eine -NH-Gruppe sein.

[0040] Durch X^{1a} dargestellte Linkeratom schließen, wenn sie in Verbindungen der Formel (1) anwesend sind, -O- oder -S-Atome ein. Wenn X^{1a} eine Linkergruppe ist, kann sie zum Beispiel eine -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁷)- [wobei R^7 ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkyl-, z.B. Methyl- oder Ethylgruppe ist], -C(R⁷)₂-, -CON(R⁷)-, -OC(O)N(R⁷)-, CSN(R⁷)-, -N(R⁷)CO-, N(R⁷)C(O)O-, -N(R⁷)CS-, -SON(R⁷)-, SO₂N(R⁷)-, -N(R⁷)SO₂-, -N(R⁷)CON(R⁷)-, -N(R⁷)CSN(R⁷)-, -N(R⁷)SON(R⁷)- oder -N(R⁷)SO₂N(R⁷)-Gruppe sein.

[0041] Insbesondere geeignete -R^{4b}- und -Alk(R^{4b})_m-Substituenten in erfindungsgemäßen Verbindungen schließen -NH₂-, -(CH₂)₂NH₂-, -C(CH₃)₂NH₂-, -C(CH₃)₂NHCH₃-, -C(CH₃)₂N(CN)₂-, -CH₂N(CH₂CH₃)₂-, -CONH(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-, Pyrrolidinyl-, Dimethylaminopyrrolidinyl-, Imidazolyl-, Imidazolylmethyl-, Imidazolethyl- und Piperidinylethylgruppen ein. Insbesondere geeignete -R⁴- und -Alk(R⁴)_m-Substituenten schließen Fluor- und Chloratome und Methyl, Ethyl, Methoxy, -CF₃, -CH₂F₂, -CH₂F, -OH, -OCF₃, -OCHF₃, -OCHF₂,

-OCH₂F, -NO₂, -CN, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, Ar^{2a}, wobei Ar^{2a} Imidazolyl ist, C₁₋₃-Alkylimidazolyl, Triazolyl oder C₁₋₃-Alkyltriazolyl, -C₁₋₃-AlkylAr^{2a}, -OC₁₋₃-AlkylAr^{2a}, -NHet^{1a}, wobei -NHet^{1a} Piperidinyl ist, C₁₋₃-Alkylpiperidinyl, Morpholinyl, C₁₋₃-Alkylmorpholinyl, Pyrrolidinyl, C₁₋₃-Alkylpyrrolidinyl, Piperazinyl, C₁₋₃-Alkylpiperazinyl, Imidazolidinyl, C₁₋₃-Alkylimidazolidinyl, Pyrazolidinyl oder C₁₋₃-Alkylpyrazolidinyl, -C₁₋₃-AlkylNHet^{1a}, -OC₁₋₃-AlkylNHet^{1a} und -NHCOAr³, wobei Ar³ Phenyl ist, welches gegebenenfalls durch Ar^{2a} substituiert ist, -C₁₋₃-AlkylAr^{2a}, -OC₁₋₃-AlkylAr^{2a}, -NHet¹, -C₁₋₃-AlkylNHet¹ und -OC₁₋₃-AlkylNHet¹ ein.

[0042] In den oben bevorzugten Gruppen soll der Begriff Triazolyl alle, wie oben in Bezug auf die Gruppe Ar beschriebenen, möglichen Isomere bezeichnen und insbesondere 1,2,3- und 1,2,4-Triazolylgruppen einschließen.

[0043] Insbesondere geeignete erfindungsgemäße Verbindungen schließen:

5-Cyano-4-phenyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin,
 5-Cyano-N-[4-(2-imidazol-1-ylethyl)phenyl]-4-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrimidin-2-amin,
 5-Cyano-4-(4-hydroxymethylphenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin,
 5-Cyano-4-[(4-N,N-diethylaminomethyl)phenyl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin,
 5-Cyano-4-[2-(3(R)-dimethylaminopyrrolidin-1-yl)pyridin-5-yl]-N-(indazol-5-yl)-pyrimidin-2-amin,
 4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(indazol-5-yl)-pyrimidin-2-amin,
 4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin,
 5-Cyano-N-[4-(2-N,N-diethylaminoethylaminocarbonyl)phenyl]-4-phenylpyrimidin-2-amin,
 5-Cyano-4-phenyl-N-{4-[2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethyl]phenyl}pyrimidin-2-amin,
 4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-4(1,2,3-triazol-1-yl)phenylpyrimidin-2-amin,
 4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-{4-[2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethyl]-phenyl}pyrimidin-2-amin,
 N-[3-(5-Cyano-4-thiophen-2-yl)pyrimidin-2-ylamino]phenyl]-4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzamid,
 4-[3-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-4-[2-(2-methylimidazol-1-yl)ethyl]-phenylpyrimidin-2-amin,
 5-Cyano-4-[4-(imidazol-1-yl)methyl]phenyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin,
 und die Salze, Solvate, Hydrate und N-Oxide davon ein.

[0044] Insbesondere geeignete erfindungsgemäße Verbindungen schließen:

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-4-(1,2,4-triazol-1-yl)phenylpyrimidin-2-amin,
 5-Cyano-N-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-4-[4-(1-di-

methylamino-1-methylethyl)-phenyl]pyrimidin-2-amin,
 4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin,
 4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-[2-piperidin-1-ylethyl]phenyl]-pyrimidin-2-amin,
 4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-imidazol-1-ylethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin,
 4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-morpholinoethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin,
 4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[3-(2-morpholinoethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin,
 5-Cyano-4-[4-(1-methyl-1-pyrrolidin-1-ylethyl)phenyl]-N-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin,
 5-Cyano-4-[2-([2-(diethylamino)ethyl]amino)pyridin-5-yl]-N-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin,
 4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(3-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin
 und die Salze, Solvate, Hydrate und N-Oxide davon ein.

[0045] Erfindungsgemäße Verbindungen sind wirksame und selektive Inhibitoren der KDR- und/oder FGFR-Kinasen, wie durch differenzielle Inhibition dieser Enzyme gezeigt wurde, wenn sie mit der Inhibition anderer Proteinkinasen verglichen wurden, wie EGFR-Kinase, p56^{lck}-Kinase, ZAP-70-Kinase, Proteinkinase C, Csk-Kinase und p59^{lyn}-Kinase. Die Fähigkeit der Verbindungen auf diese Art und Weise zu wirken, kann einfach durch eine Anwendung von Tests, wie jene, die in den nachfolgenden Beispielen beschrieben werden, bestimmt werden.

[0046] Diese erfindungsgemäßen Verbindungen sind daher von besonderem Nutzen für die Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen, in denen unangemessene KDR-Kinasewirkung eine Rolle spielt, zum Beispiel bei Krankheitszuständen, die mit Angiogenese verbunden sind. Die Verbindungen sind daher von Nutzen für zum Beispiel die Prophylaxe und Behandlung von Krebs, Prostatitis, rheumatischer Arthritis, Kaposi-Sarkom, ischämischer Herzerkrankung, Arteriosklerose und Augenerkrankungen, an denen eine Retinalgefäßproliferation beteiligt ist, wie diabetischer Retinopathie, und die Erfindung soll sich auf solche Verwendungen und die Verwendung einer Verbindung der Formel (1) für die Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe und Behandlung solcher Erkrankungen erstrecken.

[0047] Für die Prophylaxe oder Behandlung von Erkrankungen können die erfindungsgemäßen Verbindungen als pharmazeutische Zusammensetzungen verabreicht werden, und gemäß eines weiteren Aspekts der Erfindung stellen wir eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, welche eine Verbindung der Formel (1) zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern, Bindemitteln

oder Verdünnungsmitteln umfasst.

[0048] Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen können eine Form annehmen, die zur oralen, buccalen, parenteralen, nasalen, topikal oder rektalen Verabreichung geeignet ist oder eine Form, die zur Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation geeignet ist.

[0049] Zur oralen Verabreichung können die pharmazeutischen Zusammensetzungen die Form von zum Beispiel Tabletten, Lutschpastillen oder Kapseln annehmen, die mit gängigen Mitteln mit pharmazeutisch verträglichen Bindemitteln bzw. Hilfsstoffen, wie Bindemitteln (z.B. prägelatinisierte Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxypropylmethylzellulose); Füllstoffen (z.B. Lactose, mikrokristalline Zellulose oder Calciumhydrogenphosphat); Gleitmitteln (z.B. Magnesiumstearat, Talk oder Silikat); Disintegranten (z.B. Kartoffelstärke oder Natriumglykolat) oder Benetzungsmitteln (z.B. Natriumlaurylsulfat) hergestellt wurden. Die Tabletten können mit im Stand der Technik gut bekannten Verfahren beschichtet werden. Flüssigpräparate zur oralen Verabreichung können die Form von z.B. Lösungen, Sirup oder Suspensionen annehmen, oder sie können als Trockenprodukt zum Ansetzen mit Wasser oder einer anderen geeigneten Trägerlösung vor der Verwendung dargeboten werden. Solche Flüssigpräparate können mit gängigen Mitteln mit pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoffen, wie Suspensionsmitteln, Emulgatoren, nicht wässrigen Trägerlösungen und Konservierungsmitteln hergestellt werden. Die Präparate können ebenfalls Puffersalze, Geschmacks-, Farb- und Süßstoffe, wie angemessen, enthalten.

[0050] Präparate zur oralen Verabreichung können geeignet formuliert werden, um eine kontrollierte Freisetzung der wirksamen Verbindung zu ergeben.

[0051] Zur buccalen Verabreichung können die Zusammensetzungen die Form von Tabletten oder Lutschpastillen annehmen, die in gängiger Art und Weise formuliert werden.

[0052] Die Verbindungen der Formel (1) können zur parenteralen Verabreichung durch Injektion formuliert werden, einschließlich Bolusinjektion oder Infusion oder Teilchen vermittelter Injektion. Formulierungen zur Injektion können in Form von Dosierungseinheiten, z.B. in Glasampullen oder Multidosisbehältern, z.B. Glasröhrchen oder einer Einrichtung, die ein komprimiertes Gas, wie Helium, zur Teilchen vermittelten Verabreichung enthält, dargereicht werden. Die Zusammensetzungen zur Bolusinjektion oder Infusion können Formen wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wässrigen Trägerlösungen annehmen und können Formulierungsmittel wie suspendierende, stabilisierende, konservierende und/oder dispergierende Mittel enthalten. Alternativ

kann der wirksame Inhaltsstoff in Pulverform zum Ansetzen vor der Verwendung mit einer geeigneten Trägerlösung, z.B. sterilem pyrogenfreien Wasser, vorliegen. Zur Teilchen vermittelten Verabreichung können mit dem Komplex Teilchen, wie mikroskopische Goldteilchen, beschichtet werden.

[0053] Zusätzlich zu den oben beschriebenen Formulierungen können die Verbindungen der Formel (1) ebenfalls als ein Depotpräparat formuliert werden. Solche lang wirkenden Formulierungen können durch Implantation oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Wenn gewünscht, können die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls an ein Polymer konjugiert werden, z.B. an ein natürlich vorkommendes Polymer wie Albumin, um die Halbwertszeit der Verbindungen zu verlängern, wenn sie in Verwendung sind. Solche Konjugate können wie oben beschrieben formuliert und bereitgestellt werden.

[0054] Zur nasalen Verabreichung oder Verabreichung durch Inhalation werden die Verbindungen zur erfindungsgemäßen Verwendung in geeigneter Weise in der Form einer Aerosolspray Darreichung für Druckverpackungen oder eines Zerstäubers, mit der Verwendung eines geeigneten Treibgases, z.B. Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan, Kohlendioxid oder andere geeignete Gase oder Gemische von Gasen, bereitgestellt.

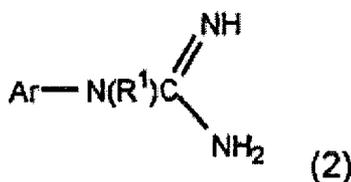
[0055] Die Zusammensetzungen können, wenn gewünscht, in einer Verpackungs- oder Spendereinrichtung dargereicht werden, welche eine oder mehrere Dosierungseinheiten enthalten kann, die den wirksamen Inhaltsstoff enthalten. Die Verpackungs- oder Spendereinrichtung kann von Anweisungen zur Verabreichung begleitet werden.

[0056] Die Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung, die zur Prophylaxe oder Behandlung eines bestimmten Zustands benötigt wird, wird abhängig von der gewählten Verbindung und dem Zustand des zu behandelnden Patienten variieren. Im Allgemeinen reichen jedoch tägliche Dosen von ungefähr 100 ng/kg bis 100 mg/kg, z.B. ungefähr 0,01 mg/kg bis 40 mg/kg Körpergewicht für orale oder buccale Verabreichung, von ungefähr 10 ng/kg bis 50 mg/kg Körpergewicht für parenterale Verabreichung und ungefähr 0,05 mg bis ungefähr 1000 mg, z.B. ungefähr 0,5 mg bis ungefähr 1000 mg für nasale Verabreichung oder Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation.

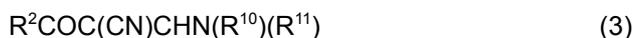
[0057] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch eine Vielzahl von Verfahren hergestellt werden, wie allgemein unten und mehr spezifisch in den nachfolgenden Beispielen beschrieben wird. In der folgenden Verfahrensbeschreibung sollen die Symbole R^1 , R^2 , Alk, Alk^1 und Ar, wenn sie im Text oder den gezeigten Formeln verwendet werden, jene

Gruppen darstellen, die oben in Bezug auf Formel (1) beschrieben wurden, wenn nicht anders angegeben. In den unten beschriebenen Reaktionen kann es nötig sein, reaktive funktionelle Gruppen, zum Beispiel Hydroxy-, Amino-, Thio- oder Carboxygruppen, wenn diese im Endprodukt gewünscht sind, zu schützen, um ihre ungewollte Teilnahme an den Reaktionen zu verhindern. Gängige Schutzgruppen können gemäß der üblichen Praxis verwendet werden [siehe zum Beispiel Green, T. W. in "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons (1991)]. In einigen Fällen kann eine Entschützung der letzte Schritt in der Synthese einer Verbindung der Formel (1) sein, und die erfindungsgemäßen Verfahren, die nachfolgend beschrieben werden, sollen verstanden werden, sich auf solche Entfernung von Schutzgruppen zu erstrecken.

Eine Verbindung der Formel (1) kann durch die Reaktion eines Guanidins der Formel (2):



oder eines Salzes davon mit einem Enaminon der Formel (3):



hergestellt werden, wobei R^{10} und R^{11} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine C_{1-6} -Alkylgruppe ist.

[0058] Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel, zum Beispiel einem protischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol, z.B. Ethanol, Methoxyethanol oder Propan-2-ol, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, z.B. einer Alkalimetallbase, wie Natriumhydroxid oder Kaliumcarbonat, bei einer erhöhten Temperatur, z.B. der Rückflusstemperatur, durchgeführt werden.

[0059] Salze der Verbindungen der Formel (2) schließen saure Salze, wie anorganische saure Salze, z.B. Hydrochloride oder Nitrate ein.

[0060] Zwischenprodukt-Guanidine der Formel (2) können durch die Reaktion des entsprechenden Amins ArNH_2 mit Cyanamid bei einer erhöhten Temperatur hergestellt werden. Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel, wie Ethanol, bei einer erhöhten Temperatur, z.B. bis zur Rückflusstemperatur, durchgeführt werden. Wenn es gewünscht ist, ein Salz eines Guanidins der Formel (2) zu erhalten, kann die Reaktion in der Anwesenheit einer konzentrierten Säure, z.B. Salz- oder Salpetersäure, durchgeführt werden.

[0061] Die Amine ArNH_2 sind entweder bekannte Verbindungen oder können durch gängige Verfahren erhalten werden, zum Beispiel durch Hydrieren der entsprechenden Nitroderivate unter Verwendung von zum Beispiel Wasserstoff in der Anwesenheit eines Metallkatalysators in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel so, wie insbesondere in den unten diskutierten Interkonversionsreaktionen beschrieben wird. Die Nitrobenzene für diese besondere Reaktion sind entweder bekannte Verbindungen oder können unter Verwendung von Verfahren hergestellt werden, die denen, die für die Herstellung der bekannten Verbindungen verwendet werden, ähnlich sind.

[0062] Zwischenprodukt-Enaminone der Formel (3) sind entweder bekannte Verbindungen oder können durch die Reaktion eines Acetylderivats $\text{R}^2\text{COCH}_2\text{CN}$ mit einem Acetal $(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{NCH}(\text{OR}^{12})_2$ (wobei R^{12} eine C_{1-6} -Alkylgruppe, wie eine Methyl- oder Ethylgruppe ist) bei einer erhöhten Temperatur hergestellt werden. Die Ausgangsmaterialien für diese Reaktion sind entweder bekannte Verbindungen oder können durch Verfahren hergestellt werden, die denen, die für die Herstellung der bekannten Verbindungen verwendet werden, analog sind.

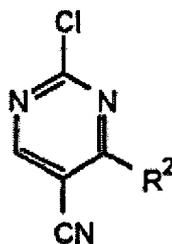
Ein besonders geeignetes Verfahren zur Herstellung von Acetylderivaten $\text{R}^2\text{COCH}_2\text{CN}$ umfasst das Behandeln eines entsprechenden Isoxazols der Formel (4):



(4)

mit einer Base, wie einem Alkoxid, z.B. Natriummethoxid, in einem Lösungsmittel, wie einem Alkohol, z.B. Ethanol, bei Umgebungstemperatur. Zwischenprodukt-Isoxazole der Formel (4) können durch die Reaktion des entsprechenden Aminopropenons $(\text{R}^2)\text{COCHCHN}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ mit Hydroxylamin in einem Lösungsmittel, wie einem Alkohol, z.B. MeOH, bei Umgebungstemperatur erhalten werden. Das Aminopropenon Ausgangsmaterial für diese Reaktion kann durch die Reaktion des entsprechenden Methylketons R^2COCH_3 mit einem Acetal $(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{NCH}(\text{OR}^{12})_2$ wie oben beschrieben, hergestellt werden.

In einem anderen erfindungsgemäßen Verfahren kann eine Verbindung der Formel (1) durch Ersetzen eines Chloratoms in einem Pyrimidin der Formel (5):

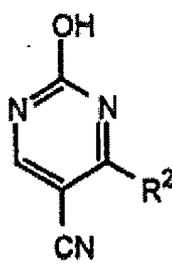


(5)

mit einem Amin ArNH_2 hergestellt werden.

[0063] Die Reaktion kann bei einer erhöhten Temperatur, zum Beispiel der Rückflusstemperatur durchgeführt werden, wenn nötig, in der Anwesenheit eines Lösungsmittels, zum Beispiel eines Alkohols, wie 2-Ethoxyethanol oder Isopropanol, eines cyclischen Ethers, z.B. Dioxan oder eines substituierten Amids, wie Dimethylformamid, gegebenenfalls in der Anwesenheit einer Base, zum Beispiel eines organischenamins, wie Pyridin.

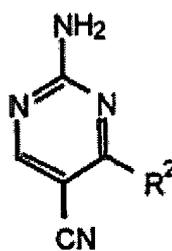
Zwischenprodukt-Pyrimidine der Formel (5) können durch die Reaktion eines entsprechenden Pyrimidins der Formel (6):



(6)

mit Phosphor(V)-oxidchlorid, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, wie einem substituierten Amid, z.B. Dimethylformamid, bei einer erhöhten Temperatur, zum Beispiel der Rückflusstemperatur, erhalten werden.

Zwischenprodukte der Formel (6) können aus dem entsprechenden Amin der Formel (7):



(7)

mit Natriumnitrit in einer wässrigen Säure, z.B. wässriger Schwefelsäure bei ungefähr Umgebungstemperatur hergestellt werden.

[0064] Amine der Formel (7) können durch die Reaktion eines Enaminons der Formel (3) mit einem Guanidinsalz, z.B. Guanidincarbonat, wie oben für die Herstellung der Verbindungen der Formel (1) beschrieben, hergestellt werden.

[0065] Verbindungen der Formel (1) können ebenfalls durch Interkonversion von anderen Verbindungen der Formel (1) hergestellt werden, und es soll verstanden werden, dass sich die Erfindung auf solche Interkonversionsverfahren erstreckt. Daher können zum Beispiel Standardsubstitutionsansätze, die zum Beispiel Alkylierung, Arylierung, Heteroarylierung, Acylierung, Thioacylierung, Sulfonylierung, Formylierung oder Kopplungsreaktionen anwenden, verwendet werden, um an Verbindungen der Formel (1) neue Substituenten hinzuzufügen und/oder um vorhandene Substituenten zu erweitern. Alternativ vorhandene Substituenten in Verbindungen der Formel (1) können zum Beispiel durch Oxidation, Reduktion oder Spaltungsreaktionen modifiziert werden, um andere Verbindungen der Formel (1) zu erhalten.

[0066] Das Folgende beschreibt im Allgemeinen eine Anzahl von Ansätzen, die angewandt werden können, um vorhandene Ar- und/oder R²-Gruppen in Verbindungen der Formel (1) zu modifizieren. Es wird erkannt werden, dass jede dieser Reaktionen nur dann möglich sein wird, wenn eine angemessene funktionelle Gruppe in einer Verbindung der Formel (1) vorhanden ist. Wenn es gewünscht ist, können diese Reaktionen auch mit Zwischenprodukten der Verbindungen der Formel (1) durchgeführt werden, zum Beispiel bei der Herstellung von Zwischenprodukt-Aminen, ArNH₂ oder Acetylderivaten R²COCH₂CN, und die Beschreibung, die folgt, beabsichtigt für diese Zwischenprodukte zu gelten, auch wenn nur eine Verbindung der Formel (1) erwähnt wird.

[0067] Daher können zum Beispiel Alkylierung, Arylierung oder Heteroarylierung einer Verbindung der Formel (1) durch die Reaktion der Verbindung mit einem Reagens AlkL oder Ar³L erreicht werden, wobei Alk eine Alkylgruppe und Ar³ eine Aryl- oder Heteroarylgruppe ist, wie oben in Bezug auf die Verbindungen der Formel (1) definiert, und L ein Abgangsatom oder eine Abgangsgruppe ist, wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z.B. eine Arylsulfonyloxygruppe, wie eine p-Toluolsulfonyloxygruppe.

[0068] Die Alkylierungs-, Arylierungs- oder Heteroarylierungsreaktion kann in der Anwesenheit einer Base, z.B. einer anorganischen Base, wie einem Carbonat, z.B. Cäsium- oder Kaliumcarbonat, einem Alkoxid, z.B. Kalium-t-Butoxid oder einem Hydrid, z.B. Natriumhydrid, in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, wie einem Amid, z.B. einem substituierten Amid, wie Dimethylformamid oder einem Ether,

z.B. einem cyclischen Ether, wie Tetrahydrofuran, bei ungefähr 0°C bis ungefähr 40°C durchgeführt werden.

[0069] In einer Variation dieses Verfahrens kann die Abgangsgruppe L alternativ ein Teil der Verbindung der Formel (1) sein, und die Reaktion kann mit einem angemessenen nukleophilen Reagens bei einer erhöhten Temperatur durchgeführt werden. Besondere nukleophile Reagenzien schließen cyclische Amine, wie Piperazin oder Imidazol ein. Wenn es angemessen ist, kann die Reaktion in einem Lösungsmittel, wie einem aprotischem Lösungsmittel, z.B. einem substituierten Amid, wie Dimethylformamid durchgeführt werden.

[0070] In einem anderen allgemeinen Beispiel eines Interkonversionsverfahrens kann eine Verbindung der Formel (1) acyliert oder thioacyliert werden. Die Reaktion kann zum Beispiel mit einem Acylhalogenid oder -anhydrid in der Anwesenheit einer Base, wie einem tertiären Amin, z.B. Triethylamin in einem Lösungsmittel, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Dichlormethan oder Chloroform bei zum Beispiel Umgebungstemperatur oder durch die Reaktion mit einem Thioester in einem inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, bei einer niedrigen Temperatur, wie ungefähr 0°C, durchgeführt werden. Alternativ kann die Reaktion mit einer Säure in der Anwesenheit eines Kondensationsmittels, zum Beispiel eines Diimids, wie 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid, vorteilhafterweise in der Anwesenheit eines Katalysators, wie einer N-Hydroxyverbindung, z.B. einem N-Hydroxytriazol, wie 1-Hydroxybenzotriazol, in der Anwesenheit einer Base, z.B. einem cyclischen Amin, wie N-Methylmorpholin, durchgeführt werden. Die Reaktion ist besonders geeignet für die Verwendung mit Verbindungen der Formel (1), die primäre oder sekundäre Aminogruppen enthalten.

[0071] In einem weiteren allgemeinen Beispiel eines Interkonversionsverfahrens kann eine Verbindung der Formel (1) formyliert werden, zum Beispiel durch die Reaktion der Verbindung mit einem gemischten Anhydrid HCOOCOCH₃ oder mit einem Gemisch aus Ameisensäure und Essigsäureanhydrid.

[0072] Verbindungen der Formel (1) können in einer anderen allgemeinen Interkonversionsreaktion durch Sulfonylierung hergestellt werden, zum Beispiel durch die Reaktion der Verbindung mit einem Reagens AlkS(O)₂L oder Ar²S(O)₂L in der Anwesenheit einer Base, zum Beispiel einer anorganischen Base, wie Natriumhydrid in einem Lösungsmittel, wie einem Amid, z.B. einem substituierten Amid, wie Dimethylformamid bei zum Beispiel Umgebungstemperatur. Die Reaktion kann insbesondere mit Verbindungen der Formel (1) durchgeführt werden, die eine primäre oder sekundäre Aminogruppe besitzen.

[0073] In weiteren Beispielen erfindungsgemäßer Interkonversionsreaktionen können Verbindungen der Formel (1) aus anderen Verbindungen der Formel (1) durch Modifikation vorhandener funktioneller Gruppen in der letzteren hergestellt werden.

[0074] Daher können in einem Beispiel $-\text{CO}_2\text{Alk}^1$ -Estergruppen in Verbindungen der Formel (1) in die entsprechende Säure $[-\text{CO}_2\text{H}]$ durch Säure oder Basen katalysierte Hydrolyse oder durch katalytisches Hydrieren konvertiert werden, abhängig von der Natur der Alk^1 -Gruppe. Säure oder Basen katalysierte Hydrolyse kann zum Beispiel durch eine Behandlung mit einer organischen oder anorganischen Säure, z.B. TFA-Säure in einem wässrigen Lösungsmittel oder einer Mineralsäure, wie Salzsäure, in einem Lösungsmittel, wie Dioxan, oder einem Alkalimetallhydroxid, z.B. Lithiumhydroxid, in einem wässrigen Alkohol oder Ether, z.B. wässriges Me OH oder Tetrahydrofuran, erreicht werden. Katalytisches Hydrieren kann unter Verwendung von zum Beispiel Wasserstoff in der Anwesenheit eines Metallkatalysators, zum Beispiel Palladium an einem Träger wie Kohlenstoff in einem Lösungsmittel wie einem Ether, z.B. Tetrahydrofuran oder einem Alkohol, z.B. MeOH, durchgeführt werden.

[0075] In einem zweiten Beispiel können $-\text{OAlk}^2$ -Gruppen [wobei Alk^2 eine Alkylgruppe, wie eine Methylgruppe, darstellt] in Verbindungen der Formel (1) in den entsprechenden Alkohol $-\text{OH}$ durch die Reaktion mit Bortribromid in einem Lösungsmittel, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Dichlormethan, bei einer niedrigen Temperatur, z.B. ungefähr -78°C gespalten werden.

[0076] In einem anderen Beispiel können die Alkohol- OH -Gruppen in Verbindungen der Formel (1) in eine entsprechende $-\text{OAlk}$ - oder $-\text{OAr}$ -Gruppe durch die Kopplung mit einem Reagens AlkOH oder ArOH in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, in der Anwesenheit eines Phosphans, z.B. Triphenylphosphan und einem Aktivator, wie Diethyl-, Diisopropyl- oder Dimethylazodicarboxylat, konvertiert werden.

[0077] Aminosulfonylamino $[-\text{NHSO}_2\text{NH}_2]$ -Gruppen in Verbindungen der Formel (1) können in einem anderen Beispiel durch die Reaktion eines entsprechendenamins $[-\text{NH}_2]$ mit Sulfamid in der Anwesenheit einer organischen Base, wie Pyridin, bei einer erhöhten Temperatur, z.B. der Rückflußtemperatur, erhalten werden.

[0078] In einem anderen Beispiel eines Interkonversionsverfahrens können sekundäre Amingruppen in Verbindungen der Formel (1) unter Verwendung eines Alkohols, z.B. Ethanol und katalytischem Hydrieren, unter Anwendung von zum Beispiel Wasserstoff in der Anwesenheit eines Metallkatalysators, wie Palladium auf einem Träger, wie Kohlenstoff, alkyliert

werden.

[0079] In einem weiteren Beispiel können Amin $[-\text{NH}_2]$ -Gruppen in Verbindungen der Formel (1) durch Hydrolyse aus einem entsprechenden Imid durch Reaktion mit Hydrazin in einem Lösungsmittel, wie einem Alkohol, z.B. Ethanol, bei Umgebungstemperatur erhalten werden. In einer Alternative können Amingruppen ebenfalls durch Reduktion des entsprechenden Nitrils erzeugt werden, zum Beispiel unter Verwendung eines Reduktionsmittels, wie einem Borhydrid, z.B. Natriumborhydrid oder Certrichlorid. Alternativ können Amingruppen durch eine Ce^{IV} -Oxidation der entsprechenden p -Anisyl- oder p -Anisylmethylamine erhalten werden, unter Verwendung von zum Beispiel Cerammoniumnitrat in einem Lösungsmittel, wie Acetonitril.

[0080] In einem anderen Beispiel können cyclische Aminogruppen in Verbindungen der Formel (1) durch Cyclisieren einer entsprechenden Verbindung hergestellt werden, die eine Amin $[-\text{NH}_2]$ -Gruppe mit einem Reagens L^1AlkL^2 enthält, wobei L^1 und L^2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Abgangsatom oder eine Abgangsgruppe, wie oben für L beschrieben, sind und zum Beispiel jeweils ein Halogenatom, wie ein Bromatom, sein können. Die Reaktion kann vorteilhafterweise in der Anwesenheit einer Base, z.B. einer anorganischen Base, wie Kaliumcarbonat, bei einer erhöhten Temperatur durchgeführt werden.

[0081] In einem anderen Beispiel kann eine Nitro $[-\text{NO}_2]$ -Gruppe zu einem Amin $[-\text{NH}_2]$ reduziert werden, zum Beispiel durch katalytisches Hydrieren wie gerade beschrieben oder durch eine chemische Reduktion unter Verwendung von zum Beispiel einem Metall, z.B. Zinn oder Eisen, in der Anwesenheit einer Säure, wie Salzsäure.

[0082] N-Oxide der Verbindungen der Formel (1) können zum Beispiel durch eine Oxidation der entsprechenden Stickstoffbase unter Verwendung eines Oxidationsmittels, wie Wasserstoffperoxid in der Anwesenheit einer Säure, wie Essigsäure, bei einer erhöhten Temperatur, zum Beispiel ungefähr 70°C bis 80°C , oder alternativ durch eine Reaktion mit einer Persäure, wie Peressigsäure in einem Lösungsmittel, z.B. Dichlormethan, bei Umgebungstemperatur hergestellt werden.

[0083] Wenn Salze der Verbindungen der Formel (1) gewünscht sind, können diese mit gängigen Hilfsmitteln, zum Beispiel durch eine Reaktion einer Verbindung der Formel (1) mit einer angemessenen Säure oder Base in einem geeigneten Lösungsmittel oder Gemisch aus Lösungsmitteln, z.B. einem organischen Lösungsmittel, wie einem Ether, z.B. Diethylether, oder einem Alkohol, z.B. Ethanol, hergestellt werden.

[0084] Die folgenden Beispiele stellen die Erfindung dar. In den Beispielen wurden alle ^1H nmr bei 300 MHz durchgeführt, wenn es nicht anders angegeben ist. Alle Temperaturen sind in °C angegeben.

[0085] Die folgenden Abkürzungen werden verwendet:

THF - Tetrahydrofuran; DMF - Dimethylformamid; DMSO - Dimethylsulfoxid; TFA - Trifluoressigsäure; DIBAL-H - Diisobutylaluminiumhydrid; MeOH - Methanol.

ZWISCHENPRODUKT 1

4-[2-(1,2,3-Triazol-1-yl)ethoxy]phenylguanidiniumnitrat

[0086] Die Titelverbindung wurde aus 4-[2-(1,2,3-Triazol-1-yl)ethoxy]anilin (4,91 g, 24,07 mmol), Cyanamid (1,56 g, 40,97 mmol) und konzentrierter HNO_3 (1,58 ml, 26,47 mmol) in einer ähnlichen Art und Weise wie das Guanidin aus Beispiel 1 hergestellt, um das gewünschte Material (4,7 g) als einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben, Schmelzpunkt (Schmp.) $> 250^\circ$. δH (d^6 DMSO) 9,33 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,17-7,14 (6H, m), 7,00-6,97 (2H, m), 4,79 (2H, t, J 4,95 Hz) und 4,41 (2H, t, J 4,95 Hz).

[0087] 4-[2-(1,2,3-Triazol-1-yl)ethoxy]anilin wurde aus 4-[2-(1,2,3-Triazol-1-yl)ethoxy]nitrobenzol (5,98 g, 25,5 mmol) und 10 % Palladium auf Aktivkohle (1,5 g) in einer ähnlichen Art und Weise wie das Anilin-Zwischenprodukt aus Beispiel 12 hergestellt, um das gewünschte Material (4,91 g) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 141° . δH (CDCl_3) 7,69 (1H, d, J 0,5 Hz), 7,62 (1H, d, J 0,5 Hz), 6,65 (2H, d, J 5,8 Hz), 6,58 (2H, d, J 5,8 Hz), 4,71 (2H, t, J 5,0 Hz), 4,24 (2H, t, J 5,0 Hz) und 3,43 (2H, s).

[0088] 4-[2-(1,2,3-Triazol-1-yl)ethoxy]nitrobenzol wurde aus 4-[(2-p-Toluolsulfonyloxy)ethoxy]nitrobenzol (10 g, 29,7 mmol) und 1,2,3-Triazol, Natriumsalz (2,46 mmol) in einer ähnlichen Art und Weise wie die analoge Reaktion aus Beispiel 24 hergestellt, um das gewünschte Material (2,25 g) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 123° . δH (d^6 DMSO) 8,21 (1H, s), 8,20 (2H, d, J 2,3 Hz), 7,74 (1H, d, J 0,5 Hz), 7,14 (2H, d, J 2,4 Hz), 4,84 (2H, t, J 4,9 Hz) und 4,57 (2H, t, J 4,9 Hz). Die Reaktion ergab ebenfalls 4-[2-(1,2,3-Triazol-2-yl)ethoxy]nitrobenzol (4,36 g) als einen gelben Feststoff, Schmp. 111° . δH (d^6 DMSO) 8,17 (2H, d, J 9,3 Hz), 7,80 (2H, s), 7,11 (2H, d, J 9,3 Hz), 4,86 (2H, t, J 4,8 Hz) und 4,64 (2H, t, J 4,8 Hz).

ZWISCHENPRODUKT 2

4-[2-(1,2,3-Triazol-2-yl)ethoxy]phenylguanidiniumnitrat

[0089] Die Titelverbindung wurde aus 4-[2-(1,2,3-Triazol-2-yl)ethoxy]anilin (8,85 g, 43,4 mmol), Cyanamid (2,82 g, 73,78 mmol) und konzentrierter HNO_3 (1,58 ml, 26,47 mmol) in einer ähnlichen Art und Weise wie das Guanidin aus Beispiel 1 hergestellt, um das gewünschte Material (7,95 g) als einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben, Schmp. $> 250^\circ$. δH (d^6 DMSO) 9,32 (1H, s), 7,80 (2H, s), 7,16-7,13 (6H, m), 7,00-6,97 (2H, m), 4,79 (2H, t, J 4,96 mmol) und 4,41 (2H, t, J 4,95 mmol).

[0090] 4-[2-(1,2,3-Triazol-2-yl)ethoxy]anilin wurde aus 4-[2-(1,2,3-Triazol-2-yl)ethoxy]nitrobenzol (10,5 g, 44,8 mmol) und 10 % Palladium auf Aktivkohle (1,5 g) in einer ähnlichen Art und Weise wie das Anilin-Zwischenprodukt aus Beispiel 12 hergestellt, um das gewünschte Material (4,91 g) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 159° . δH (CDCl_3) 7,62 (2H, s), 6,73-6,58 (4H, m), 4,77 (2H, t, J 5,8 Hz), 4,40 (2H, t, J 5,8 Hz), 3,43 (2H, s).

ZWISCHENPRODUKT 3

4-[2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethoxy]phenylguanidiniumnitrat

[0091] Die Titelverbindung wurde aus 4-[2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethoxy]anilin (5,30 g, 25,9 mmol), Cyanamid (1,86 g, 44,11 mmol) und konzentrierter HNO_3 (1,88 ml, 28,54 mmol) in einer ähnlichen Art und Weise wie das Guanidin aus Beispiel 1 hergestellt, um das gewünschte Material (6,62 g) als einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben, Schmp. $280-282^\circ$. δH (d^6 DMSO) 9,33 (1H, bs), 8,56 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,17 (4H, bs), 7,16-7,12 (2H, s), 6,98-6,94 (2H, m), 4,58 (2H, t, J 5,0 Hz) und 4,34 (2H, t, J 2,0 Hz).

[0092] 4-[2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethoxy]anilin wurde aus 4-[2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethoxy]nitrobenzol (6,28 g, 25,8 mmol) und 10 % Palladium auf Aktivkohle (0,5 g) in einer ähnlichen Art und Weise wie das Anilin-Zwischenprodukt aus Beispiel 12 hergestellt, um das gewünschte Material (5,31 g) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. $85-86^\circ$. δH (CDCl_3) 8,21 (1H, s), 7,94 (1H, s), 6,69-6,58 (4H, m), 4,51 (2H, t, J 5,0 Hz), 4,24 (2H, t, J 5,2 Hz) und 3,45 (2H, bs).

[0093] 4-[2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethoxy]nitrobenzol wurde aus 4-[(2-p-Toluolsulfonyloxy)ethoxy]nitrobenzol (10 g, 30,7 mmol) und 1,2,4-Triazol, Natriumsalz (3,36 g, 36,8 mmol) in einer ähnlichen Art und Weise wie die analoge Reaktion aus Beispiel 24 hergestellt, um das gewünschte Material (6,45 g) als einen gel-

ben Feststoff zu ergeben, Schmp. 118-120°. δ H (CDCl₃), 8,21-8,17 (3H, m), 7,97 (1H, s), 6,93-6,90 (2H, m), 4,62 (2H, t, J 5,2 Hz) und 4,45 (2H, t, J 5,3 Hz).

ZWISCHENPRODUKT 4

2-Cyano-3-dimethylamino-1-pyridin-3ylpropen-1-on

[0094] 2-Hydroxy-2-pyridin-3-ylacrylnitril, Natriumsalz (1,0 g, 5,95 mmol) wurde in Methanol (20 ml) gelöst und Dimethylformamiddiethylacetal (1,2 ml, 7,0 mmol), gefolgt von 1 M Salzsäure in Diethylether (5,95 ml) wurden hinzugefügt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 1,5 h gerührt und anschließend unter reduziertem Druck konzentriert. Der sich ergebende Rest wurde einer Säulenchromatographie unterzogen (Silikat, 3 % Methanol in Dichlormethan), um das gewünschte Produkt (560 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben. δ H (CDCl₃) 8,98 (1H, dd, J 2,3, 0,8 Hz), 8,69 (1H, dd, 4,8, 1,6 Hz), 8,08 (1H, dt, J 7,9, 2,2 Hz), 7,98 (1H, s), 7,37-7,33 (1H, m), 3,50 (3H, s) und (3H, s).

[0095] 2-Hydroxy-2-pyridin-3-ylacrylnitril wurde durch Hinzufügen einer Lösung aus Ethylnikotinat (22,67 g, 0,15 mol) und Acetonitril (15,6 mol, 0,3 mol) in Toluol (100 ml) und DMF (25 ml) zu einer Suspension aus Natriumethoxid (9,70 g, 0,143 mol) hergestellt, und das sich ergebende Gemisch wurde unter Rückfluss für 2 h unter kräftigem Rühren erhitzt. Beim Abkühlen wurde die Reaktion mit Ether (400 ml) verdünnt, und der sich ergebende Niederschlag wurde gesammelt und weiter mit Ether gewaschen, um das gewünschte Material (20,1 g) zu ergeben, welches ohne Reinigung verwendet wurde.

BEISPIEL 1

5-Cyano-4-phenyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin

[0096] Ein Gemisch aus 3,4,5-Trimethoxyphenylguanidiniumnitrat (1,44 g, 5,0 mmol), 1-Phenyl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (1,0 g, 5,0 mmol) und Natriumhydroxid (0,22 g, 5,5 mmol) in Ethanol (20 ml) wurde unter Rückfluss für 18 h erhitzt. Beim Abkühlen wurde der sich ergebende Niederschlag durch Filtrieren gesammelt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und anschließend getrocknet, um die Titelverbindung (895 mg) als einen grünen Feststoff zu ergeben, Schmp. 246°. δ H (d⁶ DMSO) 10,37 (1H, br s), 8,93 (1H, s), 7,99 (2H, m), 7,60 (3H, m), 7,25 (2H, m), 3,75 (6H, s) und 3,63 (3H, s).

[0097] Das als Ausgangsmaterial verwendete Propenon wurde durch Erhitzen von Benzoylacetonitril (4,50 g, 31,0 mmol) in Dimethylformamiddiethylacetal (20 ml) unter Rückfluss für 12 h hergestellt. Beim Abkühlen wurde der sich ergebende Feststoff ge-

sammelt und mit Diethylether gewaschen, um das gewünschte Produkt (4,50 g) als einen beigen Feststoff zu ergeben, Schmp. 98°.

[0098] 3,4,5-Trimethoxyphenylguanidiniumnitrat wurde durch Erhitzen einer Lösung aus 3,4,5-Trimethoxyanilin (5,49 g, 30,0 mmol), Cyanamid [Aldrich, 50 % Lösung in Wasser Gew./Vol.] (3,50 ml, 34,5 mmol) und konzentrierter HNO₃ (2,1 ml, 30 mmol) in Ethanol (30 ml) hergestellt. Der Feststoff, der sich beim Abkühlen auf Raumtemperatur bildete, wurde durch Filtrieren gesammelt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet, um das gewünschte Material (4,60 g) als einen grauen Feststoff zu ergeben, Schmp. 187°.

BEISPIEL 2

5-Cyano-N-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-4-methoxycarbonylphenylpyrimidin-2-amin

[0099] In einer ähnlichen Art und Weise wie die Verbindung aus Beispiel 1, aus 4-(2-Hydroxyethyl)phenylguanidiniumnitrat (1,88 g, 7,75 mmol), 1-(4-Methoxycarbonylphenyl)-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (2,07 g, 7,75 mmol) und Natriumhydroxid (310 mg, 7,75 mmol), um die Titelverbindung (2,40 g) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 194-196°. δ H (d⁶ DMSO) 10,52 (1H, br s), 8,96 (1H, s), 8,15 (2H, d, J 8,2 Hz), 8,04 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,63 (2H, d, J 7,9 Hz), 7,18 (2H, d, J 7,9 Hz), 4,61 (1H, t, J 5,1 Hz), 3,90 (3H, s), 3,57 (2H, m) und 2,68 (2H, d, J 7,0 Hz).

[0100] Das als Ausgangsmaterial verwendete Propenon in dem oben genannten Verfahren wurde in einer ähnlichen Art und Weise wie die analoge Verbindung aus Beispiel 1 hergestellt, um einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 118°.

[0101] 4-(2-Hydroxyethyl)phenylguanidiniumnitrat wurde in einer ähnlichen Art und Weise wie das Guanidin aus Beispiel 1 als ein cremefarbener Feststoff hergestellt.

BEISPIEL 3

5-Cyano-4-(4-methoxycarbonylphenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin

[0102] In einer ähnlichen Art und Weise wie die Verbindung aus Beispiel 1, aus 3,4,5-Trimethoxyphenylguanidiniumnitrat (1,12 g, 3,88 mmol), 2-Cyano-1-(4-methoxycarbonylphenyl)-3-dimethylaminopropen-1-on (1,0 g, 3,9 mmol) und Natriumhydroxid (258 mg, 3,88 mmol), um die Titelverbindung (760 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 206-208°. δ H (d⁶ DMSO) 10,46 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,15 (4H, m), 7,23 (2H, br s), 3,89 (3H, s), 3,74 (6H, s) und 3,62 (3H, s).

BEISPIEL 4

5-Cyano-N-[4-(2-imidazol-1-ylethyl)phenyl]-4-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrimidin-2-amin

[0103] Zu einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 2 (750 mg, 2,0 mmol) in Pyridin (10 ml) wurde 4-Toluolsulfonylchlorid (458 mg, 2,0 mmol) hinzugefügt, und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur für 2,5 h gerührt. Die Reaktion wurde mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt, mit 1 M Salzsäure (2 × 50 ml), gefolgt von gesättigtem Na₂CO₃ (1 × 25 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und anschließend unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rest wurde einer Säulenchromatographie (Silikatgel, 5 % Methanol-Dichlormethan) unterzogen, um das gewünschte Tosylat (600 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben. Dieses Material wurde in trockenem DMF (15 ml), welches Imidazol (272 mg, 4,0 mmol) enthielt, gelöst und das sich ergebende Gemisch wurde unter einer Stickstoffatmosphäre bei 80° für 6 h gerührt. Zu der Reaktion wurde gesättigte Lauge (150 ml) und 2 M NaOH (10 ml) hinzugefügt, und dies wurde mit Dichlormethan (1 × 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rest wurde aus Ethylacetat/Propan-2-ol (10:1) rekristallisiert, um die Titelverbindung (185 mg) als einen blassgelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 216-218°. δ H (d⁶ DMSO) 10,55 (1H, br s), 8,97 (1H, s), 8,15 (2H, d, J 8,0 Hz), 8,04 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,64 (2H, d, J 6,9 Hz), 7,48 (1H, s), 7,13 (3H, br s), 6,83 (1H, s), 4,18 (2H, m), 3,90 (3H, s) und 3,30 (2H, m).

BEISPIEL 5

5-Cyano-4-(4-hydroxymethylphenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin

[0104] Zu einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 3 (210 mg, 0,5 mmol) in trockenem THF (20 ml) wurde bei 0° unter einer Stickstoffatmosphäre DIBAL-H (1 M in THF) (2,5 ml, 2,5 mmol) hinzugefügt, und man ließ sich die Reaktion über 4,5 h auf Umgebungstemperatur erwärmen. Die Reaktion wurde mit 1 M Kaliumnatriumtartrat (75 ml) abgestoppt und mit Ethylacetat (2 × 75 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), unter reduziertem Druck konzentriert und der Rest wurde einer Säulenchromatographie (Silikatgel, 3 % Methanol-Dichlormethan) unterzogen, um die Titelverbindung (150 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 188-191°. δ H (d⁶ DMSO) 10,46 (1H, br s), 8,92 (1H, s), 7,99 (2H, br m), 7,54 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,23 (2H, br s), 5,37 (2H, t, J 4,1 Hz), 4,58 (2H, d, J 4,1 Hz), 3,73 (6H, s) und 3,53 (3H, s).

BEISPIEL 6

5-Cyano-4-[(4-N,N-diethylaminomethyl)phenyl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin

[0105] Die Verbindung aus Beispiel 5 wurde in Chloroform (10 ml) gelöst, Thionylchlorid (37 μ l) wurde hinzugefügt, und die sich ergebende Lösung wurde unter Rückfluss für 0,1 h erhitzt. Die Reaktion wurde unter reduziertem Druck konzentriert, und der Rest wurde in Acetonitril (6 ml) aufgenommen, zu dem N,N-Diethylamin (150 μ l) hinzugefügt war. Nach Erhitzen für 5 h unter Rückfluss wurde das Gemisch unter reduziertem Druck konzentriert, und der Rest wurde einer Säulenchromatographie (Silikatgel, 5 % Methanol-Dichlormethan) unterzogen, um die Titelverbindung als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 137°. δ H (d⁶ DMSO) 8,68 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,55-7,51 (3H, m), 7,00 (2H, br s), 3,88 (6H, s), 3,85 (3H, s), 2,56 (4H, q, J 7,1 Hz) und 1,07 (6H, t, J 7,1 Hz).

BEISPIEL 7

5-Cyano-4-[2-(3-(R)-dimethylaminopyrrolidin-1-yl)pyridin-5-yl]-N-(indazol-5-yl)pyrimidin-2-amin

[0106] 4-(2-Chlorpyridin-5-yl)-5-cyano-N-(indazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (522 mg, 1,5 mmol) und 3-(R)-Dimethylaminopyrrolidin wurden zusammen bei 140° in einem verschlossenen Kolben für 2 h erhitzt. Beim Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser zerrieben, um einen braunen Feststoff zu ergeben, der gesammelt wurde und einer Säulenchromatographie (Silikatgel, 1 % Triethylamin - 10 % Methanol - 89 % Dichlormethan) unterzogen, um die Titelverbindung (417 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 249-250°. δ H (d⁶ DMSO) 13,00 (1H, br s), 10,32 (1H, s), 8,81 (2H, d, J 9,2 Hz), 8,15-8,12 (2H, m), 8,04 (1H, s), 7,59 (1H, m), 7,52 (1H, d, J 9,8 Hz), 6,63 (1H, d, J 9,0 Hz), 3,77-3,67 (2H, m), 3,41-3,24 (2H, m), 2,82 (1H, br m), 2,22 (6H, s), 2,21 (1H, m) und 1,84 (1H, m).

[0107] Das als Ausgangsmaterial verwendete Chlorpyridin wurde aus Indazol-5-ylguanidiniumnitrat (1,51 g, 6,36 mmol), 1-(2-Chlorpyridin-5-yl)-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (1,50 g, 6,36 mmol) und Natriumhydroxid (254 mg, 6,36 mmol) hergestellt, um das gewünschte Produkt (1,49 g) als einen weißen Feststoff zu ergeben, Schmp. > 285° (decomp.).

[0108] Das Propenon wurde aus 3-(2-Chlorpyridin-5-yl)-3-oxopropionitril (4,2 g, 23,3 mmol) und Dimethylfarmamid-diethylacetal (13 ml) hergestellt, um das gewünschte Material (5,05 g) als einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben, Schmp. 130132°.

[0109] 3-(2-Chlorpyridin-5-yl)-3-oxopropionitril wurde durch tropfenweises Behandeln einer unter Stickstoffatmosphäre auf -70° gekühlten Lösung aus Cyanoessigsäure (9,10 g, 53,5 mmol) und 2,2'-Bipyridyl (5 mg) in trockenem THF (500 ml) mit n-Butyllithium (85,6 ml, 214 mmol einer 2,5 M Lösung in Hexan) hergestellt. Man ließ sich die Reaktion über einen Zeitraum von 1 h auf 0° erwärmen, und anschließend wurde die Reaktion wiederum auf -70° gekühlt, wobei eine Lösung aus 6-Chlornicotinylchlorid (9,42 g, 53,5 mmol) in THF (75 ml) zu der sich ergebenden roten Aufschlammungslösung hinzugegeben wurde. Die Reaktion wurde bei -70° für eine weitere Stunde nach vollständigem Hinzufügen gerührt, und anschließend ließ man die Reaktion 0° erreichen, wonach 2 M Salzsäure (250 ml) hinzugefügt wurden. Die Reaktion wurde mit Chloroform (2 \times 400 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 (1 \times 250 ml) und gesättigter Lauge (1 \times 250 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter reduziertem Druck konzentriert. Der sich ergebende Feststoff wurde mit Diethylether/n-Hexan (1:5) zerrieben, um das gewünschte Material (4,20 g) als ein blassgelbes Pulver zu ergeben, Schmp. $122-123^{\circ}$.

[0110] Indazol-5-ylguanidiniumnitrat wurde aus 5-Aminoindazol (4,0 g, mmol), Cyanamid (1,89 g, 45,1 mmol) und konzentrierter HNO_3 (2,8 ml) hergestellt, um das gewünschte Material als einen Feststoff zu ergeben, Schmp. $252-254^{\circ}$.

BEISPIEL 8

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(indazol-5-yl)pyrimidin-2-amin

[0111] Ein Gemisch aus Indazol-5-ylguanidiniumnitrat (524 mg, 2,2 mmol), 1-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (714 mg, 2,0 mmol) und pulverisiertem Natriumhydroxid (96 mg, 2,4 mmol) in Propan-2-ol (30 ml) wurde unter Rückfluss für 6 h erhitzt. Die Reaktion wurde in vacuo konzentriert und der Rest mit einer Säulenchromatographie gereinigt (Silikat, 60 % Ethylacetat in Hexan, Beladen mit dem Rohmaterial in Dichlormethan), um 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(indazol-5-yl)pyrimidin-2-amin als einen gelben Feststoff (850 mg) zu ergeben. δH (CDCl_3) 8,69 (1H, s,), 8,18 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,93 (1H, bs), 7,57 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,50 (2H, m), 5,10 (1H, bs), 1,66 (6H, s), 1,40 (9H, bs). MS (ESI) 492 (MNa^+ , 61 %), 470 (MH^+ , 100 %), 414 (19 %). Dieses Produkt wurde in einem Gemisch aus TFA-Säure (20 ml) und CH_2Cl_2 (20 ml) gelöst und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Reaktion in vacuo konzentriert wurde. Der Rest wurde in 10 % MeOH in CH_2Cl_2 (200 ml) gelöst, und die organische Phase wurde mit gesättigtem Na_2CO_3 (aq) (50

ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und in vacuo konzentriert, um die Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff zu ergeben (541 mg), Schmp. $267-271^{\circ}$ (decomp.). δH (d^6 DMSO) 13,03 (1H, bs), 10,46 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,94 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,74 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,61 (1H, m), 7,52 (1H, d, J 8,9 Hz), 3,44 (2H, s), 1,48 (6H, s). MS (ESI) 392 (MNa^+ , 11 %), 370 (MH^+ , 23 %), 353 (100 %).

[0112] Das im oben beschriebenen Verfahren verwendete 1-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on wurde wie folgt hergestellt:

Ein Gemisch aus 4-Acetylbenzonnitril (51,84 g, 0,357 mol) und N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal (142 ml, 1,07 mol) wurde bis Rückfluss für 1,5 h erhitzt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und die sich ergebende kristalline Masse wurde durch Filtrieren gesammelt und mit Diethylether (4 \times 100 ml) gewaschen, um 1-(4-Cyanophenyl)-3-dimethylaminopropen-1-on als einen orangenen Feststoff (44,56 g) zu ergeben. Ein zusätzlicher Ertrag dieses Produkts (11,40 g) konnte durch teilweises Konzentrieren des Filtrats erhalten werden. δH (d^6 DMSO) 8,01 (2H, d J 8,2 Hz), 7,87 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,75 (1H, d, J 12,2 Hz), 5,83 (1H, d, J 12,2 Hz), 3,15 (3H, bs), 2,92 (3H, bs). MS (ESI) 201 (MH^+ , 100 %).

[0113] Hydroxylaminhydrochlorid (21,40 g, 308 mmol) wurde zu einer Suspension aus 1-(4-Cyanophenyl)-3-dimethylaminopropen-1-on (55,96 g, 280 mmol) in MeOH (450 ml) hinzugefügt, und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser (400 ml) verdünnt, und der sich ergebende Niederschlag wurde durch Filtrieren gesammelt, mit Wasser (5 \times 150 ml) gewaschen und in vacuo getrocknet, um 4-(5-Isoxazolyl)-benzonnitril als einen blassgelben Feststoff (42,53 g) zu ergeben, Schmp. $146-149^{\circ}$. δH (CDCl_3) 8,35 (1H, d, J 1,8 Hz), 7,91 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,77 (2H, d, J 8,3 Hz), 6,66 (1H, d, J 1,8 Hz).

[0114] Certrichloridheptahydrat (112,6 g, 302 mmol) wurde unter Vakuum (0,6 mbar) bei $140-150^{\circ}$ (Ölbad) für 4 h in einem Kolben getrocknet, der mit einem großen magnetischen Rühranker ausgestattet war. Der Kolben wurde mit Stickstoff aufgefüllt, mit einem Eisbad auf 0° abgekühlt, und wasserfreies THF (500 ml) wurde unter Rühren hinzugegeben. Nach vollständigem Hinzufügen wurde das Eisbad entfernt, und die milchige Suspension wurde bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Die Reaktion wurde auf -78° abgekühlt, und Methylolithium (188 ml einer 1,6 M Lösung in Diethylether, 300 mmol) wurde tropfenweise unter Rühren hinzugefügt.

[0115] Nach 45 min wurde eine Lösung aus 4-(5-Isoxazolyl)benzonnitril (17,0 g, 100 mmol) in wasserfreiem THF (100 ml) hinzugefügt, und man ließ sich das Reaktionsgemisch über 3 h in dem Kühlbad von -78°

BEISPIEL 9

auf -10° erwärmen. Die Reaktion wurde mit 33 % Ammoniumhydroxid (250 ml) abgestoppt und durch ein Kissen aus Celite[®] gefiltert, um die sich ergebenden Feststoffe zu entfernen. Das Celite[®] Kissen wurde gründlich mit Ethylacetat (4×100 ml) gewaschen, und die vereinigten Filtrate wurden auf ungefähr 200 ml konzentriert. Diese Filtrate wurden mit Lauge (200 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (2×150 ml) extrahiert, die organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4) und in vacuo konzentriert, um 1-[4-(5-Isoxazolyl)phenyl]-1-methylethylamin als einen gelben Feststoff (19,53 g) zu ergeben. δH (CDCl_3) 8,27 (1H, d, J 1,9 Hz), 7,76 (2H, dt, J 8,7, 2,0 Hz), 7,62 (2H, d, dt, J 8,7, 2,0 Hz), 6,49 (1H, d, J 1,9 Hz), 1,94 (2H, bs), 1,53 (6H, s). Diese Verbindung wurde in dem folgenden Schritt ohne Reinigung verwendet. Ein Gemisch aus 1-[4-(5-Isoxazolyl)phenyl]-1-methylethylamin (23,87 g, 118,2 mmol) und di-tert-Butyldicarbonat (28,37 g, 130 mmol) in Toluol (200 ml) wurde bis Rückfluss für 1 h erhitzt, bevor das Lösungsmittel in vacuo entfernt wurde. Der sich ergebende Feststoff wurde aus Ethanol rekristallisiert, um tert-Butyl-N-{1-[4-(5-Isoxazolyl)phenyl]-1-methylethyl}carbammat als hellgelbe Kristalle (24,90 g) zu ergeben, Schmp. $145-146^{\circ}$. δH (CDCl_3) 8,27 (1H, d, J 1,8 Hz), 7,75 (2H, d t, J 8,7, 2,1 Hz), 7,50 (2H, d t, J 8,7, 2,1 Hz), 6,49 (1H, d, J 1,8 Hz), 4,97 (1H, bs), 1,64 (6H, s), 1,37 (9H, bs). MS (ESI) 325 (MNa^+ , 42 %), 303 (MH^+ , 56 %), 186 (100 %).

[0116] Eine frisch hergestellte Lösung aus Natriumethoxid (3,77 g, 164 mmol Natrium in 150 ml Ethanol) wurde zu einer Suspension aus tert-Butyl-N-{1-[4-(5-Isoxazolyl)phenyl]-1-methylethyl}carbammat (24,76 g, 82 mmol) in Ethanol (150 ml) hinzugefügt, und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Ethanol wurde in vacuo entfernt, und der Rest wurde zwischen Ethylacetat (150 ml) und kalter 1 M Salzsäure (250 ml) getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (2×80 ml) reextrahiert, und die vereinigten Ethylacetat-Extrakte wurden mit Lauge (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und in vacuo konzentriert, um tert-Butyl-N-{1-[4-(2-Cyanoacetyl)phenyl]-1-methylethyl}carbammat als einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben, Schmp. $122-123^{\circ}$. Dieses Rohprodukt wurde in THF (150 ml) gelöst, N,N-Dimethylformamid-diethylacetal (14,48 g, 98,4 mmol) wurde hinzugefügt, und das Gemisch wurde für 1 h auf 50° erhitzt. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, und der Rest wurde mit einer Säulenchromatographie (Silikat, 2-4 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt, um 1-[4-(1-tert-butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on als einen blassgelben Feststoff zu ergeben (24,46 g), Schmp. $160-162^{\circ}$. δH (CDCl_3) 7,94 (1H, s), 7,77 (2H, dt, J 8,6, 1,9 Hz), 7,45 (2H, dt, J 8,6, 1,9 Hz), 5,08 (1H, bs), 3,48 (3H, s), 3,28 (3H, s), 1,63 (6H, s), 1,32 (9H, bs). MS (ESI) 380 (MNa^+ , 63 %), 358 (MH^+ , 32 %), 302 (96 %), 241 (100 %).

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin

[0117] Die Titelverbindung wurde aus 3,4,5-Trimethoxyphenylguanidiniumnitrat (576 mg, 2,0 mmol), 1-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (660 mg, 1,8 mmol) und pulverisiertem Natriumhydroxid (89 mg, 2,2 mmol), dem für die Verbindung aus Beispiel 8 beschriebenen Verfahren folgend, hergestellt. Dies ergab nach einer Säulenchromatographie (Silikat, 40 % Ethylacetat in Hexan) das Zwischenprodukt 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin als einen gelben Feststoff (769 mg). Diese Verbindung wurde mit TFA-Säure in CH_2Cl_2 , wie für die analoge Verbindung aus Beispiel 8 beschrieben, behandelt, um die Titelverbindung als einen blassgelben Feststoff zu ergeben (597 mg), Schmp. $167-168^{\circ}$. δH (d^6 DMSO) 10,34 (1H, bs), 8,90 (1H, s), 7,96 (2H, bd, J 7,8 Hz), 7,73 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,24 (2H, bs), 3,76 (6H, s), 3,63 (3H, s), 3,18 (2H, bs), 1,42 (6H, s). MS (ESI) 442 (MNa^+ , 16 %), 420 (MH^+ , 57 %), 403 (100 %).

[0118] Außer wo anders angegeben, wurden die folgenden Verbindungen der Beispiele 10-23 und ihre jeweiligen Zwischenprodukte in einer Art und Weise wie die Verbindung aus Beispiel 8 und ihre Zwischenprodukte hergestellt:

BEISPIEL 10

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[(4-imidazol-1-yl)phenyl]pyrimidin-2-amin

[0119] Aus 4-(Limidazol-1-yl)phenylguanidiniumnitrat (916 mg, 2,8 mmol), 1-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-2-cyano-3-dimethylaminopropenon (1,0 g, 2,8 mmol) und pulverisiertem Natriumhydroxid (224 mg, 3,6 mmol), um 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[(4-imidazol-1-yl)phenyl]pyrimidin-2-amin als einen gelben Feststoff (675 mg) nach einer Säulenchromatographie (Silikat, 2 % MeOH in Dichlormethan) zu ergeben. Diese Verbindung wurde mit TFA-Säure in CH_2Cl_2 , wie für Beispiel 8 beschrieben, behandelt, um die Titelverbindung als einen blassgelben Feststoff (471 mg) zu ergeben, Schmp. $232-233^{\circ}$. δH (d^6 DMSO) 10,51 (1H, bs), 8,95 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,93-7,89 (4H, m), 7,76-7,61 (5H, m), 7,08 (1H, s), 2,20 (2H, bs) und 1,41 (6H, s).

BEISPIEL 11

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]pyrimidin-2-amin

[0120] Aus 4-(1,2,4-Triazol-1-yl)phenylguanidiniumnitrat (750 mg, 2,8 mmol), 1-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-2-cyano-3-dimethylaminopropenon (1,0 g, 2,8 mmol) und pulverisiertem Natriumhydroxid (150 mg, 3,75 mmol), um 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]pyrimidin-2-amin als einen gelben Feststoff (380 mg) nach einer Säulenchromatographie (Silikat, 2 % MeOH in Dichlormethan) zu ergeben. Diese Verbindung wurde mit TFA-Säure in CH₂Cl₂, wie für Beispiel 8 beschrieben, behandelt, um die Titelverbindung als einen blassgelben Feststoff (224 mg) zu ergeben, Schmp. 208-209°. δ H (d⁶ DMSO) 10,67 (1H, bs), 9,21 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,97-7,94 (4H, m), 7,82 (2H, d, J 9,1 Hz), 7,76 (2H, d, J 8,9 Hz), 2,09 (2H, bs) und 1,41 (6H, s).

[0121] Das Guanidin, das als Ausgangsmaterial in dem oben genannten Verfahren verwendet wurde, wurde aus 4-(1,2,4-Triazol-1-yl)anilin (1,60 g, 10,0 mmol), Cyanimid (715 mg, 17 mmol) und konzentrierter HNO₃ (725 ml, 11 mmol) in einer dem entsprechenden Ausgangsmaterial aus Beispiel 1 ähnlichen Art und Weise als ein beiger Feststoff (1,50 g) hergestellt, Schmp. > 310° (decomp.).

[0122] 4-(1,2,4-Triazol-1-yl)anilin wurde durch Suspensieren von 4-(1,2,4-Triazol-1-yl)nitrobenzol (2,25 g, 11,83 mmol) mit 10 % Palladium auf Aktivkohle in Ethanol (125 ml), welches 4 M Salzsäure (75 ml) enthielt, hergestellt. Das sich ergebende Gemisch wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre bei normalem Druck und Raumtemperatur für 16 h gerührt. Die Reaktion wurde durch ein Kissen aus Celite® gefiltert und gründlich mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wurde auf ein Volumen von 50 ml konzentriert, und 2 M NaOH wurde hinzugefügt bis der pH-Wert > 10 betrug. Die Lösung wurde nochmals auf 50 ml konzentriert und auf 0° abgekühlt. Der sich ergebende Feststoff wurde durch Filtrieren gesammelt und sparsam mit Wasser gewaschen, um das gewünschte Material (1,65 g) als einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben, Schmp. 150-152°.

[0123] Das Nitrobenzol, das in dem oben genannten Verfahren verwendet wurde, wurde durch Erhitzen eines Gemisches aus 4-Fluornitrobenzol (40 g, 28,3 mmol) und 1,2,4-Triazol, Natriumsalz (28,4 g, 31,2 mmol) in DMF (250 ml) bei 80° für 4 h hergestellt. Beim Abkühlen wurde die Reaktion in gekühlte gesättigte Lauge (600 ml) und 2 M NaOH (400 ml) gegossen. Der sich ergebende Feststoff wurde durch Filtrieren gesammelt, mit 2 M NaOH (2 × 150 ml), Wasser (3 × 100 ml), anschließend Ethanol (2 × 75 ml) ge-

waschen und unter einem Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde mit einer Säulenchromatographie (Silikat, 3 % MeOH in Dichlormethan) gereinigt, um das gewünschte Material als einen gelben Feststoff (9,05 g) zu ergeben.

BEISPIEL 12

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4(1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimidin-2-amin

[0124] Aus 4-(1,2,3-Triazol-1-yl)phenylguanidiniumnitrat (750 mg, 2,8 mmol), 1-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-2-cyano-3-dimethylaminopropenon (1,0 g, 2,8 mmol) und pulverisiertem Natriumhydroxid (150 mg, 3,75 mmol), um 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimidin-2-amin als einen gelben Feststoff (380 mg) nach einer Säulenchromatographie (Silikat, 2 % MeOH in Dichlormethan) zu ergeben. Diese Verbindung wurde mit TFA-Säure in CH₂Cl₂, wie für Beispiel 8 beschrieben, behandelt, um die Titelverbindung als einen blassgelben Feststoff (224 mg) zu ergeben, Schmp. 208-209°. δ H (d⁶ DMSO) 10,67 (1H, bs), 9,21 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,97-7,94 (4H, m), 7,82 (2H, d, J 9,1 Hz), 7,76 (2H, d, J 8,9 Hz), 2,09 (2H, bs) und 1,41 (6H, s).

[0125] 4-(1,2,3-Triazol-1-yl)phenylguanidiniumnitrat wurde aus 4-(1,2,3-Triazol-1-yl)anilin (1,42 g, 8,87 mmol), Cyanamid (635 mg, 15,1 mmol) und konzentrierter HNO₃ (645 ml, 9,67 mmol) in einer dem entsprechenden Ausgangsmaterial aus Beispiel 1 ähnlichen Art und Weise als ein weißer Feststoff (1,0 g) hergestellt, Schmp. > 320°.

[0126] Das Anilin, welches in dem oben genannten Verfahren verwendet wurde, wurde durch Hydrieren von 4-(1,2,3-Triazol-1-yl)nitrobenzol (1,86 g, 9,78 mmol) in Ethanol (75 ml) über 10 % Palladium auf Aktivkohle (500 mg) bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur für 20 h hergestellt. Der Katalysator wurde durch Filtrieren durch Celite® entfernt, und das Filtrat wurde konzentriert, um das gewünschte Produkt als einen cremefarbenen Feststoff (1,43 g) zu ergeben, Schmp. 139-140°.

BEISPIEL 13

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(3,5-difluorphenyl)pyrimidin-2-amin

[0127] Aus 3,5-Difluorphenylguanidiniumnitrat (983 mg, 2 mmol), 1-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-2-cyano-3-dimethylaminopropenon (1,5 g, 4,2 mmol) und pulverisiertem Natriumhydroxid (176 mg, 4,3 mmol), um 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[3,5-difluorphenyl]pyrimidin-2-amin als einen

gelben Feststoff (510 mg) nach einer Säulenchromatographie (Silikat, 2 % MeOH in Dichlormethan) zu ergeben. Diese Verbindung wurde mit TFA-Säure in CH_2Cl_2 , wie für Beispiel 8 beschrieben, behandelt, um die Titelverbindung als einen blassgelben Feststoff (332 mg) zu ergeben, Schmp. 209°. δH (d^6 DMSO) 9,06 (1H, s), 8,00 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,78 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,62-7,54 (2H, m), 6,93-9,86 (1H, m) und 1,60 (6H, s).

BEISPIEL 14

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(3-fluor-4-methylphenyl)pyrimidin-2-amin

[0128] Aus 3-Fluor-4-methylphenylguanidiniumnitrat (1,15 g, 5,0 mmol), 1-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-2-cyano-3-dimethylaminopropenon (1,78 g, 4,98 mmol) und pulverisiertem Natriumhydroxid (176 mg, 4,2 mmol), um 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[3-fluor-4-methylphenyl]pyrimidin-2-amin als einen gelben Feststoff (1,47 g) nach einer Säulenchromatographie (Silikat, 2 % MeOH in Dichlormethan) zu ergeben. Diese Verbindung wurde mit TFA-Säure in CH_2Cl_2 , wie für Beispiel 8 beschrieben, behandelt, um die Titelverbindung als einen blassgelben Feststoff (1,16) zu ergeben, Schmp. 209°. δH (d^6 DMSO) 8,96 (1H, s), 7,91 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,76 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,70 (1H, m), 7,46-7,43 (1H, m), 7,27-7,21 (1H, m) und 1,60 (6H, s).

BEISPIEL 15

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(3,4,5-trifluorphenyl)pyrimidin-2-amin

[0129] Aus 3,4,5-Trifluorphenylguanidiniumnitrat (1,06 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-2-cyano-3-dimethylaminopropenon (1,5 g, 4,2 mmol) und pulverisiertem Natriumhydroxid (176 mg, 4,2 mmol), um 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[3,4,5-trifluorphenyl]pyrimidin-2-amin als einen gelben Feststoff (597 mg) nach einer Säulenchromatographie (Silikat, 2 % MeOH in Dichlormethan) zu ergeben. Diese Verbindung wurde mit TFA-Säure in CH_2Cl_2 , wie für Beispiel 8 beschrieben, behandelt, um die Titelverbindung als einen blassgelben Feststoff (401 mg) zu ergeben, Schmp. 220°. δH (d^6 DMSO) 9,01 (1H, s), 7,91 (2H, m), 7,78-7,71 (4H, m) und 1,40 (6H, s).

BEISPIEL 16

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-4-fluor-3-trifluormethylphenyl]pyrimidin-2-amin

[0130] Aus 4-Fluor-3-trifluormethylphenylguanidiniumnitrat (1,19 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-tert-Butoxycarbo-

nylamino-1-methylethyl)phenyl]-2-cyano-3-dimethylaminopropenon (1,5 g, 4,2 mmol) und pulverisiertem Natriumhydroxid (176 mg, 4,2 mmol), um 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-fluor-3-trifluormethylphenyl]pyrimidin-2-amin als einen gelben Feststoff (648 mg) nach einer Säulenchromatographie (Silikat, 2 % MeOH in Dichlormethan) zu ergeben. Diese Verbindung (211 mg) wurde mit TFA-Säure in CH_2Cl_2 , wie für Beispiel 8 beschrieben, behandelt, um die Titelverbindung als einen blassgelben Feststoff (157 mg) zu ergeben, Schmp. 181°. δH (d^6 DMSO) 8,91 (1H, s), 8,32 (1H, dd, J 6,5, 2,6 Hz), 8,06-8,00 (1H, s), 7,99 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,77 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,44 (1H, m) und 1,47 (6H, s).

BEISPIEL 17

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(2,4-difluorphenyl)pyrimidin-2-amin

[0131] Aus 2,4-Difluorphenylguanidiniumnitrat (0,98 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-2-cyano-3-dimethylaminopropenon (1,5 g, 4,2 mmol) und pulverisiertem Natriumhydroxid (176 mg, 4,3 mmol), um 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[2,4-difluorphenyl]pyrimidin-2-amin als einen gelben Feststoff (648 mg) nach einer Säulenchromatographie (Silikat, 2 % MeOH in Dichlormethan) zu ergeben. Diese Verbindung wurde mit TFA-Säure in CH_2Cl_2 , wie für Beispiel 8 beschrieben, behandelt, um die Titelverbindung als einen blassgelben Feststoff (460 mg) zu ergeben, Schmp. 203°. δH (d^6 DMSO) 8,65 (1H, s), 7,82 (2H, d, J 6,6 Hz), 7,70 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,61-7,55 (1H, m), 7,38-7,32 (1H, m), 7,14-7,09 (1H, m) und 1,39 (6H, s).

BEISPIEL 18

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(3,4-difluorphenyl)pyrimidin-2-amin

[0132] Aus 3,4-Difluorphenylguanidiniumnitrat (0,98 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-2-cyano-3-dimethylaminopropenon (1,5 g, 4,2 mmol) und pulverisiertem Natriumhydroxid (176 mg, 4,3 mmol), um 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[3,4-difluorphenyl]pyrimidin-2-amin als einen gelben Feststoff (631 mg) nach einer Säulenchromatographie (Silikat, 2 % MeOH in Dichlormethan) zu ergeben. Diese Verbindung wurde mit TFA-Säure in CH_2Cl_2 , wie für Beispiel 8 beschrieben, behandelt, um die Titelverbindung als einen blassgelben Feststoff (412 mg) zu ergeben, Schmp. 192°. δH (d^6 DMSO) 10,66 (1H, bs), 8,97 (1H, s), 7,99-7,92 (1H, m), 7,90 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,76 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,53-7,38 (2H, m) und 1,41 (6H, s).

BEISPIEL 19

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(3-chlor-4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin

[0133] Aus 3-Chlor-4-fluorphenylguanidiniumnitrat (1,05 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-2-cyano-3-dimethylaminopropenon (1,5 g, 4,2 mmol) und pulverisiertem Natriumhydroxid (176 mg, 4,3 mmol), um 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[3-chlor-4-fluorphenyl]pyrimidin-2-amin als einen gelben Feststoff (895 mg) nach einer Säulenchromatographie (Silikat, 2 % MeOH in Dichlormethan) zu ergeben. Diese Verbindung wurde mit TFA-Säure in CH_2Cl_2 , wie für Beispiel 8 beschrieben, behandelt, um die Titelverbindung als einen blassgelben Feststoff (501 mg) zu ergeben, Schmp. 237°. δH (d^6 DMSO) 10,60 (1H, bs), 8,97 (1H, s), 8,07 (1H, d, J 6,8, 2,5 Hz), 7,91 (2H, dapp, J 8,5 Hz), 7,75 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,73-7,69 (1H, m), 7,41 (1H, tapp, J 9,1 Hz) und 1,41 (6H, s).

BEISPIEL 20

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin

[0134] Aus 4-Fluorphenylguanidiniumnitrat (0,91 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-2-cyano-3-dimethylaminopropenon (1,5 g, 4,2 mmol) und pulverisiertem Natriumhydroxid (176 mg, 4,3 mmol), um 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-fluorphenyl]pyrimidin-2-amin als einen gelben Feststoff (1,28 g) nach einer Säulenchromatographie (Silikat, 2 % MeOH in Dichlormethan) zu ergeben. Diese Verbindung wurde mit TFA-Säure in CH_2Cl_2 , wie für Beispiel 8 beschrieben, behandelt, um die Titelverbindung als einen blassgelben Feststoff (607 mg) zu ergeben, Schmp. 228-229°. δH (d^6 DMSO) 10,59 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,00 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,86-7,83 (4H, m), 7,32-7,27 (2H, m) und 1,51 (6H, s).

BEISPIEL 21

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(3-trifluormethylphenyl)pyrimidin-2-amin

[0135] Aus 3-Trifluormethylphenylguanidiniumnitrat (1,12 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-2-cyano-3-dimethylaminopropenon (1,5 g, 4,2 mmol) und pulverisiertem Natriumhydroxid (176 mg, 4,3 mmol), um 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[3-trifluormethyl]pyrimidin-2-amin als einen gelben Feststoff (1,32 g) nach einer Säulenchromatographie (Silikat, 2 % MeOH in Dichlormethan) zu ergeben. Diese Verbindung wurde mit TFA-Säure in CH_2Cl_2 , wie für Beispiel 8 beschrieben, behandelt,

um die Titelverbindung als einen blassgelben Feststoff (607 mg) zu ergeben, Schmp. 192°. δH (d^6 DMSO) 10,70 (1H, bs), 8,93 (1H, s), 7,92 (1H, d, J 8,3 Hz), 7,87 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,68 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,51 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,33 (1H, d, J 7,7 Hz) und 1,34 (6H, s).

BEISPIEL 22

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(3-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin

[0136] Aus 3-Fluorphenylguanidiniumnitrat (0,91 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-2-cyano-3-dimethylaminopropenon (1,5 g, 4,2 mmol) und pulverisiertem Natriumhydroxid (176 mg, 4,3 mmol), um 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[3-fluorphenyl]pyrimidin-2-amin als einen gelben Feststoff (381 mg) nach einer Säulenchromatographie (Silikat, 2 % MeOH in Dichlormethan) zu ergeben. Diese Verbindung wurde mit TFA-Säure in CH_2Cl_2 , wie für Beispiel 8 beschrieben, behandelt, um die Titelverbindung als einen blassgelben Feststoff (161 mg) zu ergeben, Schmp. 209°. δH (d^6 DMSO) 10,66 (1H, s), 8,98 (1H, s), 7,92 (2H, dapp, J 8,5 Hz), 7,76 (2H, dapp, J 8,5 Hz), 7,74 (1H, m), 7,56-7,54 (1H, m), 7,40-7,34 (1H, m), 6,91-6,86 (1H, m), 2,48 (2H, bs) und 1,41 (6H, s).

BEISPIEL 23

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(phenyl)pyrimidin-2-amin

[0137] Aus Phenylguanidiniumnitrat (0,45 g, 2,8 mmol), 1-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-2-cyano-3-dimethylaminopropenon (1,0 g, 2,8 mmol) und pulverisiertem Natriumhydroxid (112 mg, 2,8 mmol), um 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[phenyl]pyrimidin-2-amin als einen gelben Feststoff (820 mg) nach einer Säulenchromatographie (Silikat, 2 % MeOH in Dichlormethan) zu ergeben. Diese Verbindung wurde mit TFA-Säure in CH_2Cl_2 , wie für Beispiel 8 beschrieben, behandelt, um die Titelverbindung als einen blassgelben Feststoff (589 mg) zu ergeben, Schmp. 303-304°. δH (d^6 DMSO) 8,72 (1H, s), 8,09 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,69-7,58 (5H, m), 7,43-7,38 (2H, m), 7,15 (1H, t, J 7,7 Hz), 2,32 (2H, bs) und 1,68 (6H, s).

BEISPIEL 24

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-{4[2-piperidin-1-ylethyl]phenyl}pyrimidin-2-amin

[0138] 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-piperidin-1-ylethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin (380 mg) wurde in 50 Vol.-%

CH₂Cl₂-TFA (5 ml) bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, und der sich ergebende Rest wurde wieder in CH₂Cl₂ gelöst, mit gesättigtem wässrigem NaHCO₃ gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft, um die Titelverbindung (240 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 150°. δ H (CDCl₃) 8,70 (1H, s), 8,01 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,73 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,55 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,22 (2H, d, J 8,0 Hz), 2,84 (2H, m), 2,63 (2H, m), 2,52 (4H, m) und 1,51 (6H, s).

[0139] Das Pyrimidin, das in dem oben genannten Verfahren verwendet wurde, wurde durch Rühren von 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin (500 mg, 0,8 mmol) mit Piperidin (400 ml, 4 mmol) in DMF (5 ml) bei 70° für 4 h hergestellt. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter reduziertem Druck entfernt, und der sich ergebende Rest wurde wieder in CH₂Cl₂ gelöst, mit gesättigtem wässrigem NaHCO₃, gesättigter Lauge gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter reduziertem Druck konzentriert. Der sich ergebende Rest wurde einer Säulenchromatographie unterzogen (Silikat, 7 % MeOH in Dichlormethan), um das gewünschte Material (392 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 142°. δ H (CDCl₃) 8,67 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,58-7,55 (4H, m), 7,22 (2H, d, J 8,5 Hz), 5,00 (1H, s), 2,88-2,82 (2H, m), 2,63-2,52 (6H, m), 1,66 (12H, s) und 1,48-1,39 (9H, m).

[0140] Das Tosylat, das in dem oben genannten Verfahren verwendet wurde, wurde durch Rühren von 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin (4,02 mg, 8,5 mmol), 4-Toluolsulfonylchlorid (2,43 g, 12,7 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (150 mg) in Dichlormethan (70 ml) bei Umgebungstemperatur für 12 h hergestellt. Die Reaktion wurde mit Dichlormethan (70 ml) verdünnt und mit 2 M Salzsäure (150 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit 2 M Salzsäure, Lauge und Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter reduziertem Druck konzentriert. Der sich ergebende Rest wurde einer Säulenchromatographie unterzogen (Silikat, 40 % Ethylacetat-Hexan), um das gewünschte Material (3,6 g) als einen gelben Feststoff zu ergeben, 134°. δ H (CDCl₃) 8,68 (1H, s), 8,05 (2H, m), 7,72 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,57 (4H, t, J 8,5 Hz), 7,29 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,15 (2H, d, J 8,5 Hz), 5,00 (1H, s), 4,22 (2H, t, J 7,1 Hz), 2,96 (2H, t, J 7,1 Hz), 2,42 (3H, s), 1,67 (6H, bs) und 1,56 (9H).

[0141] Das Pyrimidin, das in dem oben genannten Verfahren verwendet wurde, wurde aus 4-(2-Hydroxyethyl)phenylguanidiniumnitrat (3,73 g, 15,4 mmol), 1-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-2-cyano-3-dimethylaminopropenon (5,0 g, 14,0

mmol) und pulverisiertem Natriumhydroxid (672 mg, 16,8 mmol) hergestellt, um das gewünschte Produkt (7,7 g), als einen blassgelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 114°.

[0142] Die folgenden Verbindungen der Beispiele 25-41 und ihre jeweiligen Zwischenprodukte wurden in einer analogen Art und Weise zu jenen in Beispiel 24 hergestellt, außer wo anders angegeben:

BEISPIEL 25

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-imidazol-1-ylethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin

[0143] Aus 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-imidazol-1-ylethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin (370 mg, 0,71 mmol), um die Titelverbindung (290 mg) als einen blassgelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 184°. δ H (d⁶ DMSO) 10,51 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,02 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,73 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,62 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,41 (1H, s), 7,13 (3H, m), 6,81 (1H, s), 4,22 (2H, t, J 7,0 Hz), 3,0 (2H, t, J 7,0 Hz) und 1,6 (6H, s).

[0144] 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-imidazol-1-ylethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin wurde aus 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin (500 mg, 0,8 mmol) und Imidazol (272 mg, 4,0 mmol) als ein gelber Feststoff (380 mg) hergestellt, Schmp. 124°. δ H (CDCl₃) 8,68 (1H, s), 8,04 (2H, m), 7,66-7,56 (4H, m), 7,32 (1H, s), 7,04 (3H, m), 6,85 (1H, t, J 1,3 Hz), 5,03 (1H, s), 4,18 (2H, t, J 7,0 Hz), 3,05 (2H, t, J 7,0 Hz), 1,66 (6H, bs) und 1,39 (9H, bs).

BEISPIEL 26

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-morpholinoethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin

[0145] Aus 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-morpholinethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin (430 mg), um die Titelverbindung (392 mg) als einen blassgelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 156°. δ H (d⁶ DMSO) 10,40 (1H, s), 8,91 (1H, s), 7,93 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,74 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,64 (2H, d, J 7,8 Hz), 7,19 (2H, d, J 8,5 Hz), 3,56 (4H, m), 3,36 (8H, bm), 2,70 (2H, t, J 7,5 Hz), 2,51-2,46 (2H, m) und 1,49 (6H, s).

[0146] 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-morpholinoethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin wurde aus 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin (500 mg, 0,80 mmol) und Morpholin (350

µl, 4,0 mmol) als ein gelber Feststoff (440 mg) hergestellt, Schmp. 200°. δ H (CDCl₃) 8,66 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,69 (1H, s), 7,58-7,55 (4H, m), 7,21 (2H, d, J 8,5 Hz), 5,04 (1H, s), 3,74 (4H, t, J 4,7 Hz), 2,83-2,78 (2H, m), 2,63-2,57 (2H, m), 2,53 (4H, t, J 4,7 Hz), 1,65 (6H, bs) und 1,38 (9H, bs).

BEISPIEL 27

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-{4-[2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethyl]phenyl}pyrimidin-2-amin

[0147] Aus 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-{4-[2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethyl]phenyl}pyrimidin-2-amin, um die Titelverbindung (310 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 138°. δ H (d⁶ DMSO) 10,51 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,00 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,71 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,62 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,11 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,03 (1H, s), 6,71 (1H, s), 4,12 (2H, t, J 7,0 Hz), 3,33 (bs), 2,91 (2H, t, J 7,0 Hz), 2,40 (2H, t, J 7,0 Hz), 1,62 (6H, s) und 1,11 (3H, t, J 7,0 Hz).

[0148] 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-{4-[2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethyl]phenyl}pyrimidin-2-amin wurde aus 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin (500 mg, 0,80 mmol) und 2-Ethylimidazol (383 mg) hergestellt, um die Titelverbindung (400 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 210°. δ H (CDCl₃) 8,68 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,60-7,56 (5H, bm), 7,05 (2H, d, J 8,4 Hz), 6,94 (1H, d, J 1,3 Hz), 6,76 (1H, d, J 1,3 Hz), 5,00 (1H, s), 4,07 (2H, t, J 7,1 Hz), 3,00 (2H, t, J 7,1 Hz), 2,49 (2H, q, J 7,5 Hz), 1,67 (6H, bs), 1,39-1,23 (9H, bm) und 0,88 (3H, t, J 7,0 Hz).

BEISPIEL 28

4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-4-(2-imidazol-1-ylethoxy)phenylpyrimidin-2-amin

[0149] Aus 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-imidazol-1-ylethoxy)phenyl]pyrimidin-2-amin (857 mg, 1,59 mmol), um die Titelverbindung (566 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 208-209°. δ H (d⁶ DMSO) 10,32 (1H, bs), 8,86 (1H, s), 7,89 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,73 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,67-7,63 (3H, m), 7,23 (1H, s), 6,94-6,88 (3H, m), 4,33 (2H, t, J 5,0 Hz), 4,22 (2H, t, J 5,1 Hz), 2,01 (2H, bs) und 1,40 (6H, s).

[0150] 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-imidazol-1-ylethoxy)phenyl]pyrimidin-2-amin wurde aus 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxy)etho-

xy]phenyl]pyrimidin-2-amin (2,0 g, 3,1 mmol) und Imidazol (1,02 g, 15 mmol) als ein gelber Feststoff (870 mg) hergestellt. δ H (d⁶ DMSO) 10,34 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,90 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,68-7,64 (3H, m), 7,53 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,31 (1H, bs), 7,24 (1H, t, J 1,1 Hz), 6,93 (2H, d, J 9,0 Hz), 6,89 (1H, t, J 1,0 Hz), 4,35 (2H, t, J 5,2 Hz), 4,23 (2H, t, J 5,2 Hz), 1,54 (6H, s) und 1,34 (9H, bs).

[0151] 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-{4-[(2-p-toluolsulfonyloxy)ethoxy]phenyl}pyrimidin-2-amin wurde aus 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyrimidin-2-amin (2,1 g, 4,29 mmol) und 4-Toluolsulfonylchlorid (1,24 g, 6,5 mmol) als ein gelber Feststoff (2,10 g) hergestellt, Schmp. 145-146°.

[0152] 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyrimidin-2-amin wurde aus 1-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-3-dimethylaminopropenon (2,16 g, 8,0 mmol), 4-(2-Hydroxyethoxy)phenylguanidiniumnitrat (2,08 g, 8,0 mmol) und Natriumhydroxid (320 mg, 8,0 mmol) als ein blassgrüner Feststoff (2,28 g) hergestellt, Schmp. 126-127°. δ H (CDCl₃) 8,64 (1H, s), 8,06-8,02 (2H, m), 7,58-7,51 (5H, m), 6,97-6,94 (2H, m), 5,03 (1H, bs), 4,14 (2H, t, J 5,2 Hz), 4,00-3,95 (2H, bm), 2,12 (1H, bs), 1,68 (6H, s) und 1,38 (9H, bs).

[0153] Das Guanidin, das in dem oben genannten Verfahren verwendet wurde, wurde durch Erhitzen einer Lösung aus 4-(2-Hydroxyethoxy)anilin (38,0 g, 0,25 mmol), Cyanamid (17,67 g, 0,421 g) in 25 ml Wasser und konzentrierter HNO₃ (17,8 ml, 0,27 mmol) in Ethanol (350 ml) für 24 h hergestellt. Die Reaktion wurde auf 0° abgekühlt und mit Ether (350 ml) verdünnt. Der sich ergebende Feststoff wurde durch Filtrieren gesammelt und getrocknet, um das gewünschte Material als einen purpurnen Feststoff (42,45 g) zu ergeben. δ H (d⁶ DMSO) 9,34 (1H, s), 7,18 (4H, bs), 7,16-7,12 (2H, m), 7,01-6,96 (2H, m), 4,85 (1H, t, J 5,3 Hz), 3,98 (2H, t, J 5,2 Hz) und 3,70 (2H, t, J 5,0 Hz).

BEISPIEL 29

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[3-(2-morpholinoethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin

[0154] Aus 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[3-(2-morpholinoethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin (400 mg, 0,73 mmol), um die Titelverbindung (250 mg) als einen blassgelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 166-167°. δ H (CDCl₃) 8,69 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,68 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,61 (1H, bs), 7,53-7,48 (2H, m), 7,30 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,00 (1H, d, J 7,5 Hz), 3,76-3,73 (4H, m), 2,87-2,81 (2H, m), 2,67-2,61 (2H, m), 2,55-2,52

(4H, m), 1,83 (2H, bs) und 1,54 (6H, s).

[0155] 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[3-(2-morpholinoethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin wurde aus 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[3-(2-p-toluolsulfonyloxyethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin (500 mg, 0,84 mmol) und Morpholin (293 µl, 3,36 mmol) als ein gelber Feststoff (413 mg) hergestellt. δ H (CDCl₃) 8,68 (1H, s), 8,06 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,58-7,51 (5H, m), 7,30 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,00 (1H, d, J 7,7 Hz), 5,04 (1H, bs), 3,76-3,73 (4H, m), 2,86-2,81 (2H, m), 2,66-2,61 (2H, m), 2,55-2,52 (4H, m), 1,65 (6H, s) und 1,39 (9H, bs).

[0156] 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[3-(2-p-toluolsulfonyloxyethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin wurde aus 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[3-(2-hydroxyethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin (880 mg) und 4-Toluolsulfonylchlorid (572 mg, 3,0 mmol) als ein gelber Feststoff (945 mg) hergestellt. δ H (CDCl₃) 8,68 (1H, s), 8,06 (2H, d, J 7,9 Hz), 8,06 (2H, d, J 7,9 Hz), 7,60-7,53 (4H, m), 7,43 (1H, bs), 7,29-7,24 (3H, m), 6,90 (1H, d, J 7,0 Hz), 5,04 (1H, bs), 4,26 (2H, t, J 6,8 Hz), 2,98 (2H, t, J 7,0 Hz), 2,39 (3H, s), 1,66 (6H, s) und 1,39 (9H, bs).

[0157] 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[3-(2-hydroxyethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin wurde aus 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[3-(hydroxyethoxy)phenyl]pyrimidin-2-amin (2,0 g, 5,6 mmol), 3-(2-Hydroxyethyl)phenylguanidiniumnitrat (1,6 g, 5,6 mmol) und Natriumhydroxid (336 mg, 8,4 mmol) als ein gelber Feststoff (980 mg) hergestellt, Schmp. 164-164°. δ H (CDCl₃) 8,66 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,71 (1H, bs), 7,59-7,51 (4H, m), 7,32 (1H, t, J 7,9 Hz), 7,01 (1H, d, J 7,7 Hz), 5,06 (1H, bs), 3,89 (2H, t, J 6,5 Hz), 2,89 (2H, t, J 6,5 Hz), 1,65 (6H, s) und 1,39 (9H, bs).

BEISPIEL 30

5-Cyano-4-phenyl-N-[4(2-piperidin-1-ylethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin

[0158] Aus 5-Cyano-4-phenyl-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin (800 mg, 1,70 mmol) und Piperidin (0,84 ml, 8,5 mmol), um die Titelverbindung (367 mg) als einen blaugelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 124-125°. δ H (CDCl₃) 8,69 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 6,8 Hz), 7,60-7,51 (6H, m), 7,22 (2H, d, J 8,4 Hz), 2,87-2,83 (2H, m), 2,61-2,50 (6H, m), 1,66 (4H, bs) und 1,48-1,43 (2H, m).

[0159] 5-Cyano-4-phenyl-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin wurde aus 5-Cyano-4-phenyl-N-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin (3,30 g, 10,43 mmol) und 4-Toluolsulfo-

nylchlorid (2,19 g, 11,47 mmol) als ein blassgelber Feststoff (3,91 g) hergestellt, Schmp. 134-135°. δ H (d⁶ DMSO) 8,69 (1H, s), 8,05 (2H, dd, J 6,0, 2,0 Hz), 7,72 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,61-7,51 (6H, m), 7,29 (2H, d, J 8,1 Hz), 7,14 (2H, d, J 8,5 Hz), 4,21 (2H, t, J 7,0 Hz), 2,95 (2H, t, J 7,0 Hz) und 2,41 (3H, s).

[0160] 5-Cyano-4-phenyl-N-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]pyrimidin-2-amine wurde aus 1-Phenyl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (4,0 g, 20 mmol), 4-(2-Hydroxyethyl)phenylguanidiniumnitrat (4,24 g, 20 mmol) und Natriumhydroxid (800 mg, 20,0 mmol) als ein gelber Feststoff (3,50 g) hergestellt, Schmp. 142-143°. δ H (CDCl₃) 8,68 (1H, s), 8,03 (2H, dd, J 6,0, 2,0 Hz), 7,66 (1H, bs), 7,59-7,51 (5H, m), 7,23 (2H, m), 3,88 (2H, t, J 6,5 Hz), 2,87 (2H, t, J 6,5 Hz) und 1,62 (2H, bs).

BEISPIEL 31

5-Cyano-4-phenyl-N-[4-12-imidazol-1-ylethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin

[0161] Aus 5-Cyano-4-phenyl-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin (800 mg, 1,70 mmol) und Imidazol (578 mg, 8,50 mmol), um die Titelverbindung (378 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 210-211°. δ H (CDCl₃/d⁶ DMSO) 10,28 (1H, bs), 8,74 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,94 (1H, d, J 6,7 Hz), 7,65 (2H, d, J 8,74 Hz), 7,57-7,49 (2H, d, J 6,7 Hz), 7,03 (2H, d, J 8,4 Hz), 6,98 (1H, s), 6,85 (1H, t, J 0,9 Hz), 4,16 (2H, t, J 7,1 Hz) und 2,97 (2H, t, J 7,1 Hz).

BEISPIEL 32

5-Cyano-4-phenyl-N-[4-[2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethyl]phenyl]pyrimidin-2-amin

[0162] Aus 5-Cyano-4-phenyl-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin (800 mg, 1,70 mmol) und 2-Ethylimidazol (817 mg, 8,5 mmol), um die Titelverbindung (480 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 190-192°. δ H (CDCl₃) 8,72 (1H, s), 8,07 (2H, dd, J 5,4, 1,4 Hz), 7,75 (1H, bs), 7,62-7,54 (5H, m), 7,06 (2H, d, J 8,5 Hz), 6,98 (1H, d, J 1,3 Hz), 6,79 (1H, d, J 1,3 Hz), 4,09 (2H, t, J 7,0 Hz), 3,02 (2H, t, J 7,0 Hz), 2,51 (2H, q, J 7,6 Hz) und 1,27 (3H, t, J 7,6 Hz).

BEISPIEL 33

5-Cyano-4-phenyl-N-[4-[2-(1,2,4-triazol-1-ylethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin

[0163] Aus 5-Cyano-4-phenyl-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin (500 mg, 1,12 mmol) und 1,2,4-Triazol, Natriumsalz (122 mg, 1,35 mmol), um die Titelverbindung (188 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 217-218°. δ H

(d⁶ DMSO) 10,48 (1H, s), 8,94 (1H, s), 8,33 (1H, s), 7,96 (3H, m), 7,68-7,59 (5H, m), 7,11 (2H, d, J 8,5 Hz), 4,42 (2H, t, J 7,1 Hz) und 3,08 (2H, t, J 7,1 Hz).

BEISPIEL 34

5-Cyano-4-phenyl-N-[4-(2-imidazol-1-ylethoxy)phenyl]pyrimidin-2-amin

[0164] Aus 5-Cyano-4-phenyl-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethoxy)phenyl]pyrimidin-2-amin (1,54 g, 3,17 mmol) und Imidazol (1,08 g, 15,8 mmol), um die Titelverbindung (790 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 185°. δ H (CDCl₃) 8,67 (1H, s), 8,04 (2H, d, J 8,1 Hz), 7,60 (1H, s), 7,58-7,52 (5H, m), 7,45 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,05 (1H, t, J 1,2 Hz), 6,91 (1H, d, J 2,2 Hz), 6,88 (1H, d, J 2,2 Hz), 4,35 (2H, t, J 5,0 Hz) und 4,23 (2H, t, J 5,0 Hz).

[0165] 5-Cyano-4-phenyl-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethoxy)phenyl]pyrimidin-2-amin wurde aus 5-Cyano-4-phenyl-N-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyrimidin-2-amin (1,42 g, 4,28 mmol) und 4-Toluolsulfonylchlorid (1,23 g, 6,4 mmol) als ein gelber Feststoff hergestellt, Schmp. 147°. δ H (CDCl₃) 8,67 (1H, s), 8,05-8,03 (2H, m), 7,83 (2H, dd, J 6,5, 1,8 Hz), 7,58-7,49 (6H, m), 7,35 (2H, dd, J 8,6, 0,9 Hz), 6,83 (2H, d, J 0,9 Hz), 4,38-4,36 (2H, m), 4,18-4,16 (2H, m) und 2,45 (3H, s).

[0166] 5-Cyano-4-phenyl-N-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyrimidin-2-amin wurde aus 1-Phenyl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (1,41 g, 7,0 mmol), 4-(2-Hydroxyethoxy)phenylguanidiniumnitrat (2,0 g, 7,7 mmol) und Natriumhydroxid (340 mg, 8,4 mmol) hergestellt, um einen gelben Feststoff (1,54 g) zu ergeben, Schmp. 151°. δ H (CDCl₃) 8,67 (1H, s), 8,04 (2H, d, J 7,7 Hz), 7,58-7,52 (5H, m), 7,45 (1H, s), 6,95 (2H, dd, J 6,7, 2,3 Hz), 4,12-4,09 (2H, m), 4,00-3,97 (2H, m) und 2,05-2,01 (1H, m).

BEISPIEL 35

5-Cyano-N-[4-[2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethoxy]phenyl]-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin

[0167] Aus 5-Cyano-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethoxy)phenyl]-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin (1,5 g, 3,0 mmol) und 2-Ethylimidazol (1,46 g, 15,2 mmol), um die Titelverbindung (0,94 g) als einen blassgelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 205°. δ H (CDCl₃) 8,59 (1H, s), 8,41 (1H, d, J 4,0 Hz), 7,63 (1H, d, J 5,0 Hz), 7,53 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,22 (1H, m), 6,97 (2H, d, J 6,5 Hz), 6,88 (2H, d, J 9,0 Hz), 4,24 (4H, dd, J 6,8, 4,3 Hz), 2,78 (2H, q, J 7,8 Hz) und 1,39 (3H, t, J 7,5 Hz).

[0168] 5-Cyano-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethoxy)phenyl]-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin wurde aus 5-Cyano-N-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-4-thien-2-yl-

pyrimidin-2-amin (8,02 g, 23,7 mmol) und 4-Toluolsulfonylchlorid (9,0 g, 47,4 mmol) hergestellt, um einen gelben Feststoff (4,97 g) zu ergeben, Schmp. 160°. δ H (d⁶ DMSO) 10,32 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,26 (1H, d, J 3,9 Hz), 7,99 (1H, d, J 5,0 Hz), 7,80 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,64 (2H, m), 7,47 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,33 (1H, t, J 4,5 Hz), 6,85 (2H, d, J 9,0 Hz), 4,33 (2H, t, J 4,0 Hz), 4,15 (2H, m) und 2,41 (3H, s).

BEISPIEL 36

5-Cyano-N-[4-{2-(2-methylimidazol-1-ylethoxy)}phenyl]-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin

[0169] Aus 5-Cyano-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethoxy)phenyl]-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin (2,0 g, 4,07 mmol) und 2-Methylimidazol (1,67 g, 5 mmol), um die Titelverbindung (0,87 g) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 190°. δ H (d⁶ DMSO) 10,30 (1H, bs), 8,83 (1H, s), 8,25 (1H, d, J 3,8 Hz), 7,97 (1H, d, J 5,0 Hz), 7,65 (1H, bs), 7,32 (1H, t, J 4,0 Hz), 7,10 (1H, s), 6,93 (2H, d, J 8,7 Hz), 6,72 (1H, s), 4,23 (4H, m) und 2,32 (3H, s).

BEISPIEL 37

5-Cyano-N-[4-(2-imidazol-1-ylethoxy)phenyl]-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin

[0170] Aus 5-Cyano-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethoxy)phenyl]-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin (2,45 g, 5,0 mmol) und Imidazol (1,7 g, 25 mmol), um die Titelverbindung (1,0 g) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 199/200°. δ H (d⁶ DMSO) 9,90 (1H, bm), 8,76 (1H, d, J 1,0 Hz), 8,26 (1H, m), 7,92 (1H, dd, J 5,0, 1,1 Hz), 7,65 (3H, m), 7,31 (1H, dd, J 5,0, 3,8 Hz), 7,20 (1H, t, J 1,2 Hz), 6,94 (3H, m), 4,36 (2H, m) und 4,30 (2H, m).

BEISPIEL 38

5-Cyano-N-[4-(2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy)phenyl]-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin

[0171] Aus 5-Cyano-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethoxy)phenyl]-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin (1,29 g, 3,6 mmol) und 1,2,4-Triazol, Natriumsalz (990 mg, 10,9 mmol), um die Titelverbindung (500 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 180-182°. δ H (d⁶ DMSO) 8,84 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,24 (1H, d, J 4,0 Hz), 7,98-7,99 (2H, m), 7,63 (2H, bs), 7,32 (1H, dd, J 4,0 Hz), 6,92 (2H, d, J 8,8 Hz), 4,57 (2H, t, J 5,1 Hz) und 4,34 (2H, t, J 5,1 Hz).

BEISPIEL 39

5-Cyano-N-[4-(2-(1,3,4-triazol-1-yl)ethoxy)phenyl]-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin

[0172] Aus den gleichen Reaktionspartnern wie in

Beispiel 38 und als ein Nebenprodukt hergestellt, wurde die Titelverbindung (100 mg) als ein gelber Feststoff erhalten, Schmp. 228°. δ H (d⁶ DMSO) 8,84 (1H, s), 8,56 (2H, s), 8,25 (1H, d, J 3,9 Hz), 7,98 (1H, d, J 4,9 Hz), 7,65 (2H, bs), 7,33 (1H, t, J 4,5 Hz), 6,95 (2H, d, J 8,9 Hz), 4,44 (2H, t, J 5,0 Hz) und 4,26 (2H, t, J 5,0 Hz).

BEISPIEL 40

5-Cyano-N-[4-[2-(1H-imidazol-2-ylamino)ethoxy]phenyl]-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin

[0173] Aus 5-Cyano-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethoxy)phenyl]-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin (500 mg, 0,78 mmol) und 2-Aminoimidazolsulfat (500 mg, 3,78 mmol) und Kaliumcarbonat (522 mg, 3,78 mmol), um die Titelverbindung (170 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 140°. δ H 8,84 (1H, s), 8,25 (1H, d, J 4,0 Hz), 7,98 (1H, d, J 5,0 Hz), 7,76-7,60 (2H, m), 7,35-7,32 (1H, m), 6,93 (2H, d, J 8,7 Hz), 6,64 (1H, s), 6,36 (1H, s), 5,34 (1H, m) und 4,08 (4H, m).

BEISPIEL 41

5-Cyano-N-[4-(2-imidazol-1-ylethylphenyl)-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin

[0174] Aus 5-Cyano-[4-thien-2-yl-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin (550 mg, 1,15 mmol) und Imidazol (393 mg, 5,77 mmol), um die Titelverbindung (300 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 187°. δ H (CDCl₃) 8,62 (1H, s), 8,43 (1H, dd, J 3,2, 1,0 Hz), 7,65 (1H, dd, J 5,9, 0 Hz), 7,59 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,51 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,24 (1H, dd, J 4,0, 1,0 Hz), 7,10-7,05 (3H, m), 6,85 (1H, s), 4,19 (2H, t, J 7,0 Hz) und 3,06 (2H, t, J 7,0 Hz).

[0175] 5-Cyano-4-thien-2-yl-N-[4-(2-p-toluolsulfonyloxyethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin wurde aus 5-Cyano-N-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin (1,39 g, 4,30 mmol) und 4-Toluolsulfonylchlorid (1,23 g, 6,5 mmol) als ein gelber Feststoff (1,15 g) hergestellt, Schmp. 190°. δ H (CDCl₃) 8,62 (1H, s), 8,43 (1H, dd, J 3,1, 1,0 Hz), 7,66-7,61 (3H, m), 7,45 (1H, s), 7,28-7,22 (3H, m), 3,73 (2H, t, J 7,3 Hz) und 3,09 (2H, t, J 7,3 Hz).

[0176] 5-Cyano-N-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin wurde aus 1-Thien-2-yl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (2,17 g, 10,5 mmol), 4-(2-Hydroxyethyl)phenylguanidiniumnitrat (2,8 g, 11,6 mmol) und pulverisiertem Natriumhydroxid (505 mg) als ein gelber Feststoff hergestellt, Schmp. 178°. δ H (d⁶ DMSO) 10,36 (1H, s), 8,86 (1H, s), 8,26 (1H, m), 8,00 (1H, d, J 4,1 Hz), 7,64 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J 4,0, 1,0 Hz), 7,20 (2H, d, J 8,4 Hz), 4,60 (1H, t, J 5,2 Hz), 3,58 (2H, t, J 7,0 Hz) und 2,69

(2H, t, J 7,0 Hz).

[0177] Die Verbindungen der folgenden Beispiele 42-71 wurden in einer ähnlichen Art und Weise zu der Verbindung aus Beispiel 1 hergestellt:

BEISPIEL 42

5-Cyano-N-[4-(imidazol-1-yl)phenyl]-4-phenylpyrimidin-2-amin

[0178] Aus 1-Phenyl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (1,5 g, 7,49 mmol), 4-Imidazol-1-ylphenylguanidiniumnitrat (2,45 g, 7,40 mmol) und Natriumhydroxid (600 mg, 15 mmol), um die Titelverbindung (1,40 g) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 278-280°. δ H 10,69 (1H, bs), 9,00 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,98-7,91 (4H, m), 7,70-7,60 (6H, m) und 7,10 (1H, s).

BEISPIEL 43

5-Cyano-N-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-4-phenylpyrimidin-2-amin

[0179] Aus 1-Phenyl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (250 mg, 1,25 mmol), 4-(2-Dimethylaminoethoxy)phenylguanidiniumnitrat (523 mg, 1,25 mmol) und Natriumhydroxid (108 mg, 2,7 mmol), um die Titelverbindung (230 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 152-153°. δ H (d⁶ DMSO) 10,37 (1H, s), 8,40 (1H, s), 7,94 (2H, m), 7,62 (5H, m), 6,94 (2H, dt, J 9,0, 2,0 Hz), 4,02 (2H, t, J 5,8 Hz), 2,61 (2H, t, J 5,8 Hz) und 2,21 (6H, s).

BEISPIEL 44

5-Cyano-N-[3,5-dimethyl-4-(2-morpholinoethoxy)phenyl]-4-phenylpyrimidin-2-amin

[0180] Aus 1-Phenyl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (250 mg, 1,25 mmol), 3,5-Dimethyl-4-(2-morpholinoethoxy)phenylguanidiniumnitrat (523 mg, 1,25 mmol) und Natriumhydroxid (108 mg, 2,7 mmol), um die Titelverbindung (317 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 160-162°. δ H (d⁶ DMSO) 10,32 (1H, s), 8,92 (1H, s), 7,96 (2H, m), 7,64-7,59 (3H, m), 7,42 (2H, bs), 3,83 (2H, t, J 5,7 Hz), 3,59 (4H, t, J 4,6 Hz), 2,68 (2H, t, J 5,7 Hz), 2,50 (4H, m) und 2,23 (6H, s).

BEISPIEL 45

5-Cyano-N-[3,5-dimethoxyphenyl]-4-phenylpyrimidin-2-amin

[0181] Aus 1-Phenyl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (250 mg, 1,25 mmol), 3,5-Dimethoxyphenylguanidiniumnitrat (321 mg, 1,4 mmol) und Natriumhydroxid (56 mg, 1,4 mmol), um die Titelverbin-

ung (280 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 206-207°. δ H (d⁶ DMSO) 10,47 (1H, s), 8,98 (1H, s), 7,99 (2H, m), 7,63 (3H, m), 7,13 (2H, bs), 6,25 (1H, t, J 2,2 Hz) und 3,78 (3H, s).

BEISPIEL 46

5-Cyano-N-[3,4-dimethoxyphenyl]-4-phenylpyrimidin-2-amin

[0182] Aus 1-Phenyl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (250 mg, 1,25 mmol), 3,4-Dimethoxyphenylguanidiniumnitrat (348 mg, 1,25 mmol) und Natriumhydroxid (56 mg), um die Titelverbindung (107 mg) als einen orangenen Feststoff zu ergeben, Schmp. 155-157°. δ H (d⁶ DMSO) 9,78 (1H, bs), 8,80 (1H, s), 8,00 (2H, m), 7,63-7,51 (3H, m), 7,25 (1H, dd, J 8,7, 2,5 mmol), 6,94 (1H, d, J 8,7 mmol), 3,79 (3H, s) und 3,78 (3H, s).

BEISPIEL 47

5-Cyano-4-phenyl-N-[phenyl]pyrimidin-2-amin

[0183] Aus 1-Phenyl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (1,0 g, 5,0 mmol), Phenylguanidiniumnitrat (830 mg, 2,5 mmol) und Natriumhydroxid (200 mg, 5,0 mmol), um die Titelverbindung (660 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 160-161°. δ H (CDCl₃) 8,71 (1H, s), 8,08-8,05 (2H, m), 7,66-7,51 (6H, m), 7,42-7,36 (2H, m) und 7,19-7,13 (1H, m).

BEISPIEL 48

5-Cyano-4-indol-3-yl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin

[0184] Aus 1-Indol-3-yl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (1,0 g, 4,18 mmol), 3,4,5-Trimethoxyphenylguanidiniumnitrat (1,20 g, 4,18 mmol) und Natriumhydroxid (167 mg, 4,18 mmol), um die Titelverbindung (475 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 200-201°. δ H (d⁶ DMSO) 12,04 (1H, bs), 10,04 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,50 (1H, bs), 7,52 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,24 (2H, t, J 7,4 Hz), 7,12 (2H, bs), 3,70 (6H, s) und 3,66 (3H, s).

[0185] 1-Indol-3-yl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on wurde aus 3-(Cyanoacetyl)indol (4,0 g, mmol) und Dimethylformamididimethylacetal (4,1 ml, 23,9 mmol) als ein gelber Feststoff (2,4 g) hergestellt, Schmp. 187-188°. δ H (d⁶ DMSO) 11,73 (1H, bs), 8,26 (1H, s), 8,12 (1H, dd, J 6,8, 1,3 Hz), 7,98 (1H, s), 7,47-7,44 (1H, m), 7,20-7,09 (2H, m), 3,35 (3H, s) und 3,26 (3H, s).

[0186] 3-(Cyanoacetyl)indol wurde durch Suspensionen von Indol (11,71 g, 0,10 mmol) und Kaliumcyanoacetat (24,6 g, 0,2 mmol) in Acetonitril (300 ml) hergestellt und zu diesem wurde Methansulfonylchlorid

(7,7 ml, 0,1 mmol) hinzugefügt. Das sich ergebende Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur für 1 h gerührt und anschließend wurde Natriumcarbonat (10 g in 50 ml Wasser) hinzugefügt. Nach 5 min wurde die organische Phase abgetrennt, getrocknet (Na₂SO₄) und unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rest wurde aus Ethanol (100 ml) rekristallisiert, um das gewünschte Material als einen orangenen Feststoff (4,31 g) zu ergeben, Schmp. 226-227°. δ H (d⁶ DMSO) 12,20 (1H, bs), 8,38 (1H, d, J 2,8 Hz), 8,14-8,10 (1H, m), 7,53-7,50 (1H, m), 7,25-7,21 (2H, m) und 4,49 (2H, s).

BEISPIEL 49

5-Cyano-4-indol-3-yl-N-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]pyrimidin-2-amin

[0187] Aus 1-Indol-3-yl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (289 mg, 1,2 mmol), 4-(1,2,4-triazol-1-yl)phenylguanidiniumnitrat (320 mg, 1,2 mmol) und Natriumhydroxid (48 mg, mmol), um die Titelverbindung (270 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 329-330°. δ H (d⁶ DMSO) 12,00 (1H, bs), 10,39 (1H, bs), 9,26 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,55 (2H, bm), 8,28-8,21 (1H, m), 7,96 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,86 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,56-7,52 (1H, m), 7,28-7,15 (2H, m) und 3,30 (1H, bs).

BEISPIEL 50

5-Cyano-4-thiazol-2-yl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin

[0188] Aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-thiazol-2-ylpropen-1-on (300 mg, 13,8 mmol), 3,4,5-Trimethoxyphenylguanidiniumnitrat (436 mg, 15,2 mmol) und Natriumhydroxid (61 mg, 15,2 mmol), um die Titelverbindung (324 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 223°. δ H (d⁶ DMSO) 10,52 (1H, bs), 9,03 (1H, s), 8,28 (1H, d, J 3,0 Hz), 8,22 (1H, d, J 3,0 Hz), 7,23 (2H, s), 3,88 (6H, s) und 3,72 (3H, s).

[0189] 2-Cyano-3-dimethylamino-1-thiazol-2-ylpropen-1-one wurde aus 2-Cyanoacetylthiazol (400 mg, 2,94 mmol) und Dimethylformamididimethylacetal (1,5 ml) als ein gelber Feststoff hergestellt, Schmp. 126°. δ H (CDCl₃) 8,89 (1H, s), 7,96 (1H, d, J 3,3 Hz), 7,60 (1H, d, J 3,1 Hz), 3,54 (3H, s) und 3,35 (3H, s).

[0190] 2-Cyanoacetylthiazol wurde durch Erhitzen einer Lösung aus 2-Ethoxycarbonylthiazol (1,08 g, 6,88 mmol), Acetonitril (360 ml, 7,57 mmol) und Natriumhydrid [60 % Dispersion in Öl] (303 mg, 7,57 mmol) in Benzol (20 ml) und DMF (2 ml) bei 80° für 90 min hergestellt. Beim Abkühlen wurde der sich ergebende Niederschlag durch Filtrieren gesammelt und in Wasser (60 ml) gelöst. Die Lösung wurde in kalte 2 M Salzsäure (100 ml) gegossen, und der sich

ergebende Niederschlag wurde durch Filtrieren gesammelt, um das gewünschte Produkt (200 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 109°. δ H (CDCl_3) 8,06 (1H, d, J 2,9 Hz), 7,82 (1H, d, J 2,9 Hz) und 4,32 (2H, s).

BEISPIEL 51

5-Cyano-4-thiazol-2-yl-N-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]pyrimidin-2-amin

[0191] Aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-thiazol-2-ylpropen-1-on (300 mg, 1,38 mmol), 4-(1,2,4-triazol-1-yl)phenylguanidiniumnitrat (425 mg, 1,38 mmol) und Natriumhydroxid (61 mg, 1,52 mmol), um die Titelverbindung (381 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 331°. δ H (d^6 DMSO) 10,86 (1H, bs), 9,30 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,31-8,25 (3H, m), 8,01 (2H, dapp, J 8,6 Hz) und 7,93 (2H, dapp, J 8,6 Hz).

BEISPIEL 52

5-Cyano-N-[3,4-dimethoxyphenyl]-4-thiazol-2-ylpyrimidin-2-amin

[0192] Aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-thiazol-2-ylpropen-1-on (500 mg, 2,3 mmol), 3,4-Dimethoxyphenylguanidiniumnitrat (585 mg, 2,3 mmol) und Natriumhydroxid (100 mg, 2,3 mmol), um die Titelverbindung (721 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 258°. δ H (d^6 DMSO) 9,98 (1H, bs), 8,66 (1H, s), 7,96 (1H, d, J 3,1 Hz), 7,87 (1H, d, J 3,1 Hz), 7,20 (1H, d, J 1,8 Hz), 6,96-6,93 (1H, m) und 6,67 (1H, d, J 8,4 Hz) und 5,79 (2H, s).

BEISPIEL 53

5-Cyano-4-thiazol-2-yl-N-{4-[2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy]phenyl}pyrimidin-2-amin

[0193] Aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-thiazol-2-ylpropen-1-on (500 mg, 2,3 mmol), 4-[2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy]phenylguanidiniumnitrat (714 mg, 2,3 mmol) und Natriumhydroxid (100 mg, 2,3 mmol), um die Titelverbindung (812 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 224°. δ H (d^6 DMSO) 10,02 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,01 (1H, d, J 3,1 Hz), 7,91 (1H, d, J 3,1 Hz), 7,77 (1H, s), 7,47 (2H, d, J 8,8 Hz), 6,79-6,76 (2H, m), 4,41 (2H, t, J 5,2 Hz) und 4,23 (2H, t, J 5,2 Hz).

BEISPIEL 54

5-Cyano-4-thiazol-2-yl-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]phenyl}pyrimidin-2-amin

[0194] Aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-thiazol-2-ylpropen-1-on (700 mg, 3,2 mmol), 4-[2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]phenylguanidiniumnitrat (1,0 g, 3,2 mmol) und Natriumhydroxid (136 mg, 3,2 mmol), um die Titelverbindung (0,98 g) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 203°. δ H (d^6 DMSO) 10,21 (1H, bs), 8,90 (1H, s), 8,21 (1H, d, J 2,9 Hz), 8,14 (1H, s), 8,11 (1H, d, J 2,9 Hz), 7,73 (1H, s), 7,68-7,66 (2H, m), 6,99-6,95 (2H, m), 4,81 (2H, t, J 5,1 Hz) und 4,47 (2H, t, J 5,1 Hz).

BEISPIEL 55

5-Cyano-4-thiazol-2-yl-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-2-yl)ethoxy]phenyl}pyrimidin-2-amin

[0195] Aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-thiazol-2-ylpropen-1-on (700 mg, 3,2 mmol), 4-[2-(1,2,3-triazol-2-yl)ethoxy]phenylguanidiniumnitrat (1,0 g, 3,2 mmol) und Natriumhydroxid (136 mg, 3,2 mmol), um die Titelverbindung (1,1 g) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 203°. δ H (d^6 DMSO) 10,19 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,19 (1H, d, J 3,1 Hz), 8,09 (1H, d, J 3,1 Hz), 7,76 (2H, s), 7,66-7,62 (2H, m), 6,95-6,91 (2H, m), 4,80-4,78 (2H, m) und 4,52 (2H, t, J 5,5 Hz).

BEISPIEL 56

5-Cyano-N-[4-(2-imidazol-1-ylethoxy)phenyl]-4-thiazol-2-ylpyrimidin-2-amin

[0196] Aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-thiazol-2-ylpropen-1-on (700 mg, 3,2 mmol), 4-(2-Imidazol-1-ylethoxy)phenylguanidiniumnitrat (1,0 g, 3,2 mmol) und Natriumhydroxid (160 mg, 3,8 mmol), um die Titelverbindung (981 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 221°. δ H (d^6 DMSO) 9,93 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,16 (1H, d, J 3,12 Hz), 8,03 (1H, d, J 3,1 Hz), 7,67-7,62 (3H, m), 7,18 (1H, d, J 1,0 Hz), 6,99-6,91 (3H, m) und 4,37-4,29 (4H, m).

BEISPIEL 57

5-Cyano-N-[4-fluorphenyl]-4-thiazol-2-ylpyrimidin-2-amin

[0197] Aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-thiazol-2-ylpropen-1-on (700 mg, 3,2 mmol), 4-Fluorphenylguanidiniumnitrat (700 mg, 3,2 mmol) und Natriumhydroxid (160 mg, 3,2 mmol), um die Titelverbindung (891 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 263°. δ H (d^6 DMSO) 10,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,17 (1H, d, J 3,1 Hz), 8,05 (1H, d, J 3,1 Hz), 7,78-7,75 (2H, m), 7,20-7,15 (2H, m).

BEISPIEL 58

5-Cyano-4-phenyl-N-{4-[2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy]phenyl}pyrimidin-2-amin

[0198] Aus 1-Phenyl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (470 mg, 2,35 mmol), 4-[2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy]phenylguanidiniumnitrat (1,0 g, 3,2 mmol) und Natriumhydroxid (136 mg, 3,2 mmol), um die Titelverbindung (0,98 g) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 203°. δ H (d^6 DMSO) 10,21 (1H, bs), 8,90 (1H, s), 8,21 (1H, d, J 2,9 Hz), 8,14 (1H, s), 8,11 (1H, d, J 2,9 Hz), 7,73 (1H, s), 7,68-7,66 (2H, m), 6,99-6,95 (2H, m), 4,81 (2H, t, J 5,1 Hz) und 4,47 (2H, t, J 5,1 Hz).

zol-1-yl)ethoxy]phenylguanidiniumnitrat (800 mg, 2,6 mmol) und Natriumhydroxid (113 mg, 2,8 mmol), um die Titelverbindung (390 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 105°. δ H (d⁶ DMSO) 10,36 (1H, s), 8,89 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,92 (2H, d, J 7,9 Hz), 7,61-7,58 (5H, m), 6,90 (2H, d, J 9,1 Hz), 4,56 (2H, t, J 5,0 Hz) und 4,32 (2H, t, J 5,0 Hz).

BEISPIEL 59

5-Cyano-4-phenyl-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]phenyl}pyrimidin-2-amin

[0199] Aus 1-Phenyl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (412 mg, 2,05 mmol), 4-[2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]phenylguanidiniumnitrat (700 mg, 2,06 mmol) und Natriumhydroxid (100 mg, 2,5 mmol), um die Titelverbindung (300 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 178°. δ H 10,37 (1H, s), 8,90 (1H, s), 7,92 (2H, d, J 7,9 Hz), 7,73 (1H, s), 7,61-7,58 (5H, m), 6,92 (2H, d, J 9,1 Hz), 4,77 (2H, t, J 5,1 Hz) und 4,38 (2H, t, J 5,1 Hz).

BEISPIEL 60

5-Cyano-4-phenyl-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-2-yl)ethoxy]phenyl}pyrimidin-2-amin

[0200] Aus 1-Phenyl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (470 mg, 2,55 mmol), 4-[2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]phenylguanidiniumnitrat (800 mg, 2,56 mmol) und Natriumhydroxid (113 mg, 2,8 mmol), um die Titelverbindung (430 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 156°. δ H (d⁶ DMSO) 10,30 (1H, s), 8,89 (1H, s), 7,92 (2H, d, J 7,9 Hz), 7,79 (2H, s), 7,61-7,58 (5H, m), 6,89 (2H, d, J 9,1 Hz), 4,78 (2H, t, J 5,1 Hz) und 4,46 (2H, t, J 5,1 Hz).

BEISPIEL 61

5-Cyano-N-[4-hydroxyphenyl]-4-phenylpyrimidin-2-amin

[0201] Aus 1-Phenyl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (1,51 g, 7,55 mmol), 4-Hydroxyphenylguanidiniumnitrat (1,78 g, 8,3 mmol) und Natriumhydroxid (362 mg, 9,06 mg), um die Titelverbindung (1,23 g) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 201°. δ H (d⁶ DMSO) 10,23 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,85 (1H, d, J 1,0 Hz), 7,92 (2H, dd, J 7,0, 1,0 Hz), 7,59 (3H, m), 7,48 (2H, d, J 8,0 Hz) und 6,73 (2H, d, J 8,0 Hz).

BEISPIEL 62

5-Cyano-N-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin

[0202] Aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-pyridin-3-ylpropen-1-on (1,20 g, 5,95 mmol), 4-(2-hydroxyethoxy)phenylguanidiniumnitrat (1,54 g, 5,95

mmol) und Natriumhydroxid (262 mg, 6,34 mmol), um die Titelverbindung (1,28 g) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 209-210°. δ H (d⁶ DMSO) 10,43 (1H, bs), 9,07 (1H, d, J 1,9 Hz), 8,93 (1H, s), 8,77 (1H, dd, J 4,8, 1,6 Hz), 8,31-8,28 (1H, m), 7,65-7,60 (3H, m), 6,92 (2H, d, J 9,0 Hz), 4,82 (1H, t, J 5,6 Hz), 3,96 (2H, t, J 5,0 Hz) und 3,69 (2H, q, J 5,1 Hz).

BEISPIEL 63

5-Cyano-4-pyridin-3-yl-N-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]pyrimidin-2-amin

[0203] Aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-pyridin-3-ylpropen-1-on (516 mg, 2,56 mmol), 4-(1,2,4-triazol-1-yl)phenylguanidiniumnitrat (679 mg, 2,56 mmol) und Natriumhydroxid (113 mg, 2,82 mmol), um die Titelverbindung (425 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 250-251°. δ H 10,79 (1H, bs), 9,20 (1H, s), 9,12 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,81 (1H, bm), 8,35-8,32 (1H, bm), 8,20 (1H, s), 7,93 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,82 (2H, d, J 8,6 Hz) und 7,65 (1H, bs).

BEISPIEL 64

5-Cyano-N-[4-morpholinophenyl]-4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin

[0204] Aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-pyridin-3-ylpropen-1-on (516 mg, 2,56 mmol), 4-Morpholinophenylguanidiniumnitrat (725 mg, 2,56 mmol) und Natriumhydroxid (113 mg, 2,82 mmol), um die Titelverbindung (707 mg) als einen orangenen Feststoff zu ergeben., Schmp. 199-200°. δ H (d⁶ DMSO) 10,39 (1H, bs), 9,07 (1H, d, J 1,8 Hz), 8,91 (1H, s), 8,78 (1H, dd, J 4,9, 1,6 Hz), 8,31-8,28 (1H, m), 7,65-7,56 (3H, m), 6,93 (2H, d, J 9,1 Hz), 3,74-3,70 (4H, m) und 3,07-3,04 (4H, m).

BEISPIEL 65

5-Cyano-N-[4-fluorphenyl]-4-indol-3-ylpyrimidin-2-amin

[0205] Aus 1-Indol-3-yl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (950 mg, 3,97 mmol), 4-Fluorphenylguanidiniumnitrat (858 mg, 3,97 mmol) und Natriumhydroxid (176 mg), um die Titelverbindung (200 mg) als einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben, Schmp. 256-257°. δ H (d⁶ DMSO) 11,83 (1H, bs), 9,91 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,50-8,47 (1H, m), 7,78-7,73 (2H, m), 7,53 (1H, dt, J 7,2, 0,8 Hz) und 7,27-7,13 (4H, m).

BEISPIEL 66

5-Cyano-N-[4-(2-imidazol-1-ylethoxy)phenyl]-4-indol-3-ylpyrimidin-2-amin

[0206] Aus 1-Indol-3-yl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (300 mg, 1,25 mmol), 4-(2-imidazol-1-ylethoxy)phenylguanidiniumnitrat (465 mg, 1,25 mmol) und Natriumhydroxid (100 mg, 2,5 mmol), um die Titelverbindung (150 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 238-239°. δ H (d⁶ DMSO) 12,02 (1H, bs), 10,04 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,33 (1H, bm), 7,68 (1H, s), 7,63-7,55 (3H, m), 7,28-7,23 (2H, m), 7,22-7,05 (2H, bm), 6,98-6,91 (3H, m), 4,52 (2H, t, J 5,0 Hz) und 4,26 (2H, t, J 5,0 Hz).

BEISPIEL 67

5-Cyano-4-pyridin-3-yl-N-{4-[2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy]phenyl}pyrimidin-2-amin

[0207] Aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-pyridin-3-ylpropen-1-on (800 mg, 3,97 mmol), 4-[2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy]phenylguanidiniumnitrat (1,23 g, 3,97 mmol) und Natriumhydroxid (176 mg, 4,4 mmol), um die Titelverbindung (1,0 g) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 180-181°. δ H (d⁶ DMSO) 10,45 (1H, bs), 9,07 (1H, d, J 1,8 Hz), 8,93 (1H, s), 8,77 (1H, dd, J 4,8, 1,5 Hz), 8,55 (1H, s), 8,29 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,97 (1H, s), 7,64-7,60 (3H, m), 6,91 (2H, d, J 9,0 Hz), 4,56 (2H, t, J 5,0 Hz) und 4,32 (2H, t, J 5,0 Hz).

BEISPIEL 68

5-Cyano-4-pyridin-3-yl-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]phenyl}pyrimidin-2-amin

[0208] Aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-pyridin-3-ylpropen-1-on (516 mg, 2,56 mmol), 4-[2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]phenylguanidiniumnitrat (800 mg, 2,56 mmol) und Natriumhydroxid (113 mg, 2,82 mmol), um die Titelverbindung (531 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 177-178°. δ H (d⁶ DMSO) 10,45 (1H, bs), 9,08 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,78 (1H, dd, J 4,8, 1,5 Hz), 8,31-8,28 (1H, m), 8,17 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,65-7,60 (3H, m), 6,92 (2H, d, J 9,0 Hz), 4,77 (2H, t, J 5,0 Hz).

BEISPIEL 69

5-Cyano-4-pyridin-3-yl-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-1-2-yl)ethoxy]phenyl}pyrimidin-2-amin

[0209] Aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-pyridin-3-ylpropen-1-on (800 mg, 3,97 mmol), 4-[2-(1,2,3-triazol-2-yl)ethoxy]phenylguanidiniumnitrat (1,23 g, 3,97 mmol) und Natriumhydroxid (176 mg, 4,4 mmol), um die Titelverbindung (970 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 179-180°.

δ H (d⁶ DMSO) 10,45 (1H, bs), 9,08 (1H, d, J 1,6 Hz), 8,93 (1H, s), 8,78 (1H, dd, J 5,0, 1,6 Hz), 8,32-8,27 (1H, m), 7,79 (2H, s), 7,65-7,59 (3H, m), 6,90 (2H, d, J 9,1 Hz), 4,78 (2H, t, J 5,2 Hz) und 4,46 (2H, t, J 5,1 Hz).

BEISPIEL 70

5-Cyano-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-thien-3-ylpyrimidin-2-amin

[0210] Aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-thien-3-ylpropen-1-on (557 mg, 2,7 mmol), 4-[2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]phenylguanidiniumnitrat (920 mg, 3,0 mmol) und Natriumhydroxid (130 mg, 3,2 mmol), um die Titelverbindung (710 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 177°. δ H (d⁶ DMSO) 10,28 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,18 (1H, d, J 0,8 Hz), 7,78-7,73 (3H, m), 7,61 (2H, d, J 7,6 Hz), 6,91 (2H, d, J 8,9 Hz) und 4,77 (2H, t, J 5,0 Hz).

[0211] 2-Cyano-3-dimethylamino-1-thien-3-ylpropen-1-on wurde aus 3-Cyanoacetylthiophen (7,64 g, 50,56 mmol) und Dimethylformamidmethylacetal (20 ml, 152 mmol) als ein gelber Feststoff (6,6 g) hergestellt, Schmp. 134°. δ H (CDCl₃) 8,27 (1H, dd, J 3,0, 1,3 Hz), 8,00 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J 5,0 Hz), 7,27 (1H, dd, J 5,0, 3,0 Hz), 3,48 (3H, s) und 3,29 (3H, s).

[0212] 3-Cyanoacetylthiophen wurde in einer ähnlichen Art und Weise zu dem analogen Ausgangsmaterial aus Beispiel 8 aus 3-Isoxazol-5-ylthiophen (8,15 g, 53,9 mmol) und einer frisch hergestellten Lösung aus Natriumethoxid [1,24 g, 53,9 mmol Natrium in Ethanol (100 ml)] hergestellt, um das gewünschte Material (7,76 g) als einen orangenen Feststoff zu ergeben. δ H (CDCl₃) 8,16 (1H, dd, J 5,0, 1,3 Hz), 7,55 (1H, dd, J 5,0, 2,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J 5,0, 2,3 Hz) und 3,96 (2H, m).

[0213] 3-Isoxazol-5-ylthiophen wurde in einer ähnlichen Art und Weise zu dem analogen Ausgangsmaterial aus Beispiel 8 aus 3-Dimethylamino-1-thien-3-ylpropen-1-on (10 g, 55,2 mmol) und Hydroxylaminhydrochlorid (4,2 g, 60,7 mmol) hergestellt, um das gewünschte Produkt (8,15 g) als ein farbloses Öl zu ergeben. δ H (CDCl₃) 8,18 (1H, d, J 1,9 Hz), 7,72 (1H, t, J 2,1 Hz), 7,34 (2H, d, J 2,1 Hz) und 6,29 (1H, d, J 1,8 Hz).

[0214] 3-Dimethylamino-1-thien-3-ylpropen-1-on wurde aus 3-Acetylthiophen (15,0 g) und Dimethylformamidmethylacetal (47,5 ml, 357 mmol) als ein gelber Feststoff (14 g) hergestellt, Schmp. 98°. δ H (CDCl₃) 7,90 (1H, dd, J 3,0, 1,0 Hz), 7,76 (1H, d, J 12,4 Hz), 7,53 (1H, dd, J 5,9, 1,0 Hz), 7,28-7,25 (1H, m), 5,57 (1H, d, J 12,4 Hz) und 3,03 (6H, bs).

Beispiel 71

5-Cyano-N-[4-(2-(1,2,4-triazol-1-ylethyl)phenyl)-4-thien-3-ylpyrimidin-2-amin

[0215] Aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-thien-3-ylpropen-1-on (800 mg, 3,9 mmol), 4-[2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethyl]phenylguanidiniumnitrat (1,26 g, 4,3 mmol) und Natriumhydroxid (186 mg, 4,7 mmol), um die Titelverbindung (721 mg) als einen hellorangenen Feststoff zu ergeben, Schmp. 209°. δ H (d⁶ DMSO) 10,37 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,80-7,76 (2H, m), 7,63 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,10 (2H, d, J 8,5 Hz), 4,41 (2H, t, J 7,0 Hz) und 3,07 (2H, t, J 7,0 Hz).

[0216] 4-[2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethyl]phenylguanidiniumnitrat wurde aus 4-[2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethyl]anilin (5,75 g, 30,4 mmol), Cyanamid (2,17 g, 51,7 mmol in Wasser [2 ml]) und konzentrierter HNO₃ (2,2 ml, 33,3 mmol) als ein rosaner Feststoff hergestellt, Schmp. 183°. δ H (d⁶ DMSO) 9,40 (1H, bs), 8,33 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,27-7,19 (4H, m), 7,14-7,11 (2H, m), 4,42 (2H, d, J 7,2 Hz) und 3,11 (2H, t, J 7,2 Hz).

[0217] 4-[2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethyl]anilin wurde aus 4-[2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethyl]nitrobenzol (7,0 g, 32,1 mmol) in einer ähnlichen Art und Weise zu dem analogen Zwischenprodukt aus Beispiel 12 als ein cremefarbener Feststoff (5,8 g) hergestellt, Schmp. 79°. δ H 7,93 (1H, s), 7,73 (1H, s), 6,79 (2H, d, J 8,5 Hz), 6,58 (2H, d, J 8,5 Hz), 4,31 (2H, t, J 7,0 Hz), 3,30 (2H, bs) und 3,03 (2H, t, J 7,0 Hz).

[0218] 4-[2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethyl]nitrobenzol wurde aus 4-[2-p-toluolsulfonyloxyethyl]nitrobenzol (2,77 g, 8,6 mmol) und 1,2,4-Triazol, Natriumsalz (942 mg, 10,3 mmol) als ein rosaner Feststoff (2,0 g) hergestellt, Schmp. 97°. δ H (CDCl₃) 8,12 (2H, d, J 9,0 Hz), 8,00 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,20 (2H, m), 4,44 (2H, t, J 7,0 Hz) und 3,32 (2H, t, J 7,0 Hz).

[0219] 4-[2-p-Toluolsulfonyloxyethyl]nitrobenzol wurde aus 4-Nitrophenethylalkohol (20,0 g, 120 mmol) und 4-Toluolsulfonylchlorid (34,2 g, 180 mmol) als ein gelber Feststoff (3,0 g) hergestellt, Schmp. 133°. δ H (CDCl₃) 8,10 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,66 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,26 (4H, m), 4,29 (2H, t, J 6,0 Hz), 3,07 (2H, t, J 6,0 Hz) und 2,43 (3H, s).

BEISPIEL 72

4-(2-Aminopyridin-5-yl)-5-cyano-N-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin

[0220] Zu einer Suspension aus 5-Cyano-N-(4-fluorphenyl)-4-[2-(4-methoxybenzylamino)pyridin-5-yl]pyrimidin-2-amin (104 mg, 0,24 mmol) in Acetonitril (4 ml), MeOH (2 ml) und Dichlormethan (2 ml) wurde tropfenweise eine Lösung aus Cerammo-

niumnitrat (133 mg, 0,24 mmol) in Wasser (1 ml) hinzugefügt. Nach 0,5 h wurde die Reaktion in gesättigtes NaHCO₃ gegossen und mit CHCl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und unter reduziertem Druck konzentriert, um die Titelverbindung (42 mg) als einen gelbbraunen Feststoff zu ergeben, Schmp. 289°. δ H (d⁶ DMSO) 9,93 (1H, s), 8,76 (1H, d, J 2,3 Hz), 8,74 (1H, s), 8,09 (1H, dd, J 8,8, 2,5 Hz), 7,77-7,73 (2H, bm), 7,18-7,13 (2H, m), 6,85 (1H, s), und 6,63 (1H, d, J 8,8 Hz).

[0221] 5-Cyano-N-(4-fluorphenyl)-4-[2-(4-methoxybenzylamino)pyridin-5-yl]pyrimidin-2-amin wurde in ähnlicher Art und Weise zu der Titelverbindung aus Beispiel 7 aus 4-(2-Chlorpyridin-5-yl)-5-cyano-N-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin (764 mg, 2,3 mmol) und p-Methoxybenzylamin (644 mg, 4,6 mmol) als ein gelber Feststoff (432 mg) hergestellt. δ H (d⁶ DMSO) 10,35 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,77 (1H, d, J 2,3 Hz), 8,04 (1H, dd, J 8,9, 2,3 Hz), 7,84 (1H, t, J 5,6 Hz), 7,77-7,74 (1H, m), 7,28 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,21 (2H, t, J 8,9 Hz), 6,90 (2H, d, J 8,6 Hz), 6,66 (1H, d, J 8,9 Hz), 4,51 (2H, s) und 3,73 (3H, s).

[0222] 4-[2-Chlorpyridin-5-yl]-5-cyano-N-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin wurde aus 1-(2-Chlorpyridin-5-yl)-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (8,0 g, 36 mmol), 4-Fluorphenylguanidiniumnitrat (8,23 g, 37,8 mmol) und Natriumhydroxid (1,49 g, 37,8 mmol) als ein gelber Feststoff (7,23 g) hergestellt. δ H (d⁶ DMSO) 10,66 (1H, bs), 9,00 (1H, s), 8,95 (1H, d, J 2,3 Hz), 8,38 (1H, dd, J 8,4, 2,5 Hz), 7,80 (1H, d, J 8,4 Hz), 7,77-7,74 (2H, m), und 7,24-7,20 (2H, m).

BEISPIEL 73

5-Cyano-4-{2-([2-(diethylamino)ethyl]amino)pyridin-5-yl}-N-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin

[0223] Aus 4-[2-Chlorpyridin-5-yl]-5-cyano-N-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin (600 mg, 1,8 mmol) und N,N-Diethylethylendiamin (430 mg) in einer Art und Weise analog zu der Verbindung aus Beispiel 7, um die Titelverbindung (197 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 166°. δ H (d⁶ DMSO) 9,79 (1H, bs), 8,83 (1H, d, J 2,3 Hz), 8,72 (1H, s), 8,08 (1H, dd, J 8,9, 2,3 Hz), 7,76-7,72 (2H, m), 7,17-7,11 (2H, m), 6,73 (1H, bs), 6,65 (1H, d, J 8,9 Hz), 3,53-3,48 (2H, m), 2,85 (2H, bs), 2,73-2,69 (2H, m), 2,61-2,51 (4H, m), und 1,78-1,70 (4H, m).

BEISPIEL 74

4-[4-(1-Acetamido-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-4-fluorphenylpyrimidin-2-amin

[0224] Zu einer Suspension aus der Verbindung aus Beispiel 20 (100 mg, 0,29 mmol) in CHCl₃ (8 ml) wurde Pyridin (0,1 ml) und Essigsäureanhydrid (0,1 ml) hinzugefügt. Die Reaktion wurde bei Umgebungs-

temperatur für 6 h gerührt. Die Reaktion wurde anschließend mit 2 M HCl und gesättigtem NaHCO₃ gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter reduziertem Druck konzentriert, um die Titelverbindung (103 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 212-216°. δ H 8,69 (1H, s), 8,06 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,63-7,60 (2H, m), 7,56 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,12-7,08 (2H, m), 5,82 (1H, s), 2,03 (3H, s) und 1,74 (6H, s).

BEISPIEL 75

5-Cyano-4-[4-(1-dimethylamino-1-methylethyl)phenyl]-N-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin

[0225] Die Verbindung aus Beispiel 20 (500 mg, 1,44 mmol) wurde unter Rückfluss in Ameisensäure (10 ml) und 37 % wässrigem Formaldehyd (10 ml) für 4 Tage erhitzt. Die Reaktion wurde in 100 ml Dichlormethan verdünnt und unter reduziertem Druck konzentriert. Der sich ergebende Rest wurde in Dichlormethan (100 ml) wieder gelöst und mit 2 M NaOH gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und nochmals unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rest wurde einer Säulenchromatographie (Silikat, 10-15 % MeOH-Dichlormethan) unterzogen, um die Titelverbindung (411 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 179°. δ H (CDCl₃) 8,61 (1H, s), 7,94 (2H, d, J 8,1 Hz), 7,63 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,51-7,48 (2H, s), 7,04-7,01 (2H, m), 2,12 (6H, s) und 1,32 (6H, s).

BEISPIEL 76

5-Cyano-N-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-4-[4-(1-dimethylamino-1-methylethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin

[0226] In einer Art und Weise analog zu der Verbindung aus Beispiel 75, aus der Verbindung aus Beispiel 11 (750 mg, 1,76 mmol), um die Titelverbindung (687 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 235-237°. δ H (d⁶ DMSO) 10,68 (1H, bs), 9,23 (1H, s), 8,99 (1H, d, J 1,9 Hz), 8,21 (1H, s), 7,99-7,96 (4H, m), 7,85 (2H, dd, J 7,1, 1,9 Hz), 7,72 (2H, d, J 8,5 Hz), 2,13 (6H, s) und 1,35 (6H, s).

BEISPIEL 77

5-Cyano-4-[4-(1-methyl-1-pyrrolidin-1-ylethyl)phenyl]-N-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin

[0227] Zu einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 20 (1,0 g, 2,88 mmol) in DMF (20 ml) wurde Kaliumcarbonat (786 mg, 5,7 mmol) und 1,4-Dibrombutan (622 mg, 2,88 mmol) hinzugefügt, und das sich ergebende Gemisch wurde bei 60° für 12 h gerührt. Die Reaktion wurde zwischen Lauge und Ethylacetat getrennt, anschließend wurde die organische Phase getrocknet (MgSO₄) und unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rest wurde einer Säulenchromatographie unterzogen, um die Titelverbindung (591 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 124°.

δ H (d⁶ DMSO) 8,58 (1H, s), 7,94 (2H, dapp, J 8,4 Hz), 7,63 (4H, m), 6,96 (2H, tapp, J 8,7 Hz), 3,23 (4H, s), 2,61 (4H, s) und 1,47 (6H, s).

BEISPIEL 78

5-Cyano-4-[[4-(imidazol-1-yl)methyl]phenyl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin

[0228] Aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-[(4-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]propen-1-on (260 mg, 0,89 mmol), 3,4,5-Trimethoxyphenylguanidiniumnitrat (308 mg, 1,07 mmol) und Natriumhydroxid (46 mg, 1,16 mmol) in einer ähnlichen Art und Weise zu der Verbindung aus Beispiel 1, um die Titelverbindung (80 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 253°. δ H (d⁶ DMSO) 10,07 (1H, bs), 8,86 (1H, s), 7,99 (2H, dt, J 8,4, 1,9 Hz), 7,72 (1H, s), 7,43 (2H, dt, J 8,4, 1,9 Hz), 7,21 (2H, s), 7,17 (1H, t, J 1,2 Hz), 6,94 (1H, t, J 2,1 Hz), 5,31 (2H, s), 3,77 (6H, s) und 3,67 (3H, s).

[0229] 2-Cyano-3-dimethylamino-1-[(4-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]propen-1-on wurde durch das Hinzufügen von 3-Hydroxy-3-(4-(imidazol-1-ylmethyl)phenyl)acrylonitril, Lithiumsalz (2,16 g, 10,0 mmol) zu einer Lösung aus MeOH-Acetylchlorid (15 ml-1 ml), gefolgt von Dimethylformamidmethylacetal (1,3 ml) hergestellt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt, anschließend unter reduziertem Druck konzentriert. Der sich ergebende Rest wurde zwischen Ethylacetat und gesättigtem Na₂CO₃ getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und unter reduziertem Druck konzentriert. Nach Chromatographie (Silikat, 5-8 % MeOH-CH₂Cl₂) des Restes, wurde das gewünschte Material als ein gelbes Öl (260 mg) erhalten. δ H (300 MHz) 7,94 (1H, s), 7,75 (2H, dt, J 8,3, 1,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,16 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,08 (1H, t, J 1,0 Hz), 6,89 (1H, t, J 1,3 Hz), 5,14 (2H, s), 3,46 (3H, s) und 3,28 (3H, s).

[0230] 3-Hydroxy-3-(4-(imidazol-1-ylmethyl)phenyl)acrylnitril, Lithiumsalz wurde wie folgt hergestellt: Acetonitril (1,04 ml, 20,0 mmol) wurde zu einer Lösung aus Lithiumbistrimethylamid (20 ml, 1,0 M in THF, 20,0 mmol) bei -78° unter einer Stickstoffatmosphäre hinzugefügt, und das sich ergebende Gemisch wurde für 20 min gerührt. Eine Lösung aus Methyl-4-(imidazol-1-ylmethyl)benzoat (2,16 g, 10 mmol) in THF wurde tropfenweise hinzugefügt, und der Reaktionstemperatur wurde anschließend erlaubt, sich über einen Zeitraum von 3 h auf Raumtemperatur zu erwärmen. Die Reaktion wurde mit Diethylether (30 ml) verdünnt und der sich ergebende Feststoff wurde unter weiterem Waschen mit Ether (3 × 30 ml) durch Filtrieren gesammelt. Der Feststoff wurde unter Vakuum getrocknet, um das gewünschte Material als einen gelben Feststoff (2,65 g) zu ergeben und wurde ohne Reinigung verwendet. δ H (d⁶

DMSO) 7,72 (1H, s), 7,59 (2H, d, J 8,1 Hz), 7,15 (1H, s), 7,10 (2H, d, J 8,2 Hz), 6,88 (1H, s), 5,13 (2H, s) und 3,93 (1H, s).

BEISPIEL 79

5-Cyano-N-[3-fluorphenyl]-4-[4-(imidazol-1-yl)phenyl]pyrimidin-2-amin

[0231] Aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-(4-imidazol-1-ylphenyl)propen-1-on (480 mg, 1,8 mmol), 3-Fluorphenylguanidiniumnitrat (480 mg, 1,98 mmol) und Natriumhydroxid (87 mg) in einer ähnlichen Art und Weise zu der Verbindung aus Beispiel 1, um die Titelverbindung (412 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 300°. δ H (d^6 DMSO) 10,73 (1H, s), 9,03 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,12 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,96-7,90 (3H, m), 7,80 (1H, d, 1 Hz), 7,55 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,35 (1H, q, J 9,0 Hz), 7,16 (1H, d, J 1,0 Hz) und 6,90 (1H, m).

[0232] 2-Cyano-3-dimethylamino-1-(4-imidazol-1-ylphenyl)propen-1-on wurde in einer Art und Weise ähnlich zu dem analogen Ausgangsmaterial aus Beispiel 79 als ein gelber Feststoff (970 mg) hergestellt, Schmp. 165°. δ H ($CDCl_3$) 8,01 (1H, s), 7,96-7,92 (3H, m), 7,48-7,45 (2H, m), 7,33 (1H, t, J 1,4 Hz), 7,23 (1H, d, J 1,0 Hz), 3,52 (3H, s) und 3,34 (3H, s).

[0233] 3-Hydroxy-3-(4-imidazol-1-ylphenyl)acrylnitril, Natriumsalz wurde aus 5-(4-Imidazol-1-ylphenyl)isoxazol (1,22 g, 5,78 mmol) und Natrium (133 mg, 5,78 mmol) in Ethanol (15 ml) in einer Art und Weise ähnlich zu dem analogen Ausgangsmaterial aus Beispiel 8 als ein beiger Feststoff (1,14 g) hergestellt, Schmp. 286°.

[0234] 5-(4-Imidazol-1-ylphenyl)isoxazol wurde durch Behandeln einer Lösung aus 3-Dimethylamino-1-[(4-imidazol-1-yl)phenyl]propen-1-on (1,64 g, 6,8 mmol) in MeOH mit Hydroxylamin-O-Sulfonsäure (831 mg, 7,35 mmol) bei Umgebungstemperatur für 16 h hergestellt. Eine weitere Menge Hydroxylamin-O-Sulfonsäure (831 mg, 7,35 mmol) wurde hinzugefügt, und das Rühren wurde für 3 h fortgesetzt. Die Reaktion wurde anschließend mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung behandelt, die sich ergebende Lösung wurde durch Filtrieren gesammelt und mit Wasser und Diethylether gewaschen, um das gewünschte Material (1,08 g) als einen rosanen Feststoff zu ergeben, Schmp. 168°. δ H (d^6 DMSO) 8,67 (1H, d, J 1,8 Hz), 3,89 (1H, s), 8,03-7,99 (2H, m), 7,86-7,84 (3H, m), 7,14 (1H, s) und 7,10 (1H, d, J 1,9 Hz).

BEISPIEL 80

N-[3-(5-Cyano-4-thiophen-2-ylpyrimidin-2-ylamino)phenyl]-4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzamid

[0235] Eine Lösung aus N-3-Aminophenyl-5-cyano-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin (300 mg, 1,0 mmol) und 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)methylbenzoesäure, Lithiumsalz (300 mg, 1,0 mmol) in DMF (10 ml) wurde mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid (307 mg, 1,6 mmol), 1-Nydroxybenzotriazol (216 mg, 1,6 mmol) und N-Methylmorpholin (350 ml, 3,2 μ mol) behandelt, und das sich ergebende Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur für 48 h gerührt. Die Reaktion wurde anschließend unter reduziertem Druck konzentriert, und der sich ergebende Rest wurde zwischen Ethylacetat und gesättigter Lauge getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$), unter reduziertem Druck konzentriert, und der sich ergebende Rest wurde aus Ethylacetat-Ether-MeOH (4:4:1) rekrystallisiert, um die Titelverbindung (312 mg) als einen farblosen Feststoff zu ergeben, Schmp. 208-209°. δ H (d^6 DMSO) 10,48 (1H, bs), 10,23 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,28 (1H, d, J 3,5 Hz), 8,13 (1H, m), 7,98 (1H, d, J 4,8 Hz), 7,90 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,60 (1H, bs), 7,43 (3H, d, J 8,2 Hz), 7,36-7,30 (2H, s), 3,52 (2H, s), 2,37 (8H, bs) und 2,15 (3H, s).

[0236] N-3-Aminophenyl-5-cyano-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin wurde durch Erhitzen einer Lösung aus 5-Cyano-N-3-nitrophenyl-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin (2,77 g, 8,57 mmol) und Zinn(II)chlorid-dihydrat (7,73 g, 34,05 mmol) in Ethanol (160 ml) unter Rückfluss für 18 h hergestellt. Beim Abkühlen wurde die Reaktion unter reduziertem Druck konzentriert und zwischen CH_2Cl_2 und 2 M NaOH getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$) und verdampft, um das gewünschte Material (320 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 221-222°. δ H (d^6 DMSO) 10,16 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,24 (1H, d, J 3,9 Hz), 7,97 (1H, d, J 5,1 Hz), 7,32 (1H, dd, J 5,0, 4,0 Hz), 6,97 (3H, bm), 6,31 (1H, m) und 5,04 (2H, bs).

[0237] 5-Cyano-N-3-nitrophenyl-4-thien-2-ylpyrimidin-2-amin wurde aus 2-Cyano-3-dimethylamino-1-thien-2-ylpropen-1-on (3,20 g, 15,51 mmol), 3-Nitrophenylguanidiniumnitrat (3,74 g, 15,53 mmol) und Natriumhydroxid (652 mg, 7,82 mmol) hergestellt, um das gewünschte Material (841 mg) als einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben, Schmp. 275-277°. δ H (d^6 DMSO) 10,87 (1H, bs), 8,98 (1H, s), 8,90 (1H, bs), 8,31-8,29 (1H, m), 8,09-8,05 (2H, m), 7,91 (1H, dd, J 7,7, 2,0 Hz), 7,64 (1H, t, J 8,1 Hz) und 7,37-7,35 (1H, m).

[0238] 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)methylbenzoesäure, Lithiumsalz wurde durch Einrühren von Methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)methylbenzoat (845

mg, 3,41 mmol) und Lithiumhydroxidmonohydrat (300 mg, 7,15 mmol) in THF-H₂O [50 Vol.-%] (14 ml) bei Raumtemperatur für 16 h hergestellt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, um das gewünschte Material (799 mg) als einen weißen Feststoff zu ergeben, Schmp. 230°. δ H (d⁶ DMSO) 7,80 (2H, d, J 8,1 Hz), 7,16 (2H, d, J 8,1 Hz), 3,41 (2H, s), 2,30 (8H, bs) und 2,12 (3H, s).

[0239] Methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)methylbenzoat wurde durch Erhitzen von Methyl(4-brommethyl)benzoat (2,3 g, 10,0 mmol) und 1-Methylpiperazin (1,0 g, 10,0 mmol) in DMF (10 ml) für 3 h hergestellt. Die Reaktion wurde unter reduziertem Druck konzentriert, und der Rest wurde unter einem Hochvakuum getrocknet, um das gewünschte Produkt (1,2 g) als einen weißen Feststoff zu ergeben, Schmp. 152°. δ H (d⁶ DMSO) 7,90 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,43 (2H, d, J 8,2 Hz), 3,83 (3H, s), 2,67 (4H, bs), 2,47 (4H, bs) und 2,40 (3H, s).

BEISPIELE 81 bis 104

[0240] Die Verbindungen der Beispiele 81 bis 104 wurden durch eine Lösungsphasen Parallelsynthese hergestellt, die mit einem Quest 210 Personal Synthesizer (Argonaut Technologies, San Carlos, CA, USA) durchgeführt wurde, wobei das folgende Zwischenprodukt verwendet wurde:

2-Chlor-5-cyano-4-phenylpyrimidin

[0241] 5-Cyano-4-phenyl-1(H)-pyrimidin-2-on (0,83 g, 4,21 mmol) wurde in Phosphor(V)-oxidchlorid (20 ml) und DMF (~ 1 ml) bei 115° für 24 h erhitzt. Beim Abkühlen wurde die Reaktion unter reduziertem Druck konzentriert, und der Rest wurde in eine gekühlte gesättigte NaHCO₃-Lösung gegossen. Diese wurde mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und verdampft, um das gewünschte Material (0,79 g) als einen gelben Feststoff zu ergeben, Schmp. 79-81°.

[0242] Das Pyrimidin-2-on wurde durch Behandeln einer Lösung aus 2-Amino-5-cyano-4-phenylpyrimidin (2,0 g, 10,2 mmol) in 50 % konzentrierter H₂SO₄-Wasser (Vol.-%) bei Raumtemperatur mit einer Lösung aus Natriumnitrit (2,82 g, 40,8 mmol) in Wasser (30 ml) über 1 h hergestellt. Die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor zusätzliches Natriumnitrit (2,82 g, 10,2 mmol) hinzugefügt wurde und das Rühren für 3 h fortgesetzt wurde. Danach wurde Ammoniumhydroxid (33 % wässrig) bis zu einem pH-Wert von 9 hinzugefügt, und der sich ergebende Niederschlag wurde gesammelt und getrocknet, um das gewünschte Material (2,2 g) als einen weißen Feststoff zu ergeben, Schmp. 220-222°.

[0243] 2-Amino-5-cyano-4-phenylpyrimidin wurde

aus Guanidincarbonat (1,57 g, 17,5 mmol), 1-Phenyl-2-cyano-3-dimethylaminopropen-1-on (3,5 g, 17,5 mmol) und Natriumhydroxid (720 mg, 19,3 mmol) in einem ähnlichen Verfahren zu der Verbindung aus Beispiel 1 als ein cremefarbener Feststoff hergestellt, Schmp. 147°.

BEISPIEL 81

5-Cyano-4-phenyl-N-chinol-5-ylpyrimidin-2-amin

[0244] Zu einem Quest 5 ml Teflon Reaktionsgefäß (RV für engl.: reaction vessel) wurde 6-Aminochinolin (61 µmol) und eine Lösung aus 2-Chlor-5-cyano-4-phenylpyrimidin (10 mg, 47 mmol) in 1,4-Dioxan (1,5 ml) hinzugefügt. Das sich ergebende Gemisch wurde für 48 h mit Umrühren alle 10 min erhitzt (85°). Danach wurden PS-Isocyanat-Harz (Argonaut Technologies) (100 mg, 150 µmol) und PS-Trisamin (Argonaut Technologies) (50 mg, 150 mmol) zu dem Reaktionsgefäß hinzugefügt, und die Reaktion wurde bei 55° für 18 h alle 10 min umgerührt. Die Reaktion wurde mit THF (~ 3 ml) verdünnt und anschließend in ein vorgewogenes Gefäß gefiltert, die Harze wurden weiter mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden unter reduziertem Druck über Nacht verdampft, und der Rest wurde in DMSO (500 µl) aufgenommen. Der Rest wurde unter Verwendung einer semipräparativen HPLC aufgereinigt (System; Waters HPLC Pumpenmodul 600E, Waters 486 Detektor mit semi-präp. Durchflusszelle und Waters 717 Autosampler (250 µl). Säule; 150 × 10 mm Luna C18 (2) 5 µm. Bedingungen; 90 % [0,1 % TFA-Wasser] 10 % [0,1 % TFA-Acetonitril] bis 10 % [0,1 % TFA-Wasser] 90 % [0,1 % TFA-Acetonitril] bei 5,0 ml min⁻¹ mit einer Laufzeit von 15 min bei Umgebungstemperatur), um die Titelverbindung zu ergeben. HPLC-MS Retentionszeit 4,2 min (MH) + 324.

HPLC-MS Bedingungen

[0245] HPLC-MS wurde mit einer Hewlett Packard Binary Pump 1100/MSD ES Single Quadropole unter Verwendung einer Luna C18(2), 50 × 4,6 mm Säule, unter Ausführung eines Gradienten von 95 % [20 mM Ammoniumformat pH-Wert 3,5] 5 % [Acetonitril-0,1 % TFA] bis 5 % [20 mM Ammoniumformat pH-Wert 3,5] 95 % [Acetonitril-0,1 % TFA] bei 0,8 ml min⁻¹ mit einer Laufzeit von 5 min durchgeführt. MS wurde bei 70 V im positiven Ionen API-Elektrospray Modus der Ionisation, von 150 -750 amu scannend, ermittelt.

BEISPIEL 82

N-(3-Chlor-4-methylphenyl)-5-cyano-4-phenylpyrimidin-2-amin

3-Chlor-4-methylanilin ergab die Titelverbindung HPLC-MS Retentionszeit 5,13 min (MH)+ 322

BEISPIEL 83

N-(3-Acetylphenyl)-5-cyano-4-phenylpyrimidin-2-amin

3-Aminoacetophenon ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 4,42 min (MH)+ 315

BEISPIEL 84

N-(4-Chlor-3-trifluormethylphenyl)-5-cyano-4-phenylpyrimidin-2-amin

4-Chlor-3-trifluormethylanilin ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 5,19 min (MH)+ 376

BEISPIEL 85

5-Cyano-N-(4-methoxycarbonylphenyl)-4-phenylpyrimidin-2-amin

Methyl-4-aminobenzoat ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 4,58 min (MH)+ 331

BEISPIEL 86

N-(4-Carboxymethylphenyl)-5-cyano-4-phenylpyrimidin-2-amin

4-Aminophenylelessigsäure ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 4,0 min (MH)+ 331

BEISPIEL 87

5-Cyano-N-[4-(2-N,N-diethylaminoethylaminocarbonylphenyl)]-4-phenylpyrimidin-2-amin

Procainamidhydrochlorid ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 3,33 min (MH)+ 415,5

BEISPIEL 88

N-(3-Carboxyphenyl)-5-cyano-4-phenylpyrimidin-2-amin

3-Aminobenzoessäure ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 4,03 min (MH)+ 317

BEISPIEL 89

5-Cyano-4-phenyl-N-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxyphenyl)]pyrimidin-2-amin

1,1,2,2-Tetrafluorethoxyanilin ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 4,77 min (MH)+ 389

BEISPIEL 90

5-Cyano-N-(3-oxazol-5-ylphenyl)-4-phenylpyrimidin-2-amin

3-Oxazol-5-ylanilin ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 4,4 min (MH)+ 340

BEISPIEL 91

5-Cyano-N-[2-(4-fluorphenoxy)pyridin-5-yl]-4-phenylpyrimidin-2-amin

5-Amino-2-(4-fluorphenoxy)pyridin ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 4,72 min (MH)+ 384

BEISPIEL 92

5-Cyano-N-(4-methoxycarbonylthien-3-yl)-4-phenylpyrimidin-2-amin

Methyl-3-aminothiophen-4-carboxylat ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 5,09 min (MH)+ 337

BEISPIEL 93

5-Cyano-N-(2-morpholinopyridin-5-yl)-4-phenylpyrimidin-2-amin

2-Morpholino-5-aminopyridin ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 4,1 min (MH)+ 359

BEISPIEL 94

5-Cyano-N-(4-(6-methylbenzothiazol-2-yl)phenyl)pyrimidin-2-amin

2-Amino-6-methylbenzothiazol ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 5,7 min (MH)+ 420,5

BEISPIEL 95

5-Cyano-N-(4-isopropyl-2-methylphenyl)-4-phenylpyrimidin-2-amin

4-Isopropyl-2-methylanilin ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 5,35 min (MH)+ 329

BEISPIEL 96

5-Cyano-N-(3-methansulfonyl)phenyl-4-phenylpyrimidin-2-amin

3-(Methansulfonyl)anilin ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 4,12 min (MH)+ 351

BEISPIEL 97

5-Cyano-N-[2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]-4-phenylpyrimidin-2-amin

3-Amino-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)pyridin ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 5,12 min (MH)+ 368

BEISPIEL 98

5-Cyano-N-(4-ethylphenyl)-4-phenylpyrimidin-2-amin

4-Ethylanilin ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 4,99 min (MH)+ 301

BEISPIEL 99

5-Cyano-N-(8-methoxychinol-6-yl)-4-phenylpyrimidin-2-amin

6-Amino-8-methoxychinolin ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 3,96 min (MH)+ 354

BEISPIEL 100

N-(4-n-Butoxyphenyl)-5-cyano-4-phenylpyrimidin-2-amin

4-n-Butoxyanilin ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 5,19 min (MH)+ 345,4

BEISPIEL 101

5-Cyano-N-(2-oxo-2-phenylethyl)-4-phenylpyrimidin-2-amin

2-Oxo-2-phenethylamin ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 4,4 min (MH)+ 315

BEISPIEL 102

5-Cyano-N-[3-n-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]-4-phenylpyrimidin-2-amin

3-N-(4-Methylpiperazin-1-yl)propylamin ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 3,1 min (MH)+ 337

BEISPIEL 103

N-(Adamant-1-yl)-5-cyano-4-phenylpyrimidin-2-amin

1-Adamantanamin ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 6,0 min (MH)+ 331

BEISPIEL 104

5-Cyano-N-(2-morpholinoethyl)-4-phenylpyrimidin-2-amin

2-Morpholinoethylamin ergab die Titelverbindung
HPLC-MS Retentionszeit 3,1 min (MH)+ 310

BEISPIEL 105

4-[4-(1-Amino-1-methyl-ethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]pyrimidin-2-amin-citrat

[0246] Die Verbindung aus Beispiel 11 (100 mg, 0,25 mmol) wurde in Aceton/Methanol (25 ml; 1:1 Volumenanteile) gelöst, und dazu wurde Zitronensäure (52,5 mg, 0,25 mmol) hinzugefügt. Die sich ergebende Lösung wurde mit Diethylether (20 ml) verdünnt, um die Titelverbindung (145 mg) zu ergeben. δ H (d^6 DMSO) 10,73 (1H, bs), 9,21 (1H, s), 9,01 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,02 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,94 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,80 (2H, d, J 7,4 Hz), 7,78 (2H, d, J 8,3 Hz), 2,49 (4H, m) und 1,65 (6H, s).

BIOLOGISCHE AKTIVITÄT

[0247] Die folgenden Assays wurden verwendet, um die Aktivität und Selektivität der erfindungsgemäßen Verbindungen zu zeigen:

Die Aktivität der Verbindungen gegen KDR-Kinase und einer FGFr-Kinase[FGFr2-Kinase] kann mit den folgenden zwei Assays bestimmt werden:

KDR-Kinase und FGFr2-Kinase

[0248] Die Aktivitäten von rekombinanter KDR-Kinase und FGFr2-Kinase wurden durch Messen ihrer Fähigkeit, γ -Phosphat von [33 P]ATP auf Polyglutaminsäure-Tyrosin (pEY) zu übertragen, bestimmt.

[0249] Die Assaymethodik, die für beide Kinasen angewendet wurde, ist identisch, außer dass in dem Assay der KDR-Kinase das durchwegs verwendete Verdünnungsmittel 20 mM HEPES, pH-Wert 7,25, war, welches 2 mM $MnCl_2$, 2 mM $MnCl_2$, 5 mM DTT und 0,05 % Brij 35 enthielt, während im FGFr2-Assay 10 mM $MnCl_2$ anstelle von 2 mM $MnCl_2$ und 2 mM $MnCl_2$ verwendet wird.

[0250] Der Assay wurde in einem Gesamtvolumen von 202 μ l, welche 1-10 ng Kinase, 5 μ g/ml pEY (4:1) (Sigma, UK), 1 μ M ATP (enthaltend ~ 50.000 cpm [33 P]ATP(Amersham International, UK) (Sigma, UK) und Testinhibitoren in der angemessenen Konzentration enthielten, durchgeführt. Die Testinhibitoren wurden in DMSO gelöst und so hinzugefügt, dass die Endkonzentration des DMSO im Assay 2 Vol.-% nicht überstieg. Der Assay wurde durch Hinzufügen der Kinase gestartet und nach 10 Minuten Inkubation bei

Raumtemperatur durch Hinzufügen von 50 µl 20 mM HEPES, pH-Wert 7,25, welches 0,125 M EDTA und 10 mM ATP enthielt, beendet. Ein 200 µl Aliquot wurde in die Vertiefung einer Millipore (UK) MAFC Filterplatte gegeben, die 100 µl 30 % (Gew./Vol.) Trichloroessigsäure (TCA) enthielt. Die Platte wurde anschließend auf einen geeigneten Verteiler gebracht und mit einem Vakuum verbunden. Nach der vollständigen Entfernung der Flüssigkeit wurde jede Vertiefung unter Vakuum unter Verwendung von fünf Volumen (100 µl pro Waschgang) 10 % (Gew./Vol.) TCA und abschließend zwei Volumen (100 µl pro Waschgang) Ethanol gewaschen. Der Boden der Filterplatte wurde anschließend verschlossen und 100 µl Ultima Gold (Beckham, UK) Szintillationsmittel pro Vertiefung wurden zu jeder Vertiefung hinzugefügt. Die Radioaktivität wurde unter Verwendung eines angemessenen Szintillationszählers, wie ein Wallac Trilux oder Packard TopCount, gemessen. Der IC₅₀-Wert für jeden Inhibitor wurde von logarithmischen Dosis-Inhibitionskurven erhalten, die an die vier Parameter logistische Gleichung angepasst waren.

[0251] In diesem Assay weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen IC₅₀-Werte von ungefähr 1 µM und darunter auf, die aktivsten Verbindungen weisen Werte von 100 nM und darunter auf.

[0252] Die Selektivität der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit den folgenden Assays bestimmt werden:

p56^{lck}-Kinaseassay

[0253] Die Tyrosinkinase-Aktivität von p56^{lck} wurde unter Verwendung eines RR-src-Peptids (RRLIED-NEYTARG) und [γ-³³P]ATP als Substrate bestimmt. Eine Quantifizierung des ³³P-phosphorylierten Peptids, welches durch die Aktivität des p56^{lck} gebildet wurde, wurde unter Verwendung einer Anpassung des Verfahrens von Geissler et al. (J. Biol. Chem. (1990) 265, 22255-22261) erhalten.

[0254] Alle Assays wurden in 20 mM HEPES, pH-Wert 7,5, welches 10 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂, 0,05 % Brij, 1 µM ATP (0,5 µCi[γ-³³P]ATP) und 0,8 mg/ml RR-src enthielt, durchgeführt. Die Inhibitoren in Dimethylsulfoxid (DMSO) wurden so hinzugefügt, dass die Endkonzentration des DMSO 1 % nicht überstieg und Enzyme so, dass der Verbrauch von ATP geringer als 10 % war. Nach einer Inkubation bei 30°C für 15 min wurde die Reaktion durch das Hinzufügen von einem Drittel Volumen Stoppreagens (0,25 mM EDTA und 33 mM ATP in dH₂O) beendet. Ein 15 µl Aliquot wurde entfernt, auf eine P-30 Filtermatte (Wallac, Milton Keynes, UK) gegeben und nacheinander mit 1 % Essigsäure und entionisiertem Wasser gewaschen, um das ATP zu entfernen. Das gebundene ³³P-RR-src wurde durch Szintillationszählung der Filtermatte in einem Betaplate Szintillationszähler

(Wallac, Milton Keynes, UK) nach dem Hinzufügen von Meltilex Szintillationsmittel (Wallac, Milton Keynes, UK) quantifiziert.

[0255] Der erhaltene dpm-Wert, welcher direkt proportional zu der Menge des ³³P-RR-src ist, welches durch p56^{lck} hergestellt wurde, wurde verwendet, um den IC₅₀ für jede Verbindung zu bestimmen. Der IC₅₀ wurde als die Konzentration der Verbindung, die benötigt wird, um die Herstellung von ³³P-RR-src um 50 % zu reduzieren, definiert.

[0256] In diesem Test weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen IC₅₀-Werte von 10 µM und darüber auf.

Zap-70-Kinaseassay

[0257] Die Tyrosinkinase-Aktivität von Zap-70 wurde unter Verwendung eines Capture-Assays, welcher auf dem oben für p56^{lck} angewendeten basiert, bestimmt. Das RR-src-Peptid wurde durch polyGlu-Tyr (Sigma; Poole, UK) mit einer Endkonzentration von 17 µg/ml ersetzt. Nach Hinzufügen der abgestoppten Reaktion auf die Filtermatte, wurde Trichloroessigsäure 10 % (Gew./Vol.) anstelle von Essigsäure als Waschreagens verwendet, und ein abschließender Waschgang in absolutem Ethanol wurde ebenfalls vor der Szintillationszählung durchgeführt. IC₅₀-Werte wurden wie oben für den p56^{lck}-Assay beschrieben, bestimmt.

[0258] In diesem Test weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen IC₅₀-Werte von ungefähr 10 µM und darüber auf.

EGFr-Kinaseassay

[0259] Die Tyrosinkinase-Aktivität des EGF-Rezeptors (EGFr) wurde unter Verwendung einer dem p56^{lck}-Kinaseassay ähnlichen Methodik bestimmt, außer dass das RR-src-Peptid durch ein Peptidsubstrat für EGFr ersetzt wurde, welches von Amersham International plc (Little Chalfont, UK) bezogen wurde und in der vom Hersteller empfohlenen Konzentration verwendet wurde. Die IC₅₀-Werte wurden wie vorher für den p56^{lck}-Assay beschrieben, bestimmt.

Proteinkinase C-Assay

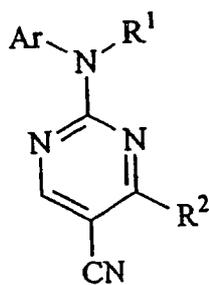
[0260] Die Inhibitoraktivität gegen Proteinkinase C (PKC) wurde unter Verwendung von PKC, bezogen von Sigma Chemical Company (Poole, UK) und einem kommerziell erhältlichen Assaysystem (Amersham International plc, Amersham, UK) bestimmt. In Kürze, PKC katalysiert die Übertragung des γ-Phosphats (³²P) von ATP auf die Threoningruppe eines Peptids, welches spezifisch für PKC ist. Das phosphorylierte Peptid wird an Phosphozellulosepapier gebunden und nachfolgend durch Szintillations-

zählung quantifiziert. Die Wirksamkeit des Inhibitors wird entweder als (i) die Konzentration, die benötigt wird, um 50 % der Enzymaktivität zu inhibieren (IC_{50}) dargestellt oder als (ii) die prozentuale Inhibition, die durch 10 μ M Inhibitor erhalten wird.

[0261] In diesem Test weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen IC_{50} -Werte von ungefähr 10 μ M und darüber auf.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der Formel (1)



oder eines Salzes, Solvates, Hydrates oder N-Oxides davon, für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung eines mit Angiogenese verbundenen Krankheitszustandes, wobei

Ar eine aromatische C_{6-12} - oder heteroaromatische C_{1-13} -Gruppe ist, wobei die heteroaromatische Gruppe ein oder zwei Ringsauerstoff-, -schwefel- und/oder -stickstoffatome enthält, die aromatische oder heteroaromatische Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, wobei jeder durch ein Atom oder eine Gruppe $-R^4$ oder $-Alk(R^4)_m$ dargestellt ist,

R^1 ein Wasserstoffatom oder eine gerad- oder verzweigt-kettige C_{1-6} -Alkylgruppe ist,

R^2 eine $-X^1-R^3$ -Gruppe ist, wobei X^1 eine direkte Bindung ist, und

R^3 eine aromatische C_{6-12} - oder heteroaromatische C_{1-13} -Gruppe ist, wobei die heteroaromatische Gruppe ein oder zwei Ringsauerstoff-, -schwefel- und/oder -stickstoffatome enthält, die aromatische oder heteroaromatische Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, wobei jeder durch ein Atom oder eine Gruppe $-R^{4b}$ oder $-Alk(R^{4b})_m$ dargestellt ist,

R^4 und R^{4b} jeweils ein Halogenatom oder eine Amino- ($-NH_2$), $-NHR^5$, Nitro-, Cyano-, Hydroxyl- ($-OH$), $-OR^5$, Formyl-, Carboxyl- ($-CO_2H$), $-CO_2Alk^1$, Thiol- ($-SH$), $-SR^5$, $-COR^5$, $-CSR^5$, $-SO_3H$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^5$, $-SO_2N[R^5]_2$, $-CONH_2$, $-CSNH_2$, $-CONHR^5$, $-CSNHR^5$, $-CON[R^5]_2$, $-CSN[R^5]_2$, $-NHSO_2H$, $-NHSO_2R^5$, $-N[SO_2R^5]_2$, $-NHSO_2NH_2$, $-NHSO_2NHR^5$, $-NHSO_2N[R^5]_2$, $-NHCOR^5$, $-NHCONH_2$, $-NHCONHR^5$, $-NHCON[R^5]_2$, $-NHCSR^5$, $-NHC(O)OR^5$ -Gruppe, oder eine aromatische C_{6-12} -Gruppe, eine heteroaromatische C_{1-9} -Gruppe, die ein, zwei, drei oder vier Hete-

roatoome, ausgewählt aus Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen, enthält, eine cycloaliphatische C_{3-10} -Gruppe, oder eine heterocycloaliphatische C_{3-10} -Gruppe, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome oder Heteroatom-haltige Gruppen, ausgewählt aus $-O$ - oder $-S$ -Atomen oder $-N(R^6)$ -, $-C(O)$ -, $-C(S)$ -, $-S(O)$ - oder $-S(O_2)$ -, enthält, ist, wobei die aromatischen oder heteroaromatischen Gruppen gegebenenfalls mit ein, zwei oder drei R^{4a} -Atomen oder $-$ Gruppen substituiert sind, die cycloaliphatischen oder heterocycloaliphatischen Gruppen gegebenenfalls mit einem, zwei, drei oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen, Hydroxyl-, C_{1-6} -Alkoxy-, Thiol-, C_{1-6} -Alkylthio-, Hydroxy-, C_{1-6} -Alkyl-, Hydroxyethyl-, $-CN$, NO_2 -, $-NHR^5$ oder $N(R^5)_2$ -Gruppen, substituiert sind, mit der Maßgabe, dass zwei R^4 - oder $-Alk(R^4)_m$ - oder zwei R^{4b} - oder $-Alk(R^{4b})_m$ Substituenten miteinander verbunden sein können, um eine C_{2-6} -Alkylendioxy-Gruppe zu bilden,

Alk^1 eine geradkettige oder verzweigt-kettige C_{1-8} -Alkylgruppe, eine C_{6-12} -Aryl- C_{1-8} -alkylgruppe, eine C_{6-12} -Arylgruppe, eine C_{6-2} -Aryloxy- C_{1-8} -alkylgruppe, eine C_{1-8} -Alkanoyloxy- C_{1-8} -alkylgruppe oder eine C_{6-12} -Aroyloxy- C_{1-8} -alkylgruppe ist, wobei die Gruppen gegebenenfalls mit einem oder mehreren R^4 -Substituenten substituiert sind,

R^5 eine $-Alk(R^4)_m$ -, aromatische C_{6-12} -Gruppe, eine heteroaromatische C_{1-9} -Gruppe, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen, enthält, ist, wobei die aromatische oder heteroaromatische Gruppe gegebenenfalls mit ein, zwei oder drei R^{4a} -Atomen oder $-$ Gruppen substituiert ist,

Alk eine gerade oder verzweigte C_{1-6} -Alkylen-, C_{2-6} -Alkenylen- oder C_{2-6} -Alkinylenkette ist, gegebenenfalls unterbrochen durch ein, zwei oder drei $-O$ - oder $-S$ -Atome oder Gruppen, ausgewählt aus $-S(O)$ -, $-S(O_2)$ - oder $-N(R^6)$ -,

R^{4a} Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, oder eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{1-6} -Alkylamino-, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl-, Hydroxy- C_{2-6} -alkoxy-, C_{1-6} -Alkylthiol-, C_{1-6} -Alkoxy-, C_{5-7} -Cycloalkoxy-, Halogen- C_{1-6} -alkyl-, Amino- ($-NH_2$), Amino- C_{1-6} -alkyl-, C_{1-6} -Dialkylamino-, Amino- C_{1-6} -alkoxy-, C_{1-6} -Alkylamino- C_{1-6} -alkoxy-, Di- C_{1-6} -Alkylamino- C_{1-6} -alkoxy-, Imido-, 1,1,3-Trioxobenzo[d]thiazolidino-, Nitro-, Cyano-, Hydroxyl- ($-OH$), Formyl- [$HC(O)$]-, Carboxyl- ($-CO_2H$), $-CO_2Alk^1$, C_{1-6} -Alkanoyl-, Thiol- ($-SH$), Thio- C_{1-6} -alkyl-, $-SC(NH_2)NH_2$ -, Sulfonyl- ($-SO_3H$), C_{1-6} -Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl- ($-SO_2NH_2$), C_{1-6} -Alkylaminosulfonyl-, C_{1-6} -Dialkylaminosulfonyl-, Phenylaminosulfonyl-, Carboxamido- ($-CONH_2$), C_{1-6} -Alkylaminocarbonyl-, C_{1-6} -Dialkylaminocarbonyl-, Sulfonylamino- ($-NNSO_2H$), C_{1-6} -Alkylsulfonylamino-, C_{1-6} -Dialkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, 2-Nitrophenylsulfonylamino-, Aminosulfonylamino- ($-NHSO_2NH_2$), C_{1-6} -Alkylaminosulfonylamino-, C_{1-6} -Dialkylaminosulfonylamino-, Phenylaminosulfonylamino-, Aminocarbonylamino-, C_{1-6} -Alkylaminocarbonylamino-, C_{1-6} -Di-

alkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, C₁₋₆-Alkanoylamino-, Phenylcarbonylamino-, C₁₋₆-Alkanoylamino-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonylamino-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkyl-, 4-(C₁₋₆-Alkyl)piperazinyl-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl-, 4-(C₁₋₆-Alkyl)piperazinyl-C₁₋₆-alkyl-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxy-, Hetero-C₃₋₆-alkyl-C₁₋₆-alkylamino-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkylamino-, Tetrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Imidazolyl-C₁₋₆-alkyl-, Imidazolyl-C₁₋₆-alkoxy-, Triazolyl-C₁₋₆-alkoxy-, Imidazolylamino-C₁₋₆-alkoxy-, Phenylamino-, Benzylamino-, Benzyloxy- oder Pyridylmethylaminogruppe ist, R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine gerad- oder verzweigt-kettige C₁₋₆-Alkylgruppe ist, m Null oder eine ganze Zahl 1, 2 oder 3 ist.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Krankheit Krebs, Psoriasis, rheumatische Arthritis, Kaposi-Sarkom, ischämische Herzerkrankung, Atherosklerose oder eine Angenerkrankung ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei R³ eine Phenyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Indolyl- oder Pyridylgruppe ist, gegebenenfalls mit einem, zwei oder drei -R^{4b}- oder -Alk(R^{4b})_m-Substituenten substituiert.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei Ar eine Phenyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Indazolyl-, Benzimidazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinolyl-, Isochinolyl- oder Benzoxazolylgruppe ist, jeweils substituiert mit einem, zwei oder drei -R⁴- oder Alk(R⁴)_m-Substituenten.

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei Ar eine Phenylgruppe ist, die mit einem, zwei oder drei -R⁴- oder Alk(R⁴)_m-Substituenten substituiert ist.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 3 bis 5, wobei mindestens eines von -R⁴, -Alk(R^a)_m, -R^{4b} oder -Alk(R^{4b})_m eine -X^{1a}(Alk^a)_pNR^{7a}R^{7b}-, -X^{1a}(Alk^a)_pNHet¹ oder -X^{1a}(Alk^a)_pAr²-Gruppe ist, wobei X^{1a} eine direkte Bindung oder ein Linkeratom oder eine Linkergruppe, ausgewählt aus -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁷), -C(R⁷)₂-, -CON(R⁷)-, -OC(O)N(R⁷)-, -CSN(R⁷)-, -N(R⁷)CO-, -N(R⁷)C(O)O-, -N(R⁷)CS-, -SON(R⁷)-, -SO₂N(R⁷)-, -N(R⁷)SO₂-, -N(R⁷)CON(R⁷)-, -N(R⁷)CSN(R⁷)-, -N(R⁷)SON(R⁷)- oder -N(R⁷)SO₂N(R⁷), ist, Alk^a wie für Alk definiert ist, p Null oder eine ganze Zahl 1 ist, R⁷ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe ist, R^{7a} und R^{7b}, welche gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigt-kettige C₁₋₆-Alkylgruppe ist, und -NHet¹ eine gegebenenfalls substituierte cyclische C₃₋₇-Aminogruppe ist, die gegebenenfalls ein oder mehrere -O- oder -S-Atome oder -N(R⁶)- enthält.

7. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung

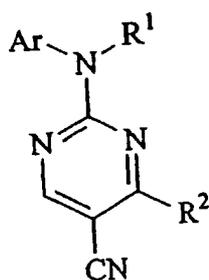
5-Cyano-4-phenyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin,
5-Cyano-N-[4-(2-imidazol-1-ylethyl)phenyl]-4-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrimidin-2-amin,
5-Cyano-4-(4-hydroxymethylphenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin,
5-Cyano-4-[(4-N,N-diethylaminomethyl)phenyl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin,
5-Cyano-4-(2-(3(R)-dimethylaminopyrrolidin-1-yl)pyridin-5-yl)-N-(indazol-5-yl)pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(indazol-5-yl)-pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin,
5-Cyano-N-[4-(2-N,N-diethylaminoethylaminocarbonyl)phenyl]-4-phenylpyrimidin-2-amin,
5-Cyano-4-phenyl-N-{4-[2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethyl]phenyl}pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-4(1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-{4-[2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethyl]phenyl}pyrimidin-2-amin,
N-[3-(5-Cyano-4-thiophen-2-yl)pyrimidin-2-ylamino]phenyl]-4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzamid,
4-[3-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-{4-[2-(2-methylimidazol-1-yl)ethyl]phenyl}pyrimidin-2-amin;
5-Cyano-4-[4-(imidazol-1-yl)methyl]phenyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin, und die Salze, Solvate, Hydrate und N-Oxide davon ist.

8. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung

4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-4(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]pyrimidin-2-amin,
5-Cyano-N-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-4-[4-(1-dimethylamino-1-methylethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-{4-[2-piperidin-1-ylethyl]phenyl}pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-4-(2-imidazol-1-ylethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(4-(2-morpholinoethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[3-(2-morpholinoethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin,
5-Cyano-4-[4-(1-methyl-1-pyrrolidin-1-ylethyl)phenyl]-N-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin,
5-Cyano-4-[2-[(2-(diethylamino)ethyl)amino]pyridin-5-yl]-N-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(3-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin, und die Salze,

Solvate, Hydrate und N-Oxide davon ist.

9. Verbindung der Formel (1):



(1)

wobei

Ar eine aromatische C₆₋₁₂- oder heteroaromatische C₁₋₁₃-Gruppe ist, wobei die heteroaromatische Gruppe ein oder zwei Ringsauerstoff-, -schwefel- und/oder -stickstoffatome enthält, die aromatische oder heteroaromatische Gruppe gegebenenfalls mit einem, zwei oder drei Substituenten substituiert ist, wobei jeder durch ein Atom oder eine Gruppe -R⁴ oder -Alk(R⁴)_m dargestellt ist,

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine gerad- oder verzweigt-kettige

C₁₋₆-Alkylgruppe ist,

R² eine -X¹-R³-Gruppe ist, wobei X¹ eine direkte Bindung ist, und

R³ eine aromatische C₆₋₁₂- oder heteroaromatische C₁₋₁₃-Gruppe ist, wobei die heteroaromatische Gruppe ein oder zwei Ringsauerstoff-, -schwefel- und/oder -stickstoffatome enthält, die aromatische oder heteroaromatische Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, wobei jeder durch ein Atom oder eine Gruppe -R^{4b} oder -Alk(R^{4b})_m dargestellt ist,

R⁴ und R^{4b} jeweils ein Halogenatom oder eine Amino-(-NH₂), -NHR⁵, Nitro-, Cyano-, Hydroxyl-(-OH), -OR⁵, Formyl-, Carboxyl-(-CO₂H), -CO₂Alk¹-, Thiol-(-SH), -SR⁵, -COR⁵-, -CSR⁵-, -SO₃H-, -SO₂R⁵-, -SO₂NH₂-, -SO₂NHR⁵-, -SO₂N[R^{5j}]₂-, -CONH₂-, -CSNH₂-, -CONHR⁵-, -CSNHR⁵-, -CON[R^{5j}]₂-, -CSN[R^{5j}]₂-, -NHSO₂H-, -NHSO₂R⁵-, -N[SO₂R^{5j}]₂-, -NHSO₂NH₂-, -NHSO₂NHR⁵-, -NHSO₂N[R^{5j}]₂-, -NHCOR⁵-, -NHCONH₂-, -NHCONHR⁵-, -NHCON[R^{5j}]₂-, -NHCSR⁵-, -NNC(O)OR⁵-Gruppe, oder eine aromatische C₆₋₁₂-Gruppe, eine heteroaromatische C₁₋₉-Gruppe, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen, enthält, eine cycloaliphatische C₃₋₁₀-Gruppe, oder eine heterocycloaliphatische C₃₋₁₀-Gruppe, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome oder Heteroatom-haltige Gruppen, ausgewählt aus -O- oder -S-Atomen oder -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- oder -S(O₂)-, enthält, ist, wobei die aromatischen oder heteroaromatischen Gruppen gegebenenfalls mit ein, zwei oder drei R^{4a}-Atomen oder -Gruppen substituiert sind, die cycloaliphatischen oder heterocycloaliphatischen Gruppen gegebenenfalls mit einem, zwei, drei oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen, Hydroxyl-,

C₁₋₆-Alkoxy-, Thiol-, C₁₋₆-Alkylthio-, Hydroxy-, C₁₋₆-Alkyl-, Hydroxyethyl-, -CN-, NO₂-, -NHR⁵- oder N(R⁵)₂-Gruppen, substituiert sind, mit der Maßgabe, dass zwei R⁴- oder -Alk(R⁴)_m- oder zwei R^{4b}- oder -Alk(R^{4b})_m-Substituenten miteinander verbunden sein können, um eine C₂₋₆-Alkylendioxy-Gruppe zu bilden, Alk¹ eine geradkettige oder verzweigt-kettige C₁₋₈-Alkylgruppe, eine C₆₋₁₂-Aryl- C₁₋₈-alkylgruppe, eine C₆₋₁₂-Arylgruppe, eine C₆₋₁₂-Aryloxy-C₁₋₈-alkylgruppe, eine C₁₋₈-Alkanoyloxy-C₁₋₈-alkylgruppe oder eine C₆₋₁₂-Aroyloxy-C₁₋₈-alkylgruppe ist, wobei die Gruppen gegebenenfalls mit einem oder mehreren R⁴-Substituenten substituiert sind,

R⁵ eine -Alk(R⁴)_m-, aromatische C₆₋₂-Gruppe, eine heteroaromatische C₁₋₉-Gruppe, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen, enthält, ist, wobei die aromatische oder heteroaromatische Gruppe gegebenenfalls mit ein, zwei oder drei R^{4a}-Atomen oder -Gruppen substituiert ist,

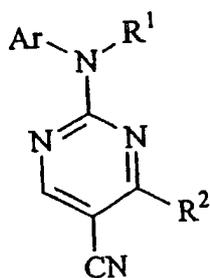
Alk eine gerade oder verzweigte C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl- oder C₂₋₆-Alkinylenkette ist, gegebenenfalls unterbrochen durch ein, zwei oder drei -O- oder -S-Atome oder Gruppen, ausgewählt aus -S(O)-, -S(O₂)- oder -N(R⁵)-,

R^{4a} Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, oder eine C₁₋₆-Alkyl-, C₁₋₆-Alkylamino-, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₆-alkoxy-, C₁₋₆-Alkylthiol-, C₁₋₆-Alkoxy-, C₅₋₇-Cycloalkoxy-, Halogen-C₁₋₆-alkyl-, Amino-(-NH₂), Amino-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-Dialkylamino-, Amino-C₁₋₆-alkoxy-, C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkoxy-, Di-C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkoxy-, Imido-, 1,1,3-Trioxobenzod[thiazolidino-, Nitro-, Cyano-, Hydroxyl-(-OH), Formyl- [HC(O)-], Carboxyl-(-CO₂H), -CO₂Alk¹, C₁₋₆-Alkanoyl-, Thiol-(-SH), Thio-C₁₋₆-alkyl-, -SC(NH₂)NH₂-, Sulfonyl-(-SO₃H), C₁₋₆-Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-(-SO₂NH₂), C₁₋₆-Alkylaminosulfonyl-, C₁₋₆-Dialkylaminosulfonyl-, Phenylaminosulfonyl-, Carboxamido-(-CONH₂), C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Dialkylaminocarbonyl-, Sulfonylamino-(-NHSO₂H), C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₆-Dialkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, 2-Nitrophenylsulfonylamino-, Aminosulfonylamino-(-NHSO₂NH₂), C₁₋₆-Alkylaminosulfonylamino-, C₁₋₆-Dialkylaminosulfonylamino-, Phenylaminosulfonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₆-Alkylaminocarbonylamino-, C₁₋₆-Dialkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, C₁₋₆-Alkanoylamino-, Phenylcarbonylamino-, C₁₋₆-Alkanoylamino-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonylamino-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkyl-, 4-(C₁₋₆-Alkyl)piperazinyl-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl-, 4-(C₁₋₆-Alkyl)piperazinyl-C₁₋₆-alkyl-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxy-, Hetero-C₃₋₆-alkyl-C₁₋₆-alkylamino-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkylamino-, Tetrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Imidazolyl-C₁₋₆-alkyl-, Imidazolyl-C₁₋₆-alkoxy-, Triazolyl-C₁₋₆-alkoxy-, Imidazolylamino-C₁₋₆-alkoxy-, Phenylamino-, Benzylamino-, Benzyl- oder Pyridylmethylaminogruppe ist,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine gerad- oder verzweigt-kettige C₁₋₆-Alkylgruppe ist,

m Null oder eine ganze Zahl 1, 2 oder 3 ist, und die Salze, Solvate, Hydrate und N-Oxide davon.

10. Verbindung der Formel (1)



(1)

zum Behandeln einer mit KDR-Kinase und/oder FGFR-Kinase verbundenen Erkrankung, wobei

Ar eine aromatische C₆₋₁₂- oder heteroaromatische C₁₋₁₃-Gruppe ist, wobei die heteroaromatische Gruppe ein oder zwei Ringsauerstoff-, -schwefel- und/oder -stickstoffatome enthält, die aromatische oder heteroaromatische Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, wobei jeder durch ein Atom oder eine Gruppe -R⁴ oder -Alk(R⁴)_m dargestellt ist,

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine gerad- oder verzweigt-kettige C₁₋₆-Alkylgruppe ist,

R² eine -X¹-R³-Gruppe ist, wobei X¹ eine direkte Bindung ist, und

R³ eine aromatische C₆₋₁₂- oder heteroaromatische C₁₋₁₃-Gruppe ist, wobei die heteroaromatische Gruppe ein oder zwei Ringsauerstoff-, -schwefel- und/oder -stickstoffatome enthält, die aromatische oder heteroaromatische Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, wobei jeder durch ein Atom oder eine Gruppe -R^{4b} oder -Alk(R^{4b})_m dargestellt ist,

R⁴ und R^{4b} jeweils ein Halogenatom oder eine Amino-(-NH₂), -NHR⁵, Nitro-, Cyano-, Hydroxyl-(-OH), -OR⁵, Formyl-, Carboxyl-(-CO₂H), -CO₂Alk¹-, Thiol-(-SH), -SR⁵, -COR⁵, -CSR⁵, -SO₃H-, -SO₂R⁵-, -SO₂NH₂-, -SO₂NHR⁵-, -SO₂N[R⁵]₂-, -CONH₂-, -CSNH₂-, -CONHR⁵-, -CSNHR⁵-, -CON[R⁵]₂-, -CSN[R⁵]₂-, -NHSO₂H-, -NHSO₂R⁵-, -N[SO₂R⁵]₂-, -NHSO₂NH₂-, -NHSO₂NHR⁵-, -NHSO₂N[R⁵]₂-, -NHCOR⁵-, -NHCONH₂-, -NHCONHR⁵-, -NHCON[R⁵]₂-, -NHCSR⁵-, -NHC(O)OR⁵-Gruppe, oder eine aromatische C₆₋₁₂-Gruppe, eine heteroaromatische C₁₋₉-Gruppe, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen, enthält, eine cycloaliphatische C₃₋₁₀-Gruppe, oder eine heterocycloaliphatische C₃₋₁₀-Gruppe, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome oder Heteroatom-haltige Gruppen, ausgewählt aus -O- oder -S-Atomen oder -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- oder -S(O₂)-, enthält, ist, wobei die aromatischen oder heteroaromatischen Gruppen gegebenenfalls mit ein, zwei oder drei R^{4a}-Atomen oder -Gruppen substituiert sind, die cycloaliphatischen oder heterocycloaliphatischen Gruppen gegebenen-

falls mit einem, zwei, drei oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen, Hydroxyl-, C₁₋₆-Alkoxy-, Thiol-, C₁₋₆-Alkylthio-, Hydroxy-, C₁₋₆-Alkyl-, Hydroxyethyl-, -CN-, NO₂-, -NHR⁵- oder N(R⁵)₂-Gruppen, substituiert sind, mit der Maßgabe, dass zwei R⁴- oder -Alk(R⁴)_m- oder zwei R^{4b}- oder -Alk(R^{4b})_m Substituenten miteinander verbunden sein können, um eine C₂₋₆-Alkyldioxy-Gruppe zu bilden, Alk¹ eine geradkettige oder verzweigt-kettige C₁₋₈-Alkylgruppe, eine C₆₋₁₂-Aryl- C₁₋₈-alkylgruppe, eine C₆₋₁₂-Arylgruppe, eine C₆₋₁₂-Aryloxy-C₁₋₈-alkylgruppe, eine C₁₋₈-Alkanoyloxy-C₁₋₈-alkylgruppe oder eine C₆₋₁₂-Aroyloxy-C₁₋₈-alkylgruppe ist, wobei die Gruppen gegebenenfalls mit einem oder mehreren R⁴-Substituenten substituiert sind,

R⁵ eine -Alk(R⁴)_m-, aromatische C₆₋₁₂-Gruppe, eine heteroaromatische C₁₋₉-Gruppe, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen, enthält, ist, wobei die aromatische oder heteroaromatische Gruppe gegebenenfalls mit ein, zwei oder drei R^{4a}-Atomen oder -Gruppen substituiert ist,

Alk eine gerade oder verzweigte C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl- oder C₂₋₆-Alkinylenkette ist, gegebenenfalls unterbrochen durch ein, zwei oder drei -O- oder -S-Atome oder Gruppen, ausgewählt aus -S(O)-, -S(O₂)- oder -N(R⁶)-,

R^{4a} Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, oder eine C₁₋₆-Alkyl-, C₁₋₆-Alkylamino-, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₆-alkoxy-, C₁₋₆-Alkylthiol-, C₁₋₆-Alkoxy-, C₅₋₇-Cycloalkoxy-, Halogen-C₁₋₆-alkyl-, Amino-(-NH₂), Amino-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-Dialkylamino-, Amino-C₁₋₆-alkoxy-, C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkoxy-, Di-C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkoxy-, Imido-, 1,1,3-Trioxobenzo[d]thiazolidino-, Nitro-, Cyano-, Hydroxyl-(-OH), Formyl- [HC(O)-], Carboxyl-(-CO₂H), -CO₂Alk¹, C₁₋₆-Alkanoyl-, Thiol-(-SH), Thio-C₁₋₆-alkyl-, -SC(NH₂)NH₂-, Sulfonyl-(-SO₃H), C₁₋₆-Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-(-SO₂NH₂), C₁₋₆-Alkylaminosulfonyl-, C₁₋₆-Dialkylaminosulfonyl-, Phenylaminosulfonyl-, Carboxamido-(-CONH₂), C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Dialkylaminocarbonyl-, Sulfonylamino-(-NHSO₂H), C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₆-Dialkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, 2-Nitraphenylsulfonylamino-, Aminosulfonylamino-(-NHSO₂NH₂), C₁₋₆-Alkylaminosulfonylamino-, C₁₋₆-Dialkylaminosulfonylamino-, Phenylaminosulfonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₆-Alkylaminocarbonylamino-, C₁₋₆-Dialkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, C₁₋₆-Alkanoylamino-, Phenylcarbonylamino-, C₁₋₆-Alkanoylamino-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonylamino-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkyl-, 4-(C₁₋₆-Alkyl)piperazinyl-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl-, 4-(C₁₋₆-Alkyl)piperazinyl-C₁₋₆-alkyl-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxy-, Hetero-C₃₋₆-alkyl-C₁₋₆-alkylamino-, Hetero-C₃₋₆-cycloalkylamino-, Tetrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Imidazolyl-C₁₋₆-alkyl-, Imidazolyl-C₁₋₆-alkoxy-, Triazolyl-C₁₋₆-alkoxy-, Imidazolylamino-C₁₋₆-alkoxy-, Phenylamino-, Benzylamino-, Benzyl- oder Pyridylmethylaminogruppe ist,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine gerad- oder verzweigt-kettige C₁₋₆-Alkylgruppe ist, m Null oder eine ganze Zahl 1, 2 oder 3 ist, oder die Salze, Solvate, Hydrate oder N-Oxide davon.

11. Verbindung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10, wobei R³ eine Phenyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Indolyl- oder Pyridylgruppe ist, gegebenenfalls mit einem, zwei oder drei -R^{4b}- oder -Alk(R^{4b})_m-Substituenten substituiert.

12. Verbindung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, wobei Ar eine Phenyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Indazolyl-, Benzimidazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinolyl-, Isochinolyl- oder Benzoxazolylgruppe ist, jeweils substituiert mit einem, zwei oder drei -R⁴- oder Alk(R⁴)_m-Substituenten.

13. Verbindung nach Anspruch 12, wobei Ar eine Phenylgruppe ist, die mit einem, zwei oder drei -R⁴- oder Alk(R⁴)_m-Substituenten substituiert ist.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 11 bis 13, wobei mindestens eines von -R⁴, -Alk(R⁴)_m, -R^{4b} oder -Alk(R^{4b})_m eine -X^{1a}(Alk^a)_pNR^{7a}R^{7b}-, -X^{1a}(Alk^a)_pNHet¹ oder -X^{1a}(Alk^a)_pAr²-Gruppe ist, wobei X^{1a} eine direkte Bindung oder ein Linkeratom oder eine Linkergruppe, ausgewählt aus -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁷), -C(R⁷)₂-, -CON(R⁷)-, -OC(O)N(R⁷)-, -CSN(R⁷)-, -N(R⁷)CO-, -N(R⁷)C(O)O-, -N(R⁷)CS-, -SON(R⁷)-, -SO₂N(R⁷)-, -N(R⁷)SO₂-, -N(R⁷)CON(R⁷)-, -N(R⁷)CSN(R⁷)-, -N(R⁷)SON(R⁷)- oder -N(R⁷)SO₂N(R⁷), ist, Alk^a wie für Alk definiert ist, p Null oder eine ganze Zahl 1 ist, R⁷ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe ist, R^{7a} und R^{7b}, welche gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigt-kettige C₁₋₆-Alkylgruppe ist, und -NHet¹ eine gegebenenfalls substituierte cyclische C₃₋₇-Amingruppe ist, die gegebenenfalls ein oder mehrere -O- oder -S-Atome oder -N(R⁶)- enthält.

15. Verbindung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10, welche
5-Cyano-4-phenyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin,
5-Cyano-N-[4-(2-imidazol-1-ylethyl)phenyl]-4-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrimidin-2-amin,
5-Cyano-4-(4-hydroxymethylphenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin,
5-Cyano-4-[(4-N,N-diethylaminomethyl)phenyl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin,
5-Cyano-4-[2-(3(R)-dimethylaminopyrrolidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-N-(indazol-5-yl)pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(indazol-5-yl)-pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cya-

no-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin,
5-Cyano-N-[4-(2-N,N-diethylaminoethylaminocarboxy)phenyl]-4-phenylpyrimidin-2-amin,
5-Cyano-4-phenyl-N-[4-[2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethyl]phenyl]pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-4(1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-[2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethyl]phenyl]pyrimidin-2-amin,
N-[3-(5-Cyano-4-thiophen-2-ylpyrimidin-2-ylamino)phenyl]-4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzamid,
4-[3-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-[2-(2-methylimidazol-1-yl)ethyl]phenyl]pyrimidin-2-amin;
5-Cyano-4-[4-(imidazol-1-yl)methyl]phenyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin, und die Salze, Solvate, Hydrate und N-Oxide davon ist.

16. Verbindung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10, welche
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]pyrimidin-2-amin,
5-Cyano-N-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-4-[4-(1-dimethylamino-1-methylethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-[2-piperidin-1-ylethyl]phenyl]pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-imidazol-1-ylethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[4-(2-morpholinoethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-[3-(2-morpholinoethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin,
5-Cyano-4-[4-(1-methyl-1-pyrrolidin-1-ylethyl)phenyl]-N-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin,
5-Cyano-4-[2-([2-(diethylamino)ethyl]amino)pyrimidin-5-yl]-N-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin,
4-[4-(1-Amino-1-methylethyl)phenyl]-5-cyano-N-(3-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin, und die Salze, Solvate, Hydrate und N-Oxide davon ist.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche eine Verbindung nach einem der Ansprüche 9 bis 16 zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern, Bindemitteln oder Verdünnungsmitteln umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen