



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 18 552 T2 2004.11.04**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 087 971 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 18 552.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB99/01110**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 923 800.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/065909**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.06.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **23.12.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.04.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **07.07.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.11.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 487/04**
A61K 31/505

(30) Unionspriorität:
89886 P 19.06.1998 US

(73) Patentinhaber:
Pfizer Products Inc., Groton, Conn., US

(74) Vertreter:
**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
**BLUMENKOPF, Andrew, Todd, Old Lyme, US;
FLANAGAN, Edward, Mark, Gales Ferry, US;
BROWN, Frank, Matthew, Pawcatuck, US;
CHANGELIAN, Steven, Paul, East Greenwich, US**

(54) Bezeichnung: **PYRROLO(2,3-D)PYRIMIDIN-VERBINDUNGEN**

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

Hintergrund der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-Verbindungen, die Inhibitoren von Proteintyrosinkinasen wie dem Enzym Janus-Kinase 3 (im weiteren auch als JAK3 bezeichnet) sind und die als solche therapeutische Nützlichkeit bzw. Anwendbarkeit als Immunsuppressiva für Organtransplantate, Lupus, multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Typ I-Diabetes und Komplikationen von Diabetes, Krebs, Asthma, atopische Dermatitis, Autoimmun-Thyroid-Störungen, Colitis ulcerosa, Crohn'sche Krankheit, Alzheimer-Krankheit, Leukämie und andere Indikationen sind, bei denen eine Immunsuppression wünschenswert wäre.

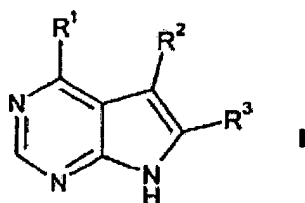
[0002] Diese Erfindung betrifft auch die Verwendung solcher Verbindungen zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung der vorgenannten Indikationen bei Säugetieren, insbesondere Menschen, und dafür nützliche pharmazeutische Zusammensetzungen.

[0003] JAK3 ist ein Mitglied der Janus-Familie von Proteintyrosinkinasen. Obwohl die anderen Mitglieder dieser Familie im Wesentlichen durch sämtliche Gewebe exprimiert werden, ist die JAK3-Expression auf hämatopoetische Zellen beschränkt. Dies ist in Übereinstimmung mit seiner wesentlichen Funktion in der Signalübertragung durch die Rezeptoren für IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 und IL-15 durch nicht kovalente Verbindung von JAK3 mit der Gammakette, die diesen vielkettigen Rezeptoren gemein ist. XSCID-Patientenpopulationen sind mit stark reduzierten JAK3-Protein-Spiegeln identifiziert worden oder mit genetischen Defekten der gemeinsamen Gammakette, was nahe legt, dass die Immunsuppression von der Blockierung der Signalübertragung durch den JAK3-Pfad herrührt. Tierstudien legen nahe, dass JAK3 nicht nur eine kritische Rolle bei der B- und T-Lymphozytenreifung spielt, sondern dass JAK3 in konstitutiver Form erforderlich ist, um die T-Zellenfunktion aufrecht zu erhalten. Die Modulation der Immunaktivität durch diesen neuen Mechanismus kann sich in der Behandlung von proliferativen T-Zellen-Störungen, wie Transplantatabstoßung und Autoimmunerkrankungen, nützlich erweisen.

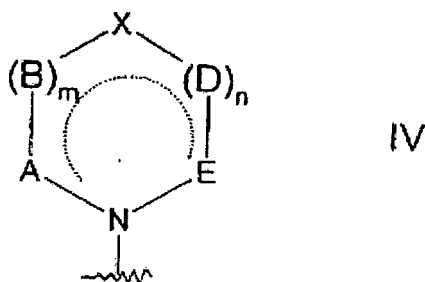
[0004] Die WO-A-97/27199 beschreibt Pyrrolopyrimidinverbindungen, die Inhibitoren von Proteinkinasen sind und zum Beispiel Antitumoraktivität aufweisen. Die WO-A-96/40142 und WO-A-98/23613 beschreiben heterozyklische ringverknüpfte Pyrimidinderivate, die nützlich in der Behandlung von hyperproliferativen Krankheiten, wie zum Beispiel Krebs und Akne, bei Säugetieren sind.

Zusammenfassung der Erfindung

[0005] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel



oder das pharmazeutisch annehmbare Salz davon, wobei R¹ eine Gruppe der Formel

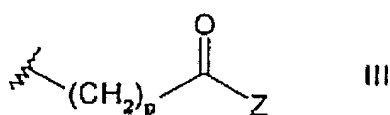


ist, worin die gestrichelte Linie fakultative Doppelbindungen darstellt;
m 0, 1, 2 oder 3 ist;
n 0, 1, 2 oder 3 ist;

X, B und D jeweils unabhängig voneinander Sauerstoff, S(O)_d, worin d 0, 1 oder 2 ist, NR⁶ oder CR⁷R⁸ sind; A und E jeweils CR⁷R⁸ sind; und

R⁶ ausgewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkyl(difluormethylen), (C₁-C₃)Alkyl(difluormethylen)(C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy(C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)Alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)Alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, (C₆-C₁₀)Aryl, (C₅-C₉)Heteroaryl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₆-C₁₀)aryl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, Hydroxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Acyloxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy(C₂-C₆)alkyl, Piperazinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Arylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkylsulfinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Arylsulfinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Arylsulfonyl(C₁-C₆)alkyl, Amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)Alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, R¹³CO(C₁-C₆)Alkyl, worin R¹³ für R²⁰O oder R²⁰R²¹N steht, worin R²⁰ und R²¹ jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkyl oder (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkyl; und R¹⁹ (C₂-C₆)Alkyl, worin R¹⁹ für (C₁-C₆)Acylpiperazino, (C₆-C₁₀)Arylpiperazino, (C₅-C₉)Heteroarylpiperazino, (C₁-C₆)Alkylpiperazino, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkylpiperazino, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkylpiperazino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Piperidyl, (C₁-C₆)Alkylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Arylpiperidyl, (C₅-C₉)Heteroarylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkylpiperidyl, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkylpiperidyl, (C₁-C₆)Alkoxyacyl, (C₁-C₆)Alkylaminoacyl, ((C₁-C₆)Alkyl)₂aminoacyl oder (C₁-C₆)Acylpiperidyl steht;

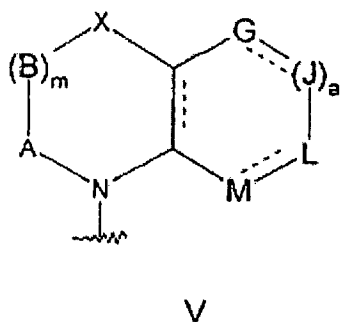
R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Deuterium, (C₁-C₆)Alkyl, Amino, Hydroxy, (C₁-C₆)Alkoxy, (C₁-C₆)Alkylamino, ((C₁-C₆)Alkyl)amino, (C₁-C₆)Acylamino, (C₁-C₆)Acyl(C₁-C₆)alkylamino, Carboxy, (C₁-C₆)Alkoxyacyl, (C₁-C₆)Alkylaminoacyl, ((C₁-C₆)Alkyl)₂aminoacyl, Aminoacyl, Trifluormethyl, Trifluormethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkyl(difluormethylen), (C₁-C₃)Alkyl(difluormethylen)(C₁-C₃)alkyl, (C₆-C₁₀)Aryl, (C₅-C₉)Heteroaryl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₆-C₁₀)aryl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, Hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Acyloxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy(C₁-C₆)alkyl, Piperazinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Acylamino(C₁-C₆)alkyl, Piperidyl, (C₁-C₆)Alkylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Arylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkylsulfinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Arylsulfinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Arylsulfonyl(C₁-C₆)alkyl, Amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)Alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, R¹³CO(C₁-C₆)Alkyl oder R¹³CO(C₃-C₁₀)Cycloalkyl, worin R¹³ für R²⁰O oder R²⁰R²¹N steht, worin R²⁰ und R²¹ jeweils unabhängig voneinander aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkyl oder (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, ausgewählt sind; R¹⁴, R¹⁴(C₁-C₆)Alkyl oder R¹⁴(C₃-C₁₀)Cycloalkyl, worin R¹⁴ (C₁-C₆)Acylpiperazino, (C₆-C₁₀)Arylpiperazino, (C₅-C₉)Heteroarylpiperazino, (C₁-C₆)Alkylpiperazino, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkylpiperazino, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkylpiperazino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Piperidyl, (C₁-C₆)Alkylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Arylpiperidyl, (C₅-C₉)Heteroarylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkylpiperidyl, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkylpiperidyl oder (C₁-C₆)Acylpiperidyl ist; oder einer Gruppe der Formel



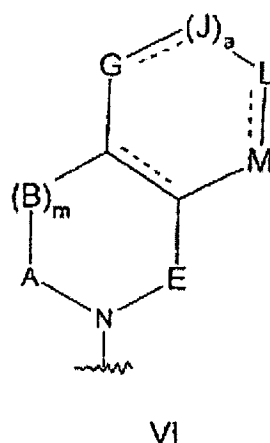
worin p 0, 1, 2 oder 3 ist; und

Z Hydroxy, (C₁-C₆)Alkoxy oder NR¹R² ist, worin R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, Piperidyl, (C₁-C₆)Alkylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Arylpiperidyl, (C₅-C₉)Heteroarylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkylpiperidyl, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkylpiperidyl, (C₁-C₆)Acylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Aryl, (C₅-C₉)Heteroaryl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₆-C₁₀)aryl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, R⁵(C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkyl(CHR⁵)(C₁-C₆)alkyl, worin R⁵ Hydroxy, (C₁-C₆)Acyloxy, (C₁-C₆)Alkoxy, Piperazino, (C₁-C₆)Acylamino, (C₁-C₆)Alkylthio, (C₆-C₁₀)Arylthio, (C₁-C₆)Alkylsulfinyl, (C₆-C₁₀)Arylsulfinyl, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, (C₆-C₁₀)Arylsulfonyl, Amino, (C₁-C₆)Alkylamino, ((C₁-C₆)Alkyl)₂amino, (C₁-C₆)Acylpiperazino, (C₁-C₆)Alkylpiperazino, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkylpiperazino, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkylpiperazino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino oder Pyrrolidino ist; R⁶ (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkyl(CHR⁶)(C₁-C₆)alkyl, worin R⁶ Piperidyl, (C₁-C₆)Alkylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Arylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkylpiperidyl, (C₅-C₉)Heteroarylpiperidyl oder (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkylpiperidyl ist;

oder wenn n mindestens 1 ist, D und E oder X jeweils CR⁷R⁸ sind, die benachbarten R⁷-Gruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, Gruppen der Formeln



oder



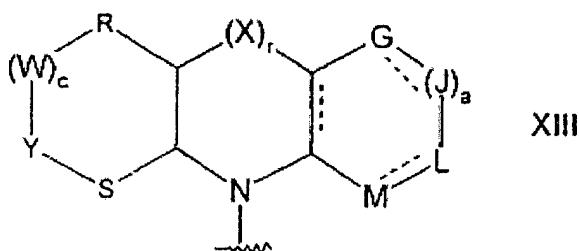
bilden, wobei die gestrichelten Linien fakultative Doppelbindungen darstellen;

a 0, 1 oder 2 ist;

m, A, B und X wie oben definiert sind; und

G, J, L und M jeweils unabhängig voneinander Sauerstoff, S(O)_d, worin d 0, 1 oder 2 ist, NR⁶ oder CR⁷R⁸, worin R⁶, R⁷ und R⁸ wie oben definiert sind, sind;

oder wenn n 1 ist, D und E jeweils CR⁷R⁸ sind und m 1 ist, A und B jeweils CR⁷R⁸ sind, die jeweiligen benachbarten R⁷-Gruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine Gruppe der folgenden Formel bilden



worin die gestrichelte Bindung fakultative Doppelbindungen darstellt;

a, G, J, L und M wie oben definiert sind;

r 0 oder 1 ist;

c 0, 1 oder 2 ist; und

R, W, Y und S jeweils unabhängig voneinander Sauerstoff, S(O)_d, worin d 0, 1 oder 2 ist, NR⁶ oder CR⁷R⁸, worin R⁶, R⁷ oder R⁸ wie oben definiert sind; sind;

R² und R³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Deuterium, Amino, Halogen, Hydroxy, Nitro, Carboxy, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, worin die Alkyl- oder Alkoxygruppen gegebenenfalls durch eine bis drei Gruppen, ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Carboxy, Amino(C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)Alkylamino, ((C₁-C₆)Alkyl)₂amino, (C₅-C₉)Heteroaryl, (C₂-C₉)Heterocycloalkyl, (C₃-C₉)Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)Aryl substituiert sind; oder R² und R³ jeweils unabhängig voneinander sind: (C₃-C₁₀)Cycloalkyl, (C₃-C₁₀)Cycloalkoxy, (C₁-C₆)Alkylamino, ((C₁-C₆)Alkyl)₂amino, (C₆-C₁₀)Arylamino, (C₁-C₆)Alkylthio, (C₆-C₁₀)Arylthio, (C₁-C₆)Alkylsulfinyl, (C₆-C₁₀)Arylsulfinyl, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, (C₆-C₁₀)Arylsulfonyl, (C₁-C₆)Acyl, (C₁-C₆)Alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)Alkylamino-CO-, (C₅-C₉)Heteroaryl, (C₂-C₉)Heterocycloalkyl oder (C₆-C₁₀)Aryl, wobei die Heteroaryl-, Heterocycloalkyl- und Arylgruppen gegebenenfalls substituiert sind durch ein bis drei Halogene, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)Alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)Alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, Carboxy, Carboxy(C₁-C₆)alkyl, Carboxy (C₁-C₆)alkoxy, Benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)Alkoxy-carbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)Aryl, Amino, Amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy-carbonylamino, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkoxy-carbonylamino, (C₁-C₆)Alkylamino, ((C₁-C₆)Alkyl)₂amino, (C₁-C₆)Alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)Alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)Alkoxy, Carboxy, Carboxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)Alkoxy-carbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)Alkyl-CO-NH-, Cyano, (C₅-C₉)Heterocycloalkyl, Amino-CO-NH-, (C₁-C₆)Alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₆)Alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₆-C₁₀)Arylamino-CO-NH-, (C₅-C₉)Heteroaryl-amino-CO-NH-, (C₁-C₆)Alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)Alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Arylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₉)Heteroaryl-amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)Sulfonylamino, (C₁-C₆)Alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Arylsulfonyl, (C₆-C₁₀)Arylsulfonylamino, (C₆-C₁₀)Arylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)Alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₉)Heteroaryl oder (C₂-C₉)Heterocycloalkyl;

mit der Maßgabe, dass, wenn A, B oder X in der Formel V oder VI als NR⁶ oder CR⁷R⁸ definiert ist, R² und/oder

R³ Halogen sein muss/müssen;
 mit der Maßgabe, dass, wenn R² und R³ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₆)Alkyl sind, R¹ nicht unsubstituiertes Piperidinyl sein kann;
 mit der Maßgabe, dass, wenn R² und R³ jeweils Wasserstoff sind, R¹ nicht unsubstituiertes Morpholinyl oder Pyrrolidinyl sein kann;
 mit der Maßgabe, dass, wenn R² und R³ jeweils Wasserstoff sind, R¹ nicht Piperazinyl sein kann; und
 mit der Maßgabe, dass die Gruppen der Formeln IV, V, VI oder XIII nicht zwei oder mehr Sauerstoff, Schwefel oder Kombinationen davon in benachbarten Positionen enthalten.

[0006] Die vorliegende Erfindung betrifft auch pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I. Die Säuren, die verwendet werden, um die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze der vorher erwähnten erfindungsgemäßen basischen Verbindungen herzustellen, sind solche, die nichttoxische Säureadditionssalze bilden, d. h. Salze, die pharmakologisch annehmbare Anionen enthalten, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Nitrat, Sulfat, Bisulfat, Phosphat, Säurephosphat, Acetat, Lactat, Citrat, Säurecitrat, Tartrat, Bitartrat, Succinat, Maleat, Fumarat, Gluconat, Saccharat, Benzoat, Methansulfonat, Ethansulfonat, Benzolsulfonat, p-Toluolsulfonat und Pamoat [d. h. 1,1'-Methylen-bis-(2-hydroxy-3-naphthoat)]-Salze.

[0007] Die Erfindung betrifft auch basische Additionssalze der Formel I. Die chemischen Basen, die als Reagenzien verwendet werden können, um die pharmazeutisch annehmbaren Basensalze solcher Verbindungen der Formel I herzustellen, die ihrer Natur nach sauer sind, sind solche, die nicht toxische Basensalze mit solchen Verbindungen bilden. Solche nicht toxischen Basensalze schließen solche ein, die von solchen pharmakologisch annehmbaren Kationen, wie Alkalimetallkationen (zum Beispiel Kalium und Natrium) und Erdalkalimetallkationen (zum Beispiel Calcium und Magnesium), abgeleitet sind, Ammonium oder wasserlösliche Aminadditionssalze, wie N-Methylglucamin(meglumin), und die niederen Alkanolammonium- und andere Basensalze pharmazeutisch annehmbarer organischer Amine, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0008] Der Begriff „Alkyl“ schließt, so wie er hier verwendet wird, sofern nichts anderes angegeben ist, gesättigte einwertige Kohlenwasserstoffradikale mit geradkettigen, verzweigt-kettigen oder zyklischen Gruppen oder Kombinationen davon ein.

[0009] Der Begriff „Alkoxy“ schließt, so wie er hier verwendet wird, O-Alkylgruppen ein, worin „Alkyl“ wie oben definiert ist.

[0010] Der Begriff „Halogen“ schließt, so wie er hier verwendet wird, wenn nichts anderes angegeben ist, Fluor, Chlor, Brom oder Iod ein.

[0011] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können Doppelbindungen enthalten. Wenn solche Doppelbindungen vorliegen, können die erfindungsgemäßen Verbindungen in cis- und trans-Konfigurationen und als Gemische davon vorliegen.

[0012] Soweit nichts anderes angegeben ist, können die hier erwähnten Alkyl- und Alkenylgruppen sowie die Alkylreste anderer hier erwähnten Gruppen (zum Beispiel Alkoxy) linear oder verzweigt sein und sie können auch zyklisch (zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl) sein oder linear oder verzweigt sein und zyklische Reste enthalten. Soweit nichts anderes angegeben ist, schließt Halogen Fluor, Chlor, Brom und Iod ein.

[0013] (C₃-C₁₀) Cycloalkyl bezieht sich, wenn es hier verwendet wird, auf Cycloalkylgruppen, die null bis zwei Unättigungsgrade enthalten, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, 1,3-Cyclohexadien, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Bicyclo[3.2.1]octan, Norbornanyl etc.

[0014] (C₂-C₉)Heterocycloalkyl bezieht sich, wenn es hier verwendet wird, auf Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranlyl, Dihydrofuranlyl, Tetrahydropyranlyl, Pyranlyl, Thiopyranlyl, Aziridinyl, Oxiranlyl, Methylendioxylyl, Chromenyl, Isoxazolidinyl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Isothiazolidinyl, 1,3-Thiazolidin-3-yl, 1,2-Pyrazolidin-2-yl, 1,3-Pyrazolidin-1-yl, Piperidinyl, Thio-morpholinyl, 1,2-Tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-Tetrahydrothiazin-1-yl, Tetrahydroazepinyl, Piperazinyl, Chromanyl etc. Der Fachmann wird kennen, dass die Verknüpfung der genannten (C₂-C₉)Heterocycloalkyl-Ringe über ein Kohlenstoffatom oder ein sp³-hybridisiertes Stickstoffheteroatom erfolgt.

[0015] (C₂-C₉)Heteroaryl bezieht sich, wenn es hier verwendet wird, auf Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Imidazolyl, 1,3,5-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazol-

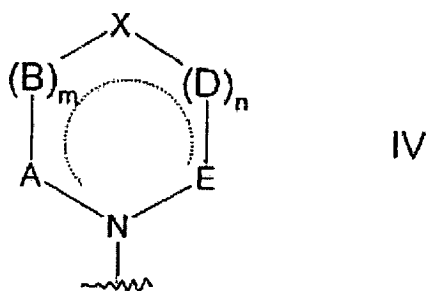
lyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,3,5-Thiadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, Pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, Cinnolinyl, Pteridinyl, Purinyl, 6,7-Dihydro-5H-[1]pyridinyl, Benzo[b]thiophenyl, 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin-3-yl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzisoxazolyl, Benzimidazolyl, Thianaphthenyl, Isothianaphthenyl, Benzofuranyl, Isobenzofuranyl, Isoindolyl, Indolyl, Indolizinyl, Indazolyl, Isochinolyl, Chinolyl, Phthalazinyl, Chinoxalyl, Chinazolyl, Benzoxazinyl etc. Es versteht sich für den Fachmann, dass die Verknüpfung der (C₂-C₉)Heterocycloalkyl-Ringe über ein Kohlenstoffatom oder ein sp³-hybridisiertes Stickstoffheteroatom erfolgt.

[0016] (C₆-C₁₀)Aryl bezieht sich, wenn es hier verwendet wird, auf Phenyl oder Naphthyl.

[0017] Verbindungen der Formel (I) können in pharmazeutisch annehmbarer Form entweder einzeln oder in Verbindung mit einem oder mehreren zusätzlichen Mitteln, die ein Säugetierimmunsystem modulieren, oder zusammen mit antiinflammatorischen Mitteln verabreicht werden. Diese Mittel schließen Cyclosporin A (zum Beispiel Sandimmune® oder Neoral®), Rapamycin, FK-506 (Tacrolimus), Leflunomid, Deoxyspergualin, Mycophenolat (zum Beispiel Cellcept®), Azathioprin (zum Beispiel Imuran®), Daclizumab (zum Beispiel Zenapax®), OKT3 (zum Beispiel Orthoclone®), AtGam, Aspirin, Acetaminophen, Ibuprofen, Naproxen, Piroxicam und antiinflammatorische Steroide (zum Beispiel Prednisolon oder Dexamethason) ein. Diese Mittel können als Teil derselben oder als separate Dosierungsformen über denselben oder einen verschiedenen Verabreichungsweg und mit derselben oder einer verschiedenen Verabreichungshäufigkeit gemäß üblicher pharmazeutischer Praxis verabreicht werden.

[0018] Die erfindungsgemäßen Verbindungen schließen sämtliche Konfigurationsisomeren (zum Beispiel cis- und trans-Isomere) und sämtliche optischen Isomeren der Verbindungen der Formel I (zum Beispiel Enantiomere und Diastereomere) sowie racemische, diastereomere und andere Gemische solcher Isomeren ein. Die Erfindung schließt auch sämtliche Rotamere der Verbindungen der Formel I sowie scelemische Gemische ein.

[0019] Bevorzugte Verbindungen der Formel I schließen solche ein, worin R¹ eine Gruppe der Formel



ist, worin die gestrichelte Linie fakultative Doppelbindungen darstellt;

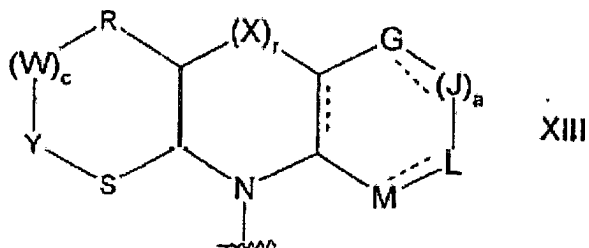
m 0, 1, 2 oder 3 ist;

n 0, 1, 2 oder 3 ist;

X, B und D jeweils unabhängig voneinander Sauerstoff, S(O)_d, worin d 0, 1 oder 2 ist, NR⁶ oder CR⁷R⁸ sind;

A und E jeweils unabhängig voneinander CR⁷R⁸ oder NR⁶ sind;

oder wenn n 1 ist, D und E jeweils CR⁷R⁸ sind und m 1 ist, A und B jeweils CR⁷R⁸ sind, die jeweiligen benachbarten R⁷-Gruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine Gruppe der folgenden Formel bilden können:



worin die gestrichelte Bindung fakultative Doppelbindungen darstellt;

a, G, J, L und M wie oben definiert sind;

r 0 oder 1 ist;

c 0, 1 oder 2 ist; und

R, W, Y und S jeweils unabhängig Sauerstoff, S(O)_d, worin d 0, 1 oder 2 ist, NR⁶ oder CR⁷R⁸, worin R⁶, R⁷ und R⁸ wie oben definiert sind, sind.

[0020] Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I schließen solche ein, worin R² und R³ jeweils unabhängig voneinander aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, (C₃-C₁₀)Cycloalkyl, (C₃-C₁₀)Cycloalkoxy, (C₂-C₉)Heterocycloalkyl, (C₅-C₉)Heteroaryl oder (C₆-C₁₀)Aryl ausgewählt sind.

[0021] Spezielle bevorzugte Verbindungen der Formel I schließen die folgenden ein:

5-Fluor-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;
 4-Piperidin-1-yl-5-trifluormethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;
 N,N-Dimethyl-N'-[3-(4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)benzyl]ethan-1,2-diamin;
 2-[1-(5-m-Tolyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]ethanol;
 5-(3-Isopropylphenyl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;
 5-(3-Methyl-3H-imidazol-4-yl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;
 5-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;
 5-(2-Methylpyridin-4-yl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;
 5-Chlor-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;
 5-Ethynyl-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;
 4-Piperidin-1-yl-5-m-tolyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin; und
 4-(3,3-Dimethylpiperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.

[0022] Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur (a) Behandlung oder Prävention einer Störung oder eines Zustandes, ausgewählt aus Organtransplantatabstoßung, Lupus, multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Typ I-Diabetes und Komplikationen, die aus Diabetes resultieren, Krebs, Asthma, atopischer Dermatitis, Autoimmun-Schilddrüsen-Störungen, Colitis ulcerosa, Crohn-Krankheit, Alzheimer-Krankheit, Leukämie und anderen Autoimmunkrankheiten, oder (b) Inhibierung von Proteintyrosinkinasen oder Janus-Kinase 3 (JAK3) in einem Säuger, einschließlich eines Menschen, die eine Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, die bei solchen Störungen oder Zuständen wirksam ist, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

[0023] Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur (a) Behandlung oder Prävention einer Störung oder eines Zustandes, ausgewählt aus Organtransplantatabstoßung, Lupus, multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Typ-I-Diabetes und Komplikationen, die aus Diabetes resultieren, Krebs, Asthma, atopischer Dermatitis, Autoimmun-Schilddrüsen-Störungen, Colitis ulcerosa, Crohn-Krankheit, Alzheimer-Krankheit, Leukämie und anderen Autoimmunkrankheiten, oder (b) Inhibierung von Proteintyrosinkinasen oder Janus-Kinase 3 (JAK3) in einem Säuger, einschließlich eines Menschen, die eine Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes allein oder in Kombination mit T-Zellen-immunsuppressiven Mitteln oder mit Mitteln gegen Entzündungen, die bei solchen Störungen oder Zuständen wirksam sind, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

[0024] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments für die Inhibierung von Proteintyrosinkinasen oder Janus-Kinase 3 (JAK3) in einem Säuger, einschließlich eines Menschen.

[0025] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung oder Prävention einer Störung oder eines Zustandes, ausgewählt aus Organtransplantatabstossung, Lupus, multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Typ-I-Diabetes und Komplikationen, die aus Diabetes resultieren, Krebs, Asthma, atopischer Dermatitis, Autoimmun-Schilddrüsen-Störungen, Colitis ulcerosa, Crohn-Krankheit, Alzheimer-Krankheit, Leukämie und anderen Autoimmunkrankheiten, in einem Säuger, einschließlich eines Menschen.

[0026] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, allein oder in Kombination mit T-Zellen-immunsuppressiven Mitteln oder mit Mitteln gegen Entzündungen, zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung von Proteintyrosinkinasen oder Janus-Kinase 3 (JAK3) in einem Säuger, einschließlich eines Menschen.

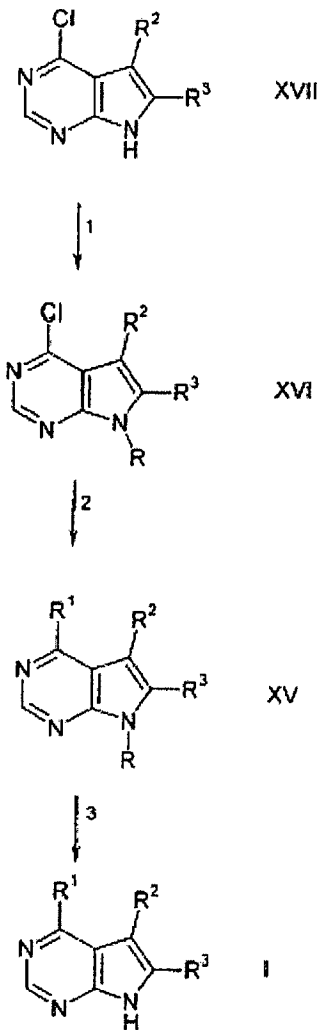
[0027] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, allein oder in Kombination mit T-Zellen-immunsuppressiven Mitteln oder mit Mitteln gegen Entzündungen zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung oder Prävention einer Störung oder eines Zustandes, ausgewählt aus Organtransplantatabstossung,

Lupus, multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Typ-I-Diabetes und Komplikationen, die aus Diabetes resultieren, Krebs, Asthma, atopischer Dermatitis, Autoimmun-Schilddrüsen-Störungen, Colitis ulcerosa, Crohn-Krankheit, Alzheimer-Krankheit, Leukämie und anderen Autoimmunkrankheiten in einem Säuger, einschließlich eines Menschen.

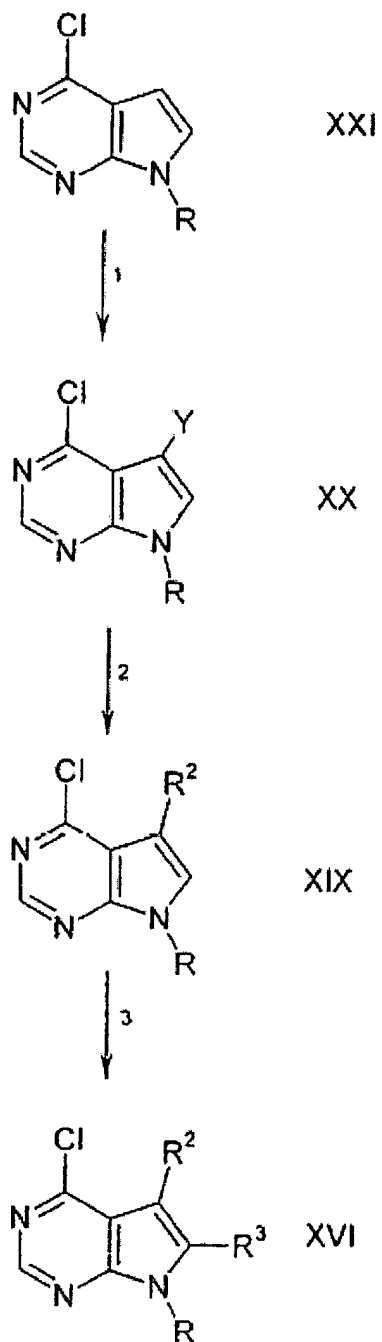
Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0028] Die folgenden Reaktionsschemata illustrieren die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Soweit nichts anderes angegeben ist, sind R^1 , R^2 , R^3 und R^9 in den folgenden Reaktionsschemata und in der folgenden Erörterung wie oben definiert.

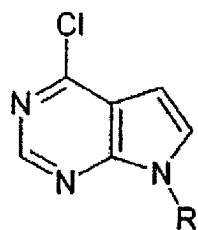
SCHEMA 1



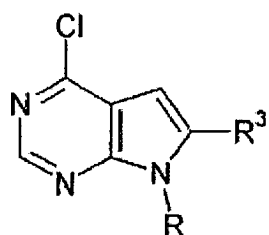
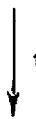
SCHEMA 2



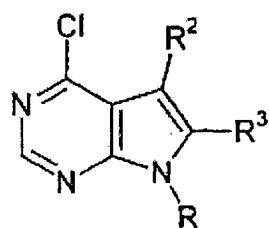
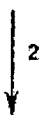
SCHEMA 3



XXI

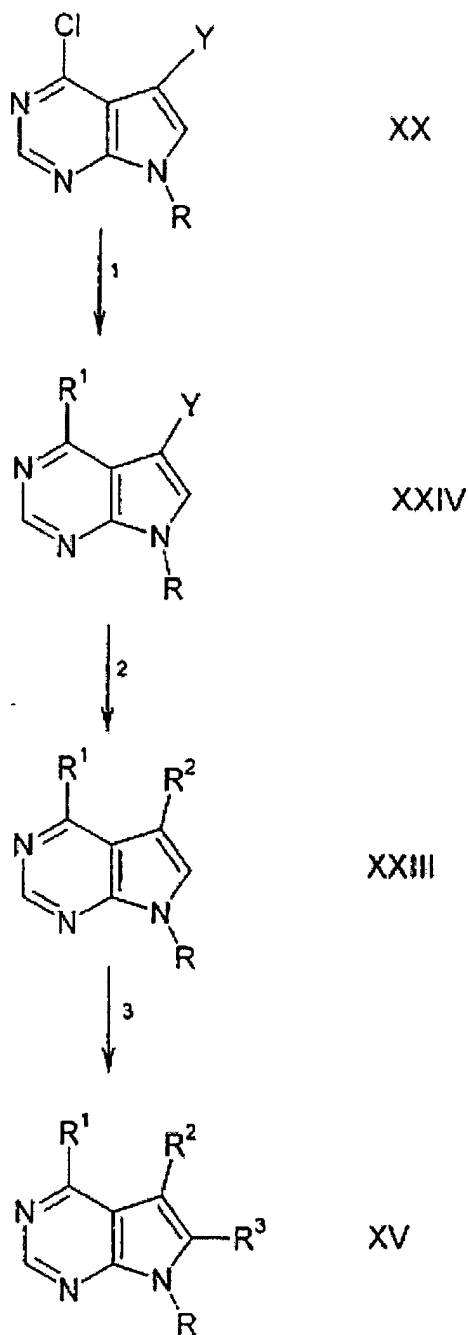


XXII



XVI

SCHEMA 4



[0029] In Reaktion 1 von Schema 1 wird die 4-Chlorpyrrolo[2,3-d]pyrimidin-Verbindung der Formel XVII zu der entsprechenden Verbindung der Formel XVI, worin R für Benzolsulfonyl oder Benzyl steht, durch Behandlung von XVII mit Benzolsulfonylchlorid, Benzylchlorid oder Benzylbromid in Gegenwart einer Base, wie Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat, und eines polaren aprotischen Lösungsmittels, wie Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, umgewandelt. Das Reaktionsgemisch wird bei einer Temperatur zwischen etwa 0°C bis etwa 70°C, vorzugsweise etwa 30°C, über einen Zeitraum zwischen etwa einer Stunde und etwa drei Stunden, vorzugsweise etwa zwei Stunden, gerührt.

[0030] In Reaktion 2 von Schema 1 wird die 4-Chlorpyrrolo[2,3-d]pyrimidin-Verbindung der Formel XVI zu der entsprechenden 4-Aminopyrrolo[2,3-d]pyrimidin-Verbindung der Formel XV durch Kupplung von XVI mit einer Verbindung der Formel R¹H umgewandelt. Die Reaktion wird in einem alkoholischen Lösungsmittel, wie tert-Butanol, Methanol oder Ethanol, oder anderen hochsiedenden organischen Lösungsmitteln, wie Dimethylformamid, 1,4-Dioxan oder 1,2-Dichlorethan, bei einer Temperatur zwischen etwa 60°C bis etwa 120°C, vorzugsweise etwa 80°C durchgeführt. Typische Reaktionszeiten liegen zwischen etwa zwei Stunden bis etwa 48 Stunden, vorzugsweise etwa 16 Stunden.

[0031] In Reaktion 3 von Schema 1 wird die Schutzgruppe von der Verbindung der Formel XV, worin R für Benzolsulfonyl steht, zur Herstellung der entsprechenden Verbindung der Formel I abgespalten, indem XV mit einer Alkalibase, wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, in einem alkoholischen Lösungsmittel, wie Methanol oder Ethanol, oder gemischten Lösungsmitteln, wie Alkohol/Tetrahydrofuran oder Alkohol/Wasser, behandelt wird. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur über einen Zeitraum zwischen etwa 15 Minuten bis etwa eine Stunde, vorzugsweise 30 Minuten durchgeführt. Die Entfernung der Schutzgruppe von der Verbindung der Formel XV, worin R Benzyl ist, wird durch Behandlung von XV mit Natrium in Ammoniak bei einer Temperatur von etwa -78°C über einen Zeitraum zwischen etwa 15 Minuten bis etwa eine Stunde durchgeführt.

[0032] In Reaktion 1 von Schema 2 wird die 4-Chlorpyrrolo[2,3-d]pyrimidin-Verbindung der Formel XXI, worin R Wasserstoff oder Benzolsulfonat ist, zu der 4-Chlor-5-halopyrrolo[2,3-d]pyrimidin-Verbindung der Formel XX, worin Y für Chlor, Brom oder Iod steht, durch Umsetzung von XXI mit N-Chlorsuccinimid, N-Bromsuccinimid oder N-Iodsuccinimid umgewandelt. Das Reaktionsgemisch wird in Chloroform über einen Zeitraum zwischen etwa einer Stunde bis etwa drei Stunden, vorzugsweise etwa einer Stunde unter Rückfluss erhitzt. Alternativ wird in Reaktion 1 von Schema 2 4-Chlorpyrrolo[2,3-d]pyrimidin der Formel XXI, worin R für Wasserstoff steht, zu dem entsprechenden 4-Chlor-5-Nitropyrrolo[2,3-d]pyrimidin der Formel XX, worin Y Nitro bedeutet, durch Umsetzung von XXI mit Salpetersäure in Schwefelsäure bei einer Temperatur zwischen etwa -10°C bis etwa 10°C , vorzugsweise etwa 0°C , über einen Zeitraum zwischen etwa fünf Minuten bis etwa 15 Minuten, vorzugsweise etwa 10 Minuten, umgewandelt. Die Verbindung der Formel XXI, worin Y Nitro ist, wird zu dem entsprechenden 4-Chlor-5-aminopyrrolo[2,3-d]pyrimidin der Formel XX, worin Y für Amino steht, durch Umsetzen von XXI unter einer Reihe von Bedingungen, die dem Fachmann bekannt sind, wie Palladium-Hydrogenolyse oder Zinn(IV)chlorid und Salzsäure, umgewandelt.

[0033] In Reaktion 2 von Schema 2 wird die 4-Chlor-5-halopyrrolo[2,3-d]pyrimidin-Verbindung der Formel XX, worin R für Wasserstoff steht, zu der entsprechenden Verbindung der Formel XIX, worin R^2 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)Alkyl oder Benzyl ist, durch Behandlung von XX mit N-Butyllithium bei einer Temperatur von etwa -78°C und Umsetzung der Dianionzwischenstufe, die so hergestellt worden ist, mit einem Alkylhalogenid oder Benzylhalogenid bei einer Temperatur zwischen etwa -78°C bis Raumtemperatur, vorzugsweise Raumtemperatur, umgewandelt. Alternativ wird das so hergestellte bzw. gebildete Dianion mit molekularem Sauerstoff unter Bildung der entsprechenden 4-Chlor-5-hydroxypyrrrolo[2,3-d]pyrimidin-Verbindung der Formel XIX, worin R^2 Hydroxy ist, umgesetzt. Die Verbindung der Formel XX, worin Y für Brom oder Iod steht und R Benzolsulfonat bedeutet, wird zu der Verbindung der Formel XIX, worin R^2 ($\text{C}_6\text{-C}_{12}$)Aryl oder Vinyl ist, durch Behandlung von XX mit N-Butyllithium bei einer Temperatur von etwa -78°C und anschließender Zugabe von Zinkchlorid bei einer Temperatur von etwa -78°C umgewandelt. Die so hergestellte entsprechende Organozinkzwischenstufe wird anschließend mit Aryliodid oder Vinylidid in Gegenwart einer katalytischen Menge Palladiums umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei einer Temperatur zwischen etwa 50°C bis etwa 80°C , vorzugsweise etwa 70°C , über einen Zeitraum zwischen etwa einer Stunde bis etwa drei Stunden, vorzugsweise etwa eine Stunde, gerührt.

[0034] In Reaktion 3 von Schema 2 wird die Verbindung der Formel XIX zu der entsprechenden Verbindung der Formel XVI durch Behandlung von XIX mit N-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamin oder Natriumhydrid bei einer Temperatur von etwa -78°C in Gegenwart eines polaren aprotischen Lösungsmittels, wie Tetrahydrofuran, umgewandelt. Die so hergestellte anionische Zwischenstufe wird weiter mit (a) einem Alkylhalogenid oder Benzylhalogenid bei einer Temperatur zwischen etwa -78°C bis Raumtemperatur, vorzugsweise -78°C , wenn R^3 für Alkyl oder Benzyl steht, umgesetzt, (b) einem Aldehyd oder Keton bei einer Temperatur zwischen etwa -78°C bis Raumtemperatur, vorzugsweise -78°C , wenn R^3 für Alkoxy steht und (c) Zinkchlorid bei einer Temperatur zwischen etwa -78°C bis Raumtemperatur, vorzugsweise -78°C , und die so gebildete entsprechende Organozinkzwischenstufe wird anschließend mit Aryliodid oder Vinylidid in Gegenwart einer katalytischen Menge Palladiums umgesetzt. Das resultierende Reaktionsgemisch wird bei einer Temperatur zwischen etwa 50°C bis etwa 80°C , vorzugsweise etwa 70°C , über einen Zeitraum zwischen etwa einer Stunde bis etwa drei Stunden, vorzugsweise etwa eine Stunde, gerührt. Alternativ wird das so gebildete Anion mit molekularem Sauerstoff umgesetzt, um die entsprechende 4-Chlor-6-hydroxypyrrrolo[2,3-d]pyrimidin-Verbindung der Formel XVI, worin R^3 Hydroxy ist, herzustellen.

[0035] In Reaktion 1 von Schema 3 wird die 4-Chlorpyrrolo[2,3-d]pyrimidin-Verbindung der Formel XXI zu der entsprechenden Verbindung der Formel XXII gemäß den oben in Reaktion 3 von Schema 2 beschriebenen Verfahren umgewandelt.

[0036] In Reaktion 2 von Schema 3 wird die Verbindung der Formel XXII zu der entsprechenden Verbindung der Formel XVI gemäß den oben in Reaktionen 1 und 2 von Schema 3 beschriebenen Verfahren umgewandelt.

[0037] In Reaktion 1 von Schema 4 wird die 4-Chlorpyrrolo[2,3-d]pyrimidin-Verbindung der Formel XX zu der entsprechenden 4-Aminopyrrolo[2,3-d]pyrimidin-Verbindung der Formel XXIV gemäß dem oben in Reaktion 2 beschriebenen Verfahren umgewandelt.

[0038] In Reaktion 2 von Schema 4 wird die 4-Amino-5-halopyrrolo[2,3-d]pyrimidin-Verbindung der Formel XXIV, worin R Benzolsulfonat ist und Z für Brom oder Iod steht, zu der entsprechenden Verbindung der Formel XXIII durch Umsetzung von XXIV mit (a) Arylboronsäure, wenn R² für Aryl steht, in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, in Gegenwart einer katalytischen Menge Palladium(0) bei einer Temperatur zwischen etwa 50°C bis etwa 100°C, vorzugsweise etwa 70°C, über einen Zeitraum zwischen etwa zwei Stunden bis etwa 48 Stunden, vorzugsweise etwa 12 Stunden, (b) Alkinen, wenn R² für Alkynyl steht, in Gegenwart einer katalytischen Menge von Kupfer(I)iodid und Palladium(0) und einem polaren Lösungsmittel wie Dimethylformamid bei Raumtemperatur über einen Zeitraum zwischen etwa einer Stunde und etwa fünf Stunden, vorzugsweise etwa drei Stunden und (c) Alkenen oder Styrolen, wenn R² für Vinyl oder Styryl steht, in Gegenwart einer katalytischen Menge Palladium in Dimethylformamid, Dioxan oder Tetrahydrofuran bei einer Temperatur zwischen etwa 80°C bis etwa 100°C, vorzugsweise etwa 100°C, über einen Zeitraum zwischen etwa zwei Stunden bis etwa 48 Stunden, vorzugsweise etwa 48 Stunden, umgewandelt.

[0039] In Reaktion 3 von Schema 4 wird die Verbindung der Formel XXIII zu der entsprechenden Verbindung der Formel XV gemäß dem oben in Reaktion 3 von Schema 2 beschriebenen Verfahren umgewandelt.

[0040] Die erfindungsgemäßen Verbindungen, die ihrer Natur nach basisch sind, können eine große Vielzahl verschiedener Salze mit verschiedenen anorganischen und organischen Säuren bilden. Obwohl solche Salze für die Verabreichung an Tieren pharmazeutisch annehmbar sein müssen, ist es in der Praxis häufig zweckmäßig, die erfindungsgemäße Verbindung aus dem Reaktionsgemisch als ein pharmazeutisch nicht annehmbares Salz zu isolieren und das letztere einfach zu der freien Base durch Behandlung mit einem alkalischen Reagens zurückzuverwandeln und die letztgenannte freie Base in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz umzuwandeln. Die Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen basischen Verbindungen werden in einfacher Weise durch Behandeln der basischen Verbindung mit einer im wesentlichen äquivalenten Menge der gewählten Mineral- oder organischen Säure in einem wässrigen Lösungsmedium oder in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie Methanol oder Ethanol, hergestellt. Bei vorsichtigem Eindampfen des Lösungsmittels wird das gewünschte feste Salz leicht erhalten. Das gewünschte Säuresalz kann auch aus einer Lösung der freien Base in einem organischen Lösungsmittel durch Zugabe einer geeigneten Mineral- oder organischen Säure zu der Lösung ausgefällt werden.

[0041] Die erfindungsgemäßen Verbindungen, die ihrer Natur nach sauer sind, können mit zahlreichen pharmakologisch annehmbaren Kationen basische Salze bilden. Beispiele solcher Salze schließen die Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze und insbesondere die Natrium- und Kaliumsalze ein. Diese Salze werden sämtlich durch übliche Verfahren hergestellt. Die chemischen Basen, die als Reagenzien verwendet werden, um die pharmazeutisch annehmbaren erfindungsgemäßen basischen Salze herzustellen, sind solche, die nichttoxische basische Salze mit den erfindungsgemäßen sauren Verbindungen bilden. Solche nichttoxischen basischen Salze schließen solche ein, die von solchen pharmakologisch annehmbaren Kationen, wie Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium usw., abgeleitet sind. Diese Salze können in einfacher Weise durch Behandlung der entsprechenden sauren Verbindungen mit einer wässrigen Lösung, die die gewünschten pharmakologisch annehmbaren Kationen enthält, und anschließendem Eindampfen der resultierenden Lösung zur Trockne, vorzugsweise unter vermindertem Druck, hergestellt werden. Alternativ können sie auch durch Mischen von Niedrigalkanol-Lösungen der sauren Verbindungen und des gewünschten Alkalimetallalkoxids und anschließendem Eindampfen der resultierenden Lösung zur Trockene in derselben Weise wie zuvor hergestellt werden. In beiden Fällen werden vorzugsweise stöchiometrische Mengen der Reagenzien verwendet, um die Vollständigkeit der Reaktion und maximale Ausbeuten an dem gewünschten Endprodukt sicherzustellen.

[0042] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auf herkömmliche Weise unter Verwendung von einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern formuliert werden. So können die aktiven erfindungsgemäßen Verbindungen für die orale, bukkale, intranasale, parenterale (zum Beispiel intravenöse, intramuskuläre oder subkutane) oder rektale Verabreichung oder in einer für die Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation geeignete Form formuliert werden. Die aktiven erfindungsgemäßen Verbindungen können auch für die verzögerte Freisetzung formuliert werden.

[0043] Für die orale Verabreichung können die pharmazeutischen Zusammensetzungen die Form von beispielsweise Tabletten oder Kapseln annehmen, die durch herkömmliche Mittel mit pharmazeutisch annehmbaren Exzipienzien wie Bindemitteln (zum Beispiel vorgelatiniertes Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxy-

propylmethylcellulose); Füllstoffen (zum Beispiel Lactose, mikrokristalline Cellulose oder Calciumphosphat); Gleitmitteln (zum Beispiel Magnesiumstearat, Talk oder Siliciumdioxid); Sprengmitteln (zum Beispiel Kartoffelstärke oder Natriumstärkeglycolat); oder Netzmitteln (zum Beispiel Natriumlaurylsulfat) hergestellt werden. Die Tabletten können nach im Stand der Technik gut bekannten Verfahren beschichtet werden. Flüssige Zubereitungen für die orale Verabreichung können die Form von beispielsweise Lösungen, Sirupen oder Suspensionen annehmen oder sie können als ein Trockenprodukt für die Zubereitung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Vehikel vor der Verwendung dargereicht werden. Solche flüssige Zubereitungen können durch herkömmliche Mittel mit pharmazeutisch annehmbaren Zusätzen, wie Suspendiermittel (zum Beispiel Sorbitsirup, Methylcellulose oder hydrierten Speisefetten); Emulgatoren (zum Beispiel Lecithin oder Akazienöl); nichtwässrigen Vehikeln (zum Beispiel Mandelöl, Ölester oder Ethylalkohol); und Konservierungsstoffen (zum Beispiel Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoaten oder Sorbinsäure), hergestellt werden.

[0044] Für die bukkale Verabreichung kann die Zusammensetzung die Form von Tabletten oder Pastillen, die auf übliche Weise formuliert werden, annehmen.

[0045] Die erfindungsgemäßen aktiven Verbindungen können für die parenterale Verabreichung durch Injektion, einschließlich der Verwendung konventioneller Katheter-Techniken oder Infusion, formuliert werden. Formulierungen für die Injektion können in Einheitsdosisform, zum Beispiel in Ampullen oder in Behältern mit Mehrfachdosis, zusammen mit einem zugesetzten Konservierungsmittel dargereicht werden. Die Zusammensetzungen können in der Form von Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in ölartigen oder wässrigen Vehikeln vorliegen und können Formulierungshilfsmittel wie Suspensions-, Stabilisierungs- und/oder Dispergiermittel enthalten. Alternativ kann der Wirkstoff in Pulverform für die Zubereitung mit einem geeigneten Vehikel, zum Beispiel sterilem pyrogenfreien Wasser, vor der Verwendung vorliegen.

[0046] Die erfindungsgemäßen aktiven Verbindungen können auch in Form von rektalen Zusammensetzungen, wie Suppositorien oder Retentionsklistiren, zum Beispiel mit üblichen Grundlagen für Suppositorien, wie Kakaobutter oder anderen Glyceriden, formuliert werden.

[0047] Für die intranasale Verabreichung oder die Verabreichung durch Inhalation werden die erfindungsgemäßen aktiven Verbindungen zweckmäßigerweise in der Form einer Lösung oder einer Suspension aus einem Pumpspraybehälter, der durch den Patienten bedient, d. h. gedrückt oder gepumpt wird, oder als Aerosolspray-Darreichungsform aus einem unter Druck stehenden Behälter oder Vernebler unter Verwendung eines geeigneten Treibmittels, wie Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan, Kohlendioxid oder einem anderen geeigneten Gas, dargereicht. Im Fall eines unter Druck stehenden Aerosols kann die Druckeinheit bestimmt werden, indem ein Ventil vorgesehen wird, das eine abgemessene bzw. bestimmte Menge abgibt. Der unter Druck stehende Behälter oder der Vernebler können eine Lösung oder Suspension der aktiven Verbindungen enthalten. Kapseln und Patronen (die zum Beispiel aus Gelatine hergestellt sind) für die Verwendung in einem Inhalator oder Insufflator können so formuliert werden, dass sie ein Pulvergemisch einer erfindungsgemäßen Verbindung und einer geeigneten Pulvergrundlage wie Lactose oder Stärke enthalten.

[0048] Eine empfohlene Dosis der aktiven erfindungsgemäßen Verbindungen für die orale, parenterale oder bukkale Verabreichung beträgt für die Behandlung der oben erwähnten Krankheitszustände (zum Beispiel Asthma) bei einem durchschnittlichen Erwachsenen 0,1 bis 1000 mg des Wirkstoffs pro Einheitsdosis, die beispielsweise ein- bis viermal pro Tag verabreicht werden könnte.

[0049] Aerosolformulierungen zur Behandlung der oben genannten Krankheitszustände (zum Beispiel rheumatoide Arthritis) werden vorzugsweise für den durchschnittlichen Erwachsenen so eingestellt, dass jede abgemessene Dosis oder jeder „Hub“ des Aerosols 20 µg bis 1000 µg der erfindungsgemäßen Verbindung enthält. Die tägliche Gesamtdosis an Aerosol liegt innerhalb des Bereichs von 0,1 mg bis 1000 mg. Die Verabreichung kann mehrmals am Tag, zum Beispiel 2-, 3-, 4-, oder 8-mal erfolgen, wobei beispielsweise jedes Mal 1, 2 oder 3 Dosen verabreicht werden.

[0050] Eine Verbindung der Formel (I) wird in einer pharmazeutisch annehmbaren Form entweder einzeln oder in Kombination mit einem oder mehreren zusätzlichen Mitteln, die ein Säugetierimmunsystem modulieren, oder mit antiinflammatorischen Mitteln, Mitteln, die Cyclosporin A (zum Beispiel Sandimmun® oder Neoral®), Rapamycin, FK-506 (Tacrolimus), Leflunomid, Deoxyspergualin, Mycophenolat (zum Beispiel Cellcept®), Azathioprin (zum Beispiel Imuran®), Daclizumab (zum Beispiel Zenapax®), OKT3 (zum Beispiel Orthocolon®), AtGam, Aspirin, Acetaminophen, Ibuprofen, Naproxen, Piroxicam und antiinflammatorische Steroide (zum Beispiel Prednisolon oder Dexamethason) einschließen, aber nicht darauf beschränkt sind, verabreicht und sol-

che Mittel können als ein Teil derselben oder separater Dosierungsformen über denselben oder einen verschiedenen Verabreichungsweg und mit derselben oder einer verschiedenen Häufigkeit gemäß üblicher pharmazeutischer Praxis verabreicht werden.

[0051] FK506 (Tacrolimus) wird oral in einer Menge von 0,10 bis 0,15 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ verabreicht. Die Dosis wird über den Minimumbereich der Tacrolimus-Spiegel im Serum überwacht.

[0052] Cyclosporin A (eine oral oder intravenöse Sandimmun-Formulierung oder Neoral[®], eine orale Lösung oder Kapseln) wird oral mit einer Menge von 5 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden innerhalb von 48 Stunden postoperativ verabreicht. Die Dosis wird über den Minimumbereich der Cyclosporin-A-Spiegel im Blut überwacht.

[0053] Die Wirkstoffe können für die verzögerte Freisetzung nach dem Fachmann an sich bekannten Verfahren formuliert werden. Beispiele für solche Formulierungen finden sich in den US-Patenten 3,538,214, 4,060,598, 4,173,626, 3,119,742 und 3,492,397.

[0054] Die Fähigkeit der Verbindungen der Formel I oder ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, die Janus-Kinase 3 zu inhibieren und folglich ihre Wirksamkeit zur Behandlung der durch die Janus-Kinase 3 gekennzeichneten Störungen oder Zustände zu demonstrieren, wird durch die folgenden in-vitro-Assay-Tests gezeigt.

Biologischer Assay

JAK3 (JH1 : GST) Enzymatischer Assay

[0055] Der JAK3-Kinase-Assay verwendet ein Protein, das in mit Baculovirus infizierten SF9-Zellen exprimiert wurde (ein Fusionsprotein aus GST und der katalytischen Domäne von menschlichem JAK3), welches durch Affinitätschromatographie auf Glutadion-Sepharose gereinigt wurde. Das Substrat für die Reaktion ist poly-Glutaminsäure-Tyrosin (PGT (4 : 1), Sigma-Katalog Nr. P0275), welches auf Nunc-Maxi-Sorp-Platten in einer Menge von 100 µg/ml über Nacht bei 37°C aufgetragen wurde. Am Morgen nach dem Aufbringen werden die Platten dreimal gewaschen und JAK3 wird in die Vertiefungen gegeben, die 100 µl Kinasepuffer (50 mM HEPES, pH 7,3, 125 mM NaCl, 24 mM MgCl₂) + 0,2 µM ATP + 1 mM Na-Orthovanadat) enthielten. Die Reaktion läuft 30 Minuten lang bei Raumtemperatur ab und die Platten werden noch dreimal gewaschen. Die Menge bzw. Konzentration an phosphoryliertem Tyrosin in einer bestimmten Vertiefung wird durch einen Standard-ELISA-Assay unter Verwendung eines Antiphosphotyrosin-Antikörpers (ICN PY20, Kat. Nr. 69-151-1) quantifiziert.

DND39/IL-4 Zellulärer Assay für JAK3-Kinaseinhibitoren

[0056] Der DND39/IL-4-Assay ist angelegt, um Inhibitoren der JAK3-Kinaseaktivität zu identifizieren, welche die besten Kandidaten für die Immunsuppression und/oder Allergie wären. Dieser Assay verwendet eine B-Zelllinie, genannt DND39, welche das Luciferasegen durch den Keimlinien-IgE-Promoter stabil in eines der Chromosomen integriert treiben ließ. Wenn diese Zellen mit IL-4 stimuliert werden, phosphoryliert die Kinase JAK3, die mit dem IL-4-Rezeptor assoziiert ist, den Signalüberträger STAT6. STAT6 bindet anschließend an den Keimlinien-IgE-Promoter und beginnt die Transkription des Luciferasegens. Die Luciferase wird in einem Lysat dieser Zellen unter Verwendung des Promega-Luciferase-Assayreagenssystems bestimmt.

[0057] Anmerkung: Die DND39-Zellen werden in RPMI 1640 kultiviert, das mit 10% durch Wärme inaktiviertem FCS, 2 mM L-Glutamin und 100 Einheiten/ml Pen./Strep. ergänzt wurde. Die Zellen werden in einer Menge von 1×10^5 bis 1×10^6 Zellen/ml gehalten. Freitags auf 1×10^5 geteilt beträgt ihre Anzahl montags etwa 1×10^6 . Anschließend werden sie unter der Woche im Verhältnis 1 : 2 geteilt und 200 ml in einem Kolben wie erforderlich aufbewahrt.

[0058] 3×10^5 DND39-Zellen werden in 100 µl RPMI 1640 plattiert, das mit 1% durch Wärme inaktiviertem FCS, 2 mM L-Glutamin und 100 Einheiten/ml Pen/Step in einer Vee-Tüpfelplatte mit 96 Vertiefungen (Nunc) ergänzt wurde. Die Verbindungen werden aufeinander folgend 1 : 2 in DMSO verdünnt, wobei man bei 4 mM bis 1,9 µM beginnt. Auf einer Polypropylen-Platte mit 96 Vertiefungen werden die Pipettenspitzen nach jeder Verdünnung gewechselt. Anschließend werden 5 µl jeder Verdünnung zu 500 µl an RPMI/1% Serum in einem Gestell mit 96 Röhrchen gegeben. 125 µl der verdünnten Lösungen der Verbindungen werden zu den Zellen gegeben und eine Stunde lang bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert. Nach einer Stunde werden 25 µl von 25 ng/ml

IL-4 den Zellen zugesetzt und vermischt. Die Endkonzentration an IL-4 beträgt 2,5 ng/ml und die Endkonzentration der Verbindung reicht von 20 µM bis 156 nM. Die Zellen werden anschließend über Nacht 16 bis 18 Stunden lang inkubiert. Die Platte wird anschließend in einer Tischzentrifuge fünf Minuten lang bei 2500–3000 U/min zentrifugiert. Der Kulturüberstand wird vorsichtig durch Ansaugen mit einer achtfachen Spitze entfernt. 100 µl PBS mit Calcium und Magnesium werden den pelletierten Zellen zugesetzt. Die Zellen werden in dem PBS wieder suspendiert und auf eine weiße Packard-OptiPlate transferiert. 100 µl Packards LuLite-Reagenz werden in die Vertiefungen der OptiPlate gegeben.

[0059] Die folgenden Beispiele illustrieren die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, sie ist aber nicht auf Einzelheiten davon beschränkt. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die NMR-Daten sind in „Parts per Million“ (δ) angegeben und beziehen sich auf das Deuterium-Lock-Signal aus dem Lösungsmittel der Probe (Deuteriochloroform, sofern nichts anderes angegeben). Handelsübliche Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung verwendet. THF bedeutet Tetrahydrofuran. DMF bedeutet N,N-Dimethylformamid. Niedrig auflösende Massenspektren (LRMS) wurden entweder auf einem Hewlett Packard 5989[®]-Spektrometer unter Verwendung chemischer Ionisation (Ammonium) oder auf einer Fisons- (oder MicroMass-) Plattform mit chemischer Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI) aufgenommen, wobei ein 50/50-Gemisch aus Acetonitril/Wasser mit 0,1% Ameisensäure als Ionisierungsmittel verwendet wird. Raum- oder Umgebungstemperatur bedeutet 20–25°C.

BEISPEIL 1

Cyclohexylmethyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amin

METHODE A

Cyclohexylmethyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amin

[0060] Ein Gemisch von 200 mg (1,30 mmol) von 4-Chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (hergestellt nach dem Verfahren von Davoll, J. Am. Chem. Soc., (1960), 82, 131), dem Produkt aus Methode A (589 mg/5,21 mmol) und 3 ml tert-Butanol wurde in einem verschlossen Rohr 24 Stunden lang bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen, mit 1 N Salzsäure auf pH 1 angesäuert, zweimal mit Diethylether (Ether) gewaschen und mit 1 N Natriumhydroxid (NaOH) auf pH 14 gebracht. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet, wodurch 263 mg (88%) der Titelverbindung erhalten wurden, Schmelzpunkt 177–180°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,11–1,22 (m, 1H), 1,43–1,63 (m, 4H), 1,73 (br d, 1H, J = 13,3 Hz), 1,83–1,90 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 4,69 (br, 1H), 6,53 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,30 (s, 1H), 10,6 (br, 1H), LMRS: 231 (M + 1).

[0061] Die Titelverbindungen von Beispielen 2 bis 51 wurden durch eine Methode hergestellt, die der in Beispiel 1 beschriebenen analog ist.

BEISPIEL 2

9-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-carbazol

BEISPIEL 3

4-(2,6-Dimethylmorpholin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0062] 2,6-Dimethylmorpholin. LRMS: 233,3.

BEISPIEL 4

4-Morpholin-4-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0063] 4-Morpholin. LRMS: 205.

BEISPIEL 5

4-(2,5-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0064] 2,5-Dimethylpyrrolidin. Schmelzpunkt: 227–229°C; LRMS: 216,3.

BEISPIEL 6

4-(4-Benzylpiperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0065] 4-Benzylpiperidin. Schmelzpunkt: 188–190°C; LRMS: 292,4.

BEISPIEL 7

4-Phenyl-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ol

[0066] 4-Phenylpiperidin-4-ol. Schmelzpunkt: 201–202°C; LRMS: 294,4.

BEISPIEL 8

1-[1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on

[0067] Piperidin-4-yl-1,3-dihydrobenzimidazol. Schmelzpunkt: 182–184°C; LRMS: 334,4.

BEISPIEL 9

1-Phenyl-8-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on

[0068] 1-Phenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on. Schmelzpunkt: 232–234°C.

BEISPIEL 10

4-(3-Methylpiperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0069] 3-Methylpiperidin. Schmelzpunkt: 176–178°C; LRMS: 217,1.

BEISPIEL 11

4-(3,5-Dimethylpiperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0070] 3,5-Dimethylpiperidin. Schmelzpunkt: 258–260°C; LRMS: 231.

BEISPIEL 12

4-(2-Methylpiperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0071] 2-Methylpiperidin. Schmelzpunkt: 144–146°C; LRMS: 217,1.

BEISPIEL 13

4-(2-Ethylpiperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0072] 2-Ethylpiperidin. Schmelzpunkt: 112–114°C; LRMS: 231.

BEISPIEL 14

[1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-2-yl]methanol

[0073] Piperidin-2-ylmethanol. Schmelzpunkt: 135–136°C; LRMS: 232,9.

BEISPIEL 15

1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-carbonsäurediethylamid

[0074] Piperidin-3-carbonsäurediethylamid. LRMS: 302,1.

BEISPIEL 16

2-[1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-2-yl]ethanol

[0075] Piperidin-2-ylethanol. Schmelzpunkt: 139–140°C.

BEISPIEL 17

4-Azocan-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0076] Azapan. Schmelzpunkt: 225–226°C; LRMS: 231,3.

BEISPIEL 18

1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-carbonsäure amid

[0077] Piperidin-3-carbonsäureamid. Schmelzpunkt: 283–285°C.

BEISPIEL 19

Dimethyl-[1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrrolidin-3-yl]amin

[0078] Dimethylpyrrolidin-3-ylamin. Schmelzpunkt: 210–212°C; LRMS: 232,2.

BEISPIEL 20

N-Ethyl-N-[1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrrolidin-3-yl]acetamid

[0079] N-Ethylpyrrolidin-3-ylacetamid. Schmelzpunkt: 197–199°C; LRMS: 274,3.

BEISPIEL 21

4-(2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0080] 2-Methoxymethylpyrrolidin. Schmelzpunkt: 134–135°C; LRMS: 233,2.

BEISPIEL 22

[1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrrolidin-2-yl]methanol

[0081] Pyrrolidin-2-ylmethanol. Schmelzpunkt: 188–189°C; LRMS: 219,3.

BEISPIEL 23

N-[1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrrolidin-3-yl]acetamid

[0082] Pyrrolidin-3-ylacetamid. Schmelzpunkt: 260–261°C; LRMS: 246,3.

BEISPIEL 24

4-(2-Propylpiperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0083] Propylpiperidin. Schmelzpunkt: 106–107°C; LRMS: 245,3.

BEISPIEL 25

4-(4-Methylpiperazin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0084] 4-Methylpiperazin. Schmelzpunkt: 141–142°C.

BEISPIEL 26

4-Piperazin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0085] Piperazin. Schmelzpunkt: 164–166°C.

BEISPIEL 27

4-Azepan-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0086] Azapan. Schmelzpunkt: 210°C; LRMS: 217,3.

BEISPIEL 28

1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrrolidin-3-ol

[0087] Pyrrolidin-3-ol. Schmelzpunkt: 220–225°C; LRMS: 205,2.

BEISPIEL 29

[1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl]methanol

[0088] Piperidin-3-ylmethanol. Schmelzpunkt: 161,5–163,5°C; LRMS: 234,3.

BEISPIEL 30

1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-carbonsäureethylester

[0089] Piperidin-4-carbonsäureethylester. Schmelzpunkt: 139–141°C; LRMS: 275,3.

BEISPIEL 31

1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-carbonsäureethylester

[0090] Piperidin-3-carbonsäureethylester. Schmelzpunkt: 139,5–141,5°C; LRMS: 275,3.

BEISPIEL 32

2-[1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]ethanol

[0091] Piperidin-4-ylethanol. Schmelzpunkt: 129–131°C; LRMS: 265,3.

BEISPIEL 33

4-(4-Phenylpiperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0092] 4-Phenylpiperidin. Schmelzpunkt: 195°C; LRMS: 279.

BEISPIEL 34

4-(4-Trifluormethylpiperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0093] 4-Trifluormethylpiperidin. Schmelzpunkt: 198°C; LRMS: 271.

BEISPIEL 35

4-[4-(3-Phenylpropyl)piperidin-1-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0094] 4-(3-Phenylpropyl)piperidin. Schmelzpunkt: 134°C; LRMS: 321.

BEISPIEL 36

4-(3,3-Dimethylpiperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0095] 3,3-Dimethylpiperidin. Schmelzpunkt: 204°C; LRMS: 231.

BEISPIEL 37

1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-carbonsäure

[0096] Piperidin-3-carbonsäure. Schmelzpunkt: 159–160°C; LRMS: 307,3.

BEISPIEL 38

1-Methyl-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan

[0097] 1-Methyl-4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1]decan. Schmelzpunkt:
251–252°C; LRMS: 271,3.

BEISPIEL 39

1-(5-Chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)decahydrochinolin

[0098] Decahydrochinolin. Schmelzpunkt: 190–192°C; LRMS: 291,8.

BEISPIEL 40

3-[1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl]propionsäureethylester

[0099] Piperidin-3-ylpropionsäureethylester. Schmelzpunkt: 101–103°C; LRMS: 303,4.

BEISPIEL 41

3-[1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl]propionsäure

[0100] Piperidin-3-ylpropionsäure. Schmelzpunkt: 217–219°C; LRMS: 275,3.

BEISPIEL 42

1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-ol

[0101] Piperidin-3-ol. Schmelzpunkt: 152–154°C; LRMS: 219,3.

BEISPIEL 43

3-[1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl]propionamid

[0102] Piperidin-3-ylpropionamid. Schmelzpunkt: 212–214°C; LRMS: 274,3.

BEISPIEL 44

4-(2,6-Dimethylpiperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0103] 2,6-Dimethylpiperidin. LRMS: 231.

BEISPIEL 45

2-[1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl]propan-2-ol

[0104] Piperidin-3-ylpropan-2-ol: Schmelzpunkt: 182,8–183,6°C; LRMS: 261.

BEISPIEL 46

2-[1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]propan-2-ol

[0105] Piperidin-4-ylpropan-2-ol. Schmelzpunkt: 170,1–171,3°C; LRMS: 261.

BEISPIEL 47

4-Methyl-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ol

[0106] 4-Methylpiperidin-4-ol. Schmelzpunkt: 163,8–165,1°C; LRMS: 233,1.

BEISPIEL 48

3-Methyl-8-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

[0107] 3-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol. Schmelzpunkt: 142,1–143,8°C; LRMS: 259,1.

BEISPIEL 49

2-[1-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrrolidin-2-yl]propan-2-ol

[0108] Pyrrolidin-2-ylpropan-2-ol. Schmelzpunkt: 173°C (Zers.); LRMS: 247,1.

BEISPIEL 50

3-Methyl-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrrolidin-3-ol

[0109] 3-Methylpyrrolidin-3-ol. LRMS: 219.

BEISPIEL 51

4-Pyrazol-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0110] Pyrazol. LRMS: 186,2.

BEISPIEL 52

Cyclohexylmethyl-(6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl) amin

[0111] Cyclohexylmethylamin.

METHODE B

7-Benzolsulfonyl-4-chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0112] In einem mit einer Flamme getrockneten Kolben wurden unter Stickstoff 780 mg 60%iges Natriumhydrid (19,5 mmol) in Mineralöl 30 ml Dimethylformamid (DMF) zugesetzt und das resultierende Gemisch auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung von 2,0 g (13,0 mmol) 4-Chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin in 10 ml DMF wurde langsam über einen Zeitraum von 5 Minuten zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten lang gerührt, wonach die Wasserstoffbildung (H₂) aufhörte. Benzolsulfonylchlorid (1,7 ml/13,0 mmol) wurde zugesetzt, das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde lang gerührt. Wasser wurde zugesetzt, der resultierende Niederschlag abfiltriert und im Vakuum getrocknet, wodurch 3,4 g (89%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff erhalten wurden, Schmelzpunkt 163–167°C.

METHODE C

7-Benzolsulfonyl-4-chlor-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0113] In einem mit einer Flamme getrockneten Kolben wurden unter Stickstoff 0,53 ml (3,79 mmol) Diisopropylamin in 5 ml Tetrahydrofuran (THF) aufgelöst und die Lösung auf -78°C abgekühlt. n-Butyllithium (3,75 mmol als eine 2,5 M-Lösung in Hexan) wurde zugegeben und das resultierende Gemisch auf 0°C unter kontinuierlichem Rühren über einen Zeitraum von 10 Minuten abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde wiederum auf -78°C abgekühlt und zu diesem Gemisch wurde eine Lösung von 1,0 g (3,40 mmol) des Produkts von Methode B in 10 ml THF über einen Zeitraum von 10 Minuten zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde lang bei -78°C gerührt, wonach 8,2 ml (4,10 mmol) einer 0,5 M-Lösung Zinkchlorid in THF zugesetzt wurden. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde lang gerührt. Iodbenzol (0,46 ml/4,11 mmol) und eine Suspension von 197 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium in 2 ml THF wurden zugesetzt. Das resultierende Gemisch wurde unter Rückfluss drei Stunden lang gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wurde mit 1 N HCl angesäuert und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanphasen wurden vereinigt mit 1 N HCl und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat (MgSO_4) getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch die Titelverbindung erhalten wurde. LRMS: 370, 372 (M + 2).

METHODE D

4-Chlor-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0114] Das Produkt von Methode C wurde in 10 ml THF aufgelöst und diese Lösung wurde mit 5,0 ml Methanol und 1,0 g NaOH versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten lang gerührt, im Vakuum konzentriert und zwischen einer gesättigten wässrigen Ammoniumchlorid- (NH_4Cl) -Lösung und Ethylacetat verteilt. Die resultierende wässrige Schicht wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatschichten wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgelchromatographie (1 : 5 Ethylacetat/Hexan) gereinigt, wodurch 0,59 g (76%) der Titelverbindung als blassgelber Feststoff erhalten wurden, Schmelzpunkt: 145°C (Zers.). LRMS: 230, 232 (M + 2).

METHODE E

Cyclohexylmethyl-(6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amin

[0115] Das Produkt von Methode D (50 mg/0,218 mmol) wurde mit 0,12 ml N-Methylcyclohexylamin (0,920 mmol) wie in Methode beschrieben umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, Methanol wurde zugesetzt und der resultierende Niederschlag filtriert, wodurch 7 mg (10%) der Titelverbindung als gelber Feststoff erhalten wurden. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,18–1,25 (m, 1H), 1,47–1,66 (m, 4H), 1,75–1,90 (m, 5H), 3,30 (s, 3H), 4,74 (br, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,32–7,36 (m, 1H), 7,47–7,51 (m, 2H), 7,77 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz), 8,33 (s, 1H). LRMS: 307 (M + 1).

[0116] Die Titelverbindungen der Beispiele 53–58 wurden nach einer Methode hergestellt, die der in Beispiel 52 beschriebenen analog ist.

BEISPIEL 53

1-(6-Phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)decahydrochinolin

[0117] Decahydrochinolin. LRMS: 333,4.

BEISPIEL 54

4-(2-Ethylpiperidin-1-yl)-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0118] 2-Ethylpiperidin. LRMS: 307,4.

BEISPIEL 55

4-(3,3-Dimethylpiperidin-1-yl)-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0119] 3,3-Dimethylpiperidin. LRMS: 307,4.

BEISPIEL 56

6-Phenyl-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0120] Piperidin. LRMS: 279,4.

BEISPIEL 57

4-Piperidin-1-yl-6-thiophen-3-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0121] Piperidin. LRMS: 285,4.

BEISPIEL 58

4-Piperidin-1-yl-6-thiophen-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0122] Piperidin. LRMS: 285,4.

BEISPIEL 59

Cyclohexylmethyl-(6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amin

[0123] Cyclohexylmethylamin.

METHODE F

7-Benzolsulfonyl-4-chlor-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0124] In einem mit einer Flamme getrockneten Kolben wurden unter N₂ 0,57 ml (4,07 mmol) Diisopropylamin und 5,0 ml trockenes THF vorgelegt. Die Lösung wurde auf –78°C abgekühlt und 1,63 ml (4,08 mmol) einer 2,5 M-Lösung von n-Butyllithium in Hexan zugesetzt. Das resultierende Gemisch wurde auf 0°C erwärmt und 10 Minuten lang gerührt. Nach Abkühlen des Gemischs auf nochmals –78°C wurde eine Lösung von 1,0 g (3,40 mmol) des Rohprodukts von Methode C in 10 ml trockenem THF über einen Zeitraum von 10 Minuten zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde eine Stunde lang gerührt und danach wurden 0,28 ml (4,50 mmol) Iodmethan zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden lang gerührt, mit einer gesättigten NH₄Cl-Lösung gequenchet und auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wurde 5 Minuten lang gerührt, mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft, wodurch die Titelverbindung erhalten wurde. LRMS: 308, 310 (M + 2).

METHODE G

4-Chlor-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0125] Das Produkt von Methode F wurde wie in Methode E beschrieben entschützt. Das Rohprodukt wurde durch Verreibung mit Hexan und Dichlormethan gereinigt, wodurch 250 mg (44%) der Titelverbindung als gelber Feststoff erhalten wurden. Schmelzpunkt: 205°C (Zers.), LRMS 168, 170 (M + 2).

METHODE H

Cyclohexylmethyl-(6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amin

[0126] Das Produkt von Methode G (50 mg/0,298 mmol) wurde mit 100 mg (0,883 mmol) N-Methylcyclohexylamin wie in Methode A beschrieben umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde wie in Methode A aufgear-

beitet mit der Ausnahme, dass Ethylacetat anstelle von Ether verwendet wurde. Die Titelverbindung (42 mg, 58% Ausbeute) wurde als weißer Feststoff erhalten. Schmelzpunkt 221°C (Zers.). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,15–1,25 (m, 1H), 1,43–1,62 (m, 4H), 1,73 (br s, 1H, J = 13,7 Hz), 1,82–1,90 (m, 4H), 2,41 (d, 3H, J = 0,8 Hz), 3,21 (s, 3H) 4,63 (br s, 1H), 6,20 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 10,1 (br s, 1H). LRMS: 245 (M + 1).

[0127] Die Titelverbindung von Beispiel 60 wurde durch eine Methode hergestellt, die der in Beispiel 59 beschriebenen analog ist.

BEISPIEL 60

6-Methyl-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0128] Piperidin. LRMS: 217,3.

BEISPIEL 61

5-Chlor-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

METHODE I

4,5-Dichlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0129] 4-Chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (154 mg, 1,0 mmol) wurden in 6,0 ml trockenem Dichlormethan in einem mit einer Flamme getrockneten Kolben suspendiert und diesem Gemisch wurde N-Chlorsuccinimid (147 mg, 1,1 mmol) in einer Portion zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde bei Raumtemperatur 18 Stunden lang gerührt, danach wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abgezogen. Der Rückstand wurde mit Wasser verrieben und durch Filtration isoliert, wodurch 137 mg (72%) der Titelverbindung als grauer Feststoff erhalten wurde, Schmelzpunkt: 224–227°C (dec). LRMS: 188 (M + 1).

METHODE J

5-Chlor-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0130] Das Produkt von Methode I (57 mg, 0,3 mmol) wurde in 3,0 ml tert-Butanol suspendiert und diese Lösung wurde mit Piperidin (90 µl, 0,9 mmol) versetzt und das resultierende System eine Stunde lang refluxiert. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser (4,0 ml) versetzt. Die Lösung wurde mit 1 N HCl auf pH 1 eingestellt und anschließend mit Ether gewaschen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit 2 N NaOH auf pH 12 eingestellt. Anschließend wurde die Lösung mit 2 × 15 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und anschließend Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Verdampfen des Lösungsmittels lieferte 45 mg eines gelben Feststoffs, der durch Kieselgelchromatographie (3 : 1 Ethylacetat/Hexan) gereinigt wurde, wodurch 23 mg (32%) der Titelverbindung als schwachgelber Feststoff erhalten wurden. Schmelzpunkt 170–172°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,67–1,74 (m, 6H), 3,65–3,67 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 8,31 (s, 1H). LRMS: 237 (M + 1).

[0131] Die Titelverbindungen der Beispiele 62–63 wurden durch eine Methode hergestellt, die der in Beispiel 61 beschriebenen analog ist.

BEISPIEL 62

5-Chlor-4-(octahydroindol-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0132] Octahydroindol. Schmelzpunkt: 193°C; LRMS: 277,8.

BEISPIEL 63

1-(5-Chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)decahydrochinolin

[0133] Decahydrochinolin. Schmelzpunkt: 190–192°C; LRMS: 291,8.

BEISPIEL 64

5-Phenyl-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

METHODE K

5-Brom-4-chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0134] Zu einer gerührten Lösung von 4-Chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (30 g/0,02 mol), aufgelöst in 75 ml Chloroform, wurden 3,5 g (0,02 mol) N-Bromsuccinamid zugesetzt und das resultierende Gemisch eine Stunde lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag durch Filtration abgetrennt und unter reduziertem Druck getrocknet, wodurch 4,1 g (89%) der Titelverbindung erhalten wurden. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ : 7,93 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,60 (s, 1H).

METHODE L

7-Benzolsulfonyl-5-brom-4-chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0135] Zu einer Aufschlämmung des Produkts von Methode K (4,1 g/0,018 mol) in DMF (15 ml), das auf 0°C abgekühlt worden war, wurden 1,0 g (0,025 mol) 60% Natriumhydrid in Mineralöl gegeben und das resultierende Gemisch 15 Minuten lang bei 0°C gerührt. Benzolsulfonylchlorid (3,2 g/0,018 mol) wurde zugegeben, das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden lang gerührt. Anschließend wurde Wasser (15 ml) zugesetzt und der resultierende Feststoff durch Filtration abgetrennt und anschließend im Vakuum getrocknet, wodurch 5,9 g (89%) der Titelverbindung erhalten wurden.

METHODE M

7-Benzolsulfonyl-5-brom-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0136] Ein Gemisch aus 2,0 g (5,37 mmol) des Produkts von Methode L und 1,1 g (13,4 mmol) Piperidin in 10 ml tert-Butanol wurde zwei Stunden lang unter Rühren bei 60°C gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch zwischen Dichlormethan (25 ml) und Wasser (25 ml) verteilt. Die Dichlormethan-Phase wurde über Natriumsulfat (Na_2SO_4) getrocknet und im Vakuum zur Trockne konzentriert, wodurch 2,2 g (97%) der Titelverbindung erhalten wurden. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ : 1,63–1,72 (m, 6H), 3,54–3,57 (m, 4H), 7,53 (t, 2H, J = 2,0 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,61 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 8,17–8,20 (m, 2H), 8,43 (s, 1H). LRMS: 422,7, 420,7 (M + 1).

METHODE N

5-Phenyl-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0137] Zu einer gerührten Lösung des Produkts von Methode M (100 mg/ 0,237 mmol) in 1,0 ml Dioxan wurden 32 mg (0,261 mmol) Phenylboronsäure und 75 mg (0,356 mmol) von dreibasischem Kaliumphosphat gegeben und danach 7 mg (0,006 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium. Das resultierende Gemisch wurde mit Stickstoff entgast und 48 Stunden bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 1,0 ml Methanol zugesetzt und anschließend 50 mg NaOH und das neue Gemisch eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Das resultierende Gemisch wurde anschließend zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt, die Dichlormethan-Phase über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgelchromatographie (2 : 1 Ethylacetat/Hexan) gereinigt, wodurch 13 mg (20%) der Titelverbindung erhalten wurden. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ : 1,33–1,34 (m, 4H), 1,43–1,44 (m, 2H), 3,26–3,28 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,27 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,38 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 0,8 Hz), 8,42 (s, 1H). LRMS: 279,2 (M + 1).

[0138] Die Titelverbindungen der Beispiele 65–77 wurden durch eine Methode hergestellt, die der in Beispiel 64 beschriebenen analog ist.

BEISPIEL 65

5-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0139] Piperidin. LRMS: 331,8.

BEISPIEL 66

5-(4-Fluorphenyl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0140] Piperidin. LRMS: 297.

BEISPIEL 67

5-(4-Chlorphenyl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0141] Piperidin. LRMS: 313.

BEISPIEL 68

5-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0142] Piperidin. LRMS: 415,4.

BEISPIEL 69

4-Piperidin-1-yl-5-o-tolyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0143] Piperidin. LRMS: 293,4.

BEISPIEL 70

4-Piperidin-1-yl-5-p-tolyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0144] Piperidin. LRMS: 293,4.

BEISPIEL 71

5-(4-Methoxyphenyl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0145] Piperidin. LRMS: 309,4.

BEISPIEL 72

4-Piperidin-1-yl-5-(3-trifluormethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0146] Piperidin. LRMS: 347,4.

BEISPIEL 73

5-(3-Chlorphenyl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0147] Piperidin. LRMS: 427,8.

BEISPIEL 74

3-(4-Piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)benzoesäureethylester

[0148] Piperidin. LRMS: 465,4.

BEISPIEL 75

2-[3-(4-Piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)phenyl]propan-2-ol

[0149] Piperidin. LRMS: 451,4.

BEISPIEL 76

4-(2-Methylpiperidin-1-yl)-5-m-tolyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0150] 2-Methylpiperidin. LRMS: 307,2.

BEISPIEL 77

4-Azepan-1-yl-5-m-tolyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0151] Azepan. LRMS: 307,2.

BEISPIEL 78

METHODE O

4-Piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril

[0152] Zu einer gerührten Lösung von 4-Chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril (54 mg/0,3 mmol) (hergestellt durch die Methode von Townsend, et al., J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 2102), das in 3,0 ml tert-Butanol suspendiert war, wurde Piperidin (59 µl/0,60 mmol) zugesetzt. Das resultierende Gemisch wurde anschließend 2,5 Stunden lang unter Rückfluss gekocht und nach Abkühlen auf Raumtemperatur in einen Scheidetrichter überführt und mit Ether (20 ml) verdünnt. Die Lösung wurde mit 2 × 10 ml 1 N HCl extrahiert, die vereinigten wässrigen Schichten auf pH 7 mit 2 N Kaliumhydroxid-(KOH)-Lösung eingestellt, wodurch ein Niederschlag gebildet wurde, welcher durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und unter reduziertem Druck getrocknet wurde, wodurch 29 mg (42%) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten wurden. Schmelzpunkt 209–211 °C; ¹H NMR (400 MHz) (Aceton-d₆) δ: 1,72–1,74 (m, 6H), 3,72–3,79 (m, 4H), 8,12 (s, 1H), 8,29 (s, 1H). LRMS: 228 (M + 1).

BEISPIEL 79

5-Ethynyl-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

METHODE P

4-Chlor-5-iod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0153] Zu einer gerührten Lösung von 4-Chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (30 g/0,02 mol), aufgelöst in 80 ml Chloroform, wurden 4,5 g (0,02 mol) N-Iodsuccinimid gegeben und das resultierende Gemisch eine Stunde lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag durch Filtration abgetrennt und unter reduziertem Druck getrocknet, wodurch 4,6 g (82%) der Titelverbindung erhalten wurden.

METHODE Q

7-Benzolsulfonyl-4-chlor-5-iod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0154] Die Titelverbindung wurde wie vorher in Methode L beschrieben hergestellt, indem das Produkt von Methode O verwendet wurde, wodurch 5,4 g (80%) des Materials erhalten wurden. LRMS: 419,6 (M + 1), 279,7.

METHODE R

7-Benzolsulfonyl-5-iod-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0155] Die Titelverbindung wurde durch das in Methode M beschriebene Verfahren hergestellt, wobei das Produkt von Methode O verwendet wurde, um die Titelverbindung herzustellen. LRMS: 469 (M + 1), 329,1.

METHODE S

7-Benzolsulfonyl-4-piperidin-1-yl-5-triethylsilanylethynyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0156] In einem mit einer Flamme getrockneten Kolben wurden unter Stickstoff 211 mg (0,5 mmol) des Produkts aus Methode R, 19 mg (0,1 mmol) Kupfer(I)iodid und 58 mg (0,05 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium vorgelegt. Dieses Gemisch wurde anschließend mit 0,14 ml (1,0 mmol) Triethylamin und 0,27 ml (1,5 mmol) Triethylsilylacetylen als Lösung in 1,5 ml trockenem DMF versetzt. Das resultierende Gemisch wurde drei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und danach wurden 5,0 ml Wasser zugesetzt und das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das resultierende Rohprodukt wurde anschließend durch Kieselgelchromatographie (7 : 1 Hexan/Ethylacetat) gereinigt, wodurch 194 mg (89%) der Titelverbindung erhalten wurden. LRMS: 481 (M + 1), 341.

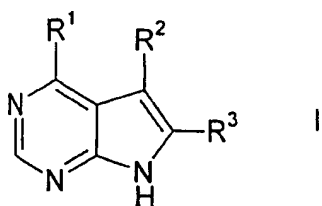
METHODE T

5-Ethynyl-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

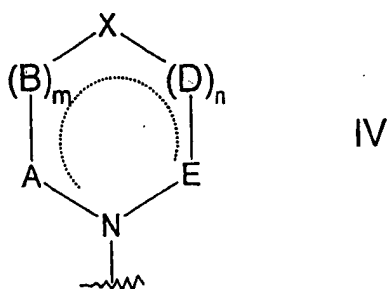
[0157] Eine gerührte Lösung des Produkts von Methode S (194 mg/0,40 mmol) aufgelöst in 2,0 ml trockenem THF wurde tropfenweise mit 0,4 ml (0,4 mmol) einer 1 M-Lösung Tetrabutylammoniumfluorid in THF versetzt. Das resultierende Gemisch wurde bei Raumtemperatur 10 Minuten lang gerührt, anschließend in eine methanolische Lösung (3,0 ml), die 1 g KOH enthielt, transferiert, das neue Gemisch 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt, die Ethylacetatschicht mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgelchromatographie (2 : 1 Ethylacetat/Hexan) gereinigt, wodurch 72 mg (64%) der Titelverbindung als weißer kristalliner Feststoff erhalten wurden. Schmelzpunkt 179–181°C. 1H NMR (400 MHz) ($CDCl_3$) δ : 1,72 (br s, 6H), 3,20 (s, 1H), 3,82–3,83 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H). LRMS: 227 (M + 1).

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



oder das pharmazeutisch annehmbare Salz davon, wobei R^1 eine Gruppe der Formel



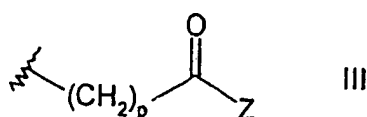
ist, worin die gestrichelte Linie fakultative Doppelbindungen darstellt; m 0, 1, 2 oder 3 ist;

n 0, 1, 2 oder 3 ist;

X, B und D jeweils unabhängig voneinander Sauerstoff, S(O)_d, worin d 0, 1 oder 2 ist, NR⁶ oder CR⁷R⁸ sind; A und E jeweils CR⁷R⁸ sind; und

R⁶ ausgewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkyl(difluormethylen), (C₁-C₃)Alkyl(difluormethylen)(C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy(C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)Alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)Alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, (C₆-C₁₀)Aryl, (C₅-C₉)Heteroaryl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₆-C₁₀)aryl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, Hydroxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)-Acyloxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy(C₂-C₆)alkyl, Piperazinyl-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Aryl-(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Arylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkylsulfinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Arylsulfinyl-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Arylsulfonyl(C₁-C₆)alkyl, Amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkylamino-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)Alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, R¹³CO(C₁-C₆)-Alkyl, worin R¹³ für R²⁰O oder R²⁰R²¹N steht, worin R²⁰ und R²¹ jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkyl oder (C₅-C₉)Heteroaryl (C₁-C₆)alkyl; und R¹⁴(C₂-C₆)Alkyl, worin R¹⁴ für (C₁-C₆)Acylpiperazino, (C₆-C₁₀)Arylpiperazino, (C₅-C₉)Heteroarylpiperazino, (C₁-C₆)Alkylpiperazino, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkylpiperazino, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)-alkylpiperazino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Piperidyl, (C₁-C₅)Alkylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Arylpiperidyl, (C₅-C₉)Heteroarylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Aryl-(C₁-C₆)alkylpiperidyl, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkylpiperidyl, (C₁-C₆)Alkoxyacyl, (C₁-C₅)Alkylaminoaryl, ((C₁-C₆)-Alkyl)₂aminoacyl oder (C₁-C₆)Acylpiperidyl steht;

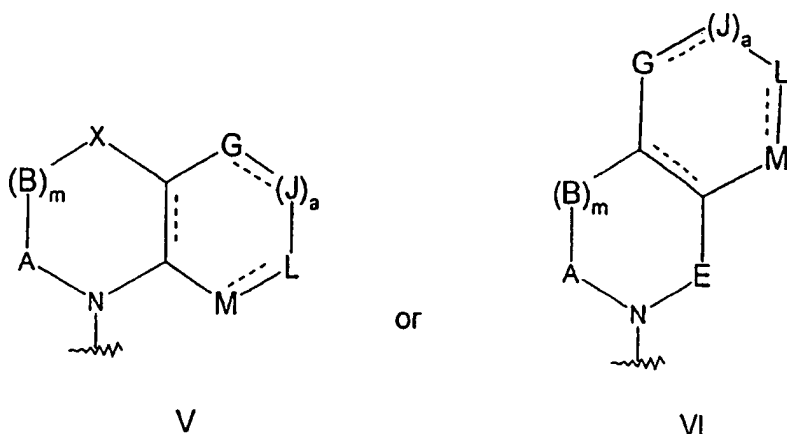
R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Deuterium, (C₁-C₆)Alkyl, Amino, Hydroxy, (C₁-C₆)Alkoxy, (C₁-C₆)Alkylamino, ((C₁-C₆)-Alkyl)amino, (C₁-C₆)Acylamino, (C₁-C₆)Acyl(C₁-C₆)alkylamino, Carboxy, (C₁-C₆)Alkoxyacyl, (C₁-C₆)Alkylaminoacyl, ((C₁-C₆)-Alkyl)₂aminoacyl, Aminoacyl, Trifluormethyl, Trifluormethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkyl(difluormethylen), (C₁-C₃)-Alkyl(difluormethylen)(C₁-C₃)alkyl, (C₆-C₁₀)Aryl, (C₅-C₉)-Heteroaryl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₉)Heteroaryl-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₆-C₁₀)aryl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₆-C₁₀)-aryl(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyl, Hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Acyloxy(C₁-C₆)alkyl, Alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Acylamino-(C₁-C₆)alkyl, Piperidyl, (C₁-C₆)Alkylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Aryl-(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₉)Heteroaryl (C₁-C₆)alkoxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Arylthio-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkylsulfinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Arylsulfinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Arylsulfonyl(C₁-C₆)alkyl, Amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)-Alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)Alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, R¹³CO(C₁-C₆)Alkyl oder R¹³CO(C₃-C₁₀)Cycloalkyl, worin R¹³ für R²⁰O oder R²⁰R²¹N steht, worin R²⁰ und R²¹ unabhängig voneinander aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkyl oder (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)-alkyl ausgewählt sind; R¹⁴, R¹⁴(C₁-C₆)Alkyl oder R¹⁴(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, worin R¹⁴ (C₁-C₆)Acylpiperazino, (C₆-C₁₀)Arylpiperazino, (C₅-C₉)Heteroarylpiperazino, (C₁-C₆)Alkylpiperazino, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkylpiperazino, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkylpiperazino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Piperidyl, (C₁-C₆)Alkylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Arylpiperidyl, (C₅-C₉)Heteroarylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkylpiperidyl, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkyl-piperidyl oder (C₁-C₆)Acylpiperidyl ist; oder einer Gruppe der Formel



worin p 0, 1, 2 oder 3 ist; und

Z Hydroxy, (C₁-C₆)Alkoxy oder NR¹R² ist, worin R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, Piperidyl, (C₁-C₆)Alkylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Arylpiperidyl, (C₅-C₉)Heteroaryl-piperidyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkylpiperidyl, (C₅-C₉)-Heteroaryl(C₁-C₆)alkylpiperidyl, (C₁-C₆)Acylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Aryl, (C₅-C₉)Heteroaryl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₆-C₁₀)aryl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl(C₁-C₅)alkyl, R⁵(C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkyl(CHR⁵)(C₁-C₆)alkyl, worin R⁵ Hydroxy, (C₁-C₆)Acyloxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Piperazino, (C₁-C₆)Acylamino, (C₁-C₆)Alkylthio, (C₆-C₁₀)Arylthio, (C₁-C₆)Alkylsulfinyl, (C₆-C₁₀)Arylsulfinyl, (C₁-C₆)Alkylsulfoxy, (C₆-C₁₀)Arylsulfoxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, ((C₁-C₆)Alkyl)₂amino, (C₁-C₆)Acylpiperazino, (C₁-C₆)Alkylpiperazino, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)alkylpiperazino, (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)alkylpiperazino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino oder Pyrrolidino ist; R⁶(C₁-C₅)Alkyl-(CHR⁶)(C₁-C₆)alkyl, worin R⁶ Piperidyl, (C₁-C₆)-Alkylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Arylpiperidyl, (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₆)-alkylpiperidyl, (C₅-C₉)Heteroarylpiperidyl oder (C₅-C₉)Heteroaryl(C₁-C₆)-alkylpiperidyl ist;

oder wenn n mindestens 1 ist, D und E oder D und X jeweils CR⁷R⁸ sind, die benachbarten R⁷-Gruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, Gruppen der Formeln



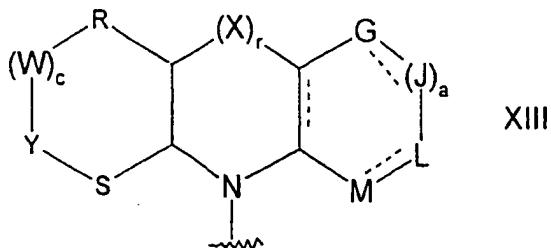
bilden, wobei die gestrichelten Linien fakultative Doppelbindungen darstellen;

a 0, 1 oder 2 ist;

m, A, B und X wie oben definiert sind; und

G, J, L und M jeweils unabhängig voneinander Sauerstoff, $S(O)_d$, worin d 0, 1 oder 2 ist, NR^6 oder CR^7R^8 , worin R^6 , R^7 und R^8 wie oben definiert sind, sind;

oder wenn n 1 ist, D und E jeweils CR^7R^8 sind und m 1 ist, A und B jeweils CR^7R^8 sind, die jeweiligen benachbarten R^7 -Gruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine Gruppe der folgenden Formel bilden:



worin die gestrichelte Bindung fakultative Doppelbindungen darstellt;

a, G, J, L und M wie oben definiert sind;

r 0 oder 1 ist;

c 0, 1 oder 2 ist; und

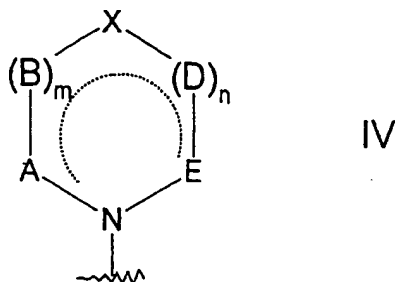
R, W, Y und S jeweils unabhängig voneinander Sauerstoff, $S(O)_d$, worin d 0, 1 oder 2 ist, NR^6 oder CR^7R^8 , worin R^6 , R^7 oder R^8 wie oben definiert sind; sind;

R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Deuterium, Amino, Halogen, Hydroxy, Nitro, Carboxy, (C_2-C_6) Alkenyl, (C_2-C_6) Alkynyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) Alkoxy, worin die Alkyl- oder Alkoxygruppen gegebenenfalls durch eine oder drei Gruppen, ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Carboxy, Amino (C_1-C_6) alkylthio, (C_1-C_6) Alkylamino, $((C_1-C_6)Alkyl)_2$ amino, (C_5-C_9) Heteroaryl, (C_2-C_9) Heterocycloalkyl, (C_3-C_9) Cycloalkyl oder (C_6-C_{10}) Aryl substituiert sind; oder R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander sind: (C_3-C_{10}) Cycloalkyl, (C_3-C_{10}) Cycloalkoxy, (C_1-C_6) Alkylamino, $((C_1-C_6)Alkyl)_2$ amino, (C_6-C_{10}) Arylamino, (C_1-C_6) Alkylthio, (C_6-C_{10}) Arylthio, (C_1-C_6) Alkylsulfinyl, (C_6-C_{10}) Arylsulfinyl, (C_1-C_6) Alkylsulfonyl, (C_6-C_{10}) Arylsulfonyl, (C_1-C_6) -Acyl, (C_1-C_6) Alkoxy-CO-NH-, (C_1-C_6) Alkylamino-CO-, (C_5-C_9) -Heteroaryl, (C_2-C_9) Heterocycloalkyl oder (C_6-C_{10}) Aryl, wobei die Heteroaryl-, Heterocycloalkyl- und Arylgruppen gegebenenfalls substituiert sind durch ein bis drei Halogene, (C_1-C_6) Alkyl, (C_1-C_6) Alkyl-CO-NH-, (C_1-C_6) Alkoxy-CO-NH-, (C_1-C_6) Alkyl-CO-NH- (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) Alkoxy-CO-NH- (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) Alkoxy-CO-NH- (C_1-C_6) alkoxy, Carboxy, Carboxy (C_1-C_6) alkyl, Carboxy (C_1-C_6) alkoxy, Benzyloxycarbonyl- (C_1-C_6) Alkoxy, (C_1-C_6) Alkoxy-carbonyl (C_1-C_6) alkoxy, (C_6-C_{10}) -Rryl, Amino, Amino (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) Alkoxy-carbonylamino, (C_6-C_{10}) Aryl (C_1-C_6) alkoxy-carbonylamino, (C_1-C_6) Alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, (C_1-C_6) Alkylamino (C_1-C_6) alkyl, $((C_1-C_6)-Alkyl)_2$ amino (C_1-C_6) alkyl, Hydroxy, (C_1-C_6) Alkoxy, Carboxy, Carboxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_6) Alkoxy-carbonyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) Alkoxy-CO-NH-, (C_1-C_6) Alkyl-CO-NH-, Cyano, (C_5-C_9) Heterocycloalkyl, Amino-CO-NH-, (C_1-C_6) -Alkylamino-CO-NH-, $((C_1-C_6)Alkyl)_2$ amino-CO-NH-, (C_6-C_{10}) Aryl-amino-CO-NH-, (C_5-C_9) Heteroaryl-amino-CO-NH-, (C_1-C_6) Alkyl-amino-CO-NH- (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) Alkyl $_2$ amino-CO-NH- (C_1-C_6) alkyl, (C_6-C_{10}) Arylamino-CO-NH- (C_1-C_6) alkyl, (C_5-C_9) Hetero-aryl-amino-CO-NH- (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) Alkylsulfonyl, (C_1-C_6) -Sulfonylamino, (C_1-C_6) Alkylsulfonylamino (C_1-C_6) alkyl, (C_6-C_{10}) Arylsulfonyl, (C_6-C_{10}) Arylsulfonylamino, (C_6-C_{10}) Aryl-sulfonylamino (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) Alkylsulfonylamino, (C_1-C_6) Alkylsulfonylamino (C_1-C_6) alkyl, (C_5-C_9) Heteroaryl oder (C_2-C_9) Heterocycloalkyl;

mit der Maßgabe, dass, wenn A, B oder X in der Formel V oder VI als NR^6 oder CR^7R^8 definiert ist, R^2 und/oder

R³ Halogen sein muss/müssen;
 mit der Maßgabe, dass, wenn R² und R³ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₆)Alkyl sind, R¹ nicht unsubstituiertes Piperidinyl sein kann;
 mit der Maßgabe, dass, wenn R² und R³ jeweils Wasserstoff sind, R¹ nicht unsubstituiertes Morpholinyl oder Pyrrolidinyl sein kann;
 mit der Maßgabe, dass, wenn R² und R³ jeweils Wasserstoff sind, R¹ nicht Piperazinyl sein kann; und
 mit der Maßgabe, dass die Gruppen der Formeln IV, V, VI oder XIII nicht zwei oder mehr Sauerstoff, Schwefel oder Kombinationen davon in benachbarten Positionen enthalten.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R¹ eine Gruppe der Formel



ist, worin die gestrichelte Linie fakultative Doppelbindungen darstellt;

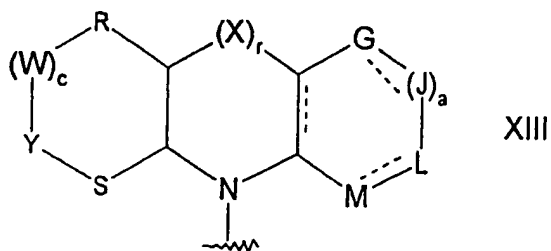
m 0, 1, 2 oder 3 ist;

n 0, 1, 2 oder 3 ist;

X, B und D jeweils unabhängig voneinander Sauerstoff, S(O)_d, worin d 0, 1 oder 2 ist, NR⁶ oder CR⁷R⁸ sind;

A und E jeweils unabhängig voneinander CR⁷R⁸ oder NR⁶ sind;

oder wenn n 1 ist, D und E jeweils CR⁷R⁸ sind und m 1 ist, A und B jeweils CR⁷R⁸ sind, die jeweiligen benachbarten R⁷-Gruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine Gruppe der folgenden Formel bilden können:



worin die gestrichelte Bindung fakultative Doppelbindungen darstellt;

a, G, J, L und M wie oben definiert sind;

r 0 oder 1 ist;

c 0, 1 oder 2 ist; und

R, W, Y und S jeweils unabhängig Sauerstoff, S(O)_d, worin d 0, 1 oder 2 ist, NR⁶ oder CR⁷R⁸, worin R⁶, R⁷ und R⁸ wie oben definiert sind, sind.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei R² und R³ jeweils unabhängig voneinander aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, (C₃-C₁₀)Cycloalkyl, (C₃-C₁₀)Cycloalkoxy, (C₂-C₉)Heterocycloalkyl, (C₅-C₉)Heteroaryl oder (C₆-C₁₀)Aryl ausgewählt sind.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Verbindung aus der Gruppe, bestehend aus:

5-Fluor-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-Piperidin-1-yl-5-trifluormethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

N,N-Dimethyl-N'-[3-(4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)benzyl]ethan-1,2-diamin;

2-[1-(5-m-Tolyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]ethanol;

5-(3-Isopropylphenyl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

5-(3-Methyl-3H-imidazol-4-yl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

5-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

5-(2-Methylpyridin-4-yl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

5-Chlor-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

5-Ethynyl-4-piperidin-1-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-Piperidin-1-yl-5-m-tolyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin; und

4-(3,3-Dimethylpiperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
ausgewählt ist.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung als Medikament.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung zur (a) Behandlung oder Prävention einer Störung oder eines Zustandes, ausgewählt aus Organtransplantatabstossung, Lupus, multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Typ I-Diabetes und Komplikationen, die aus Diabetes resultieren, Krebs, Asthma, atopischer Dermatitis, Autoimmun-Schild-drüsen-Störungen, Colitis ulcerosa, Crohn-Krankheit, Alzheimer-Krankheit, Leukämie und anderen Autoimmunkrankheiten, oder (b) Inhibierung von Proteintyrosinkinasen oder Janus-Kinase 3 (JAK3) in einem Säuger, einschließlich eines Menschen, die eine Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, die bei solchen Störungen oder Zuständen wirksam ist, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung zur (a) Behandlung oder Prävention einer Störung oder eines Zustandes, ausgewählt aus Organtransplantatabstossung, Lupus, multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Typ I-Diabetes und Komplikationen, die aus Diabetes resultieren, Krebs, Asthma, atopischer Dermatitis, Autoimmun-Schild-drüsen-Störungen, Colitis ulcerosa, Crohn-Krankheit, Alzheimer-Krankheit, Leukämie und anderen Autoimmunkrankheiten, oder (b) Inhibierung von Proteintyrosinkinasen oder Janus-Kinase 3 (JAK3) in einem Säuger, einschließlich eines Menschen, die eine Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes allein oder in Kombination mit einem oder mehreren zusätzlichen Agentien, die ein Säugerimmunsystem modulieren, oder mit Mitteln gegen Entzündungen, die bei solchen Störungen oder Zuständen wirksam ist, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

8. Verwendung einer wirksamen Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 und eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments für die Inhibierung von Proteintyrosinkinasen oder Janus-Kinase 3 (JAK3) in einem Säuger, einschließlich eines Menschen.

9. Verwendung einer wirksamen Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung oder Prävention einer Störung oder eines Zustandes, ausgewählt aus Organtransplantatabstossung, Lupus, multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Typ I-Diabetes und Komplikationen, die aus Diabetes resultieren, Krebs, Asthma, atopischer Dermatitis, Autoimmun-Schilddrüsen-Störungen, Colitis ulcerosa, Crohn-Krankheit, Alzheimer-Krankheit, Leukämie und anderen Autoimmunkrankheiten, in einem Säuger, einschließlich eines Menschen.

10. Verwendung einer wirksamen Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, allein oder in Kombination mit einem oder mehreren zusätzlichen Agentien, die ein Säugerimmunsystem modulieren, oder mit Mitteln gegen Entzündungen, zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung von Proteintyrosinkinasen oder Janus-Kinase 3 (JAK3) in einem Säuger, einschließlich eines Menschen.

11. Verwendung einer wirksamen Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, allein oder in Kombination mit einem oder mehreren zusätzlichen Agentien, die ein Säugerimmunsystem modulieren, oder mit Mitteln gegen Entzündungen zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung oder Prävention einer Störung oder eines Zustandes, ausgewählt aus Organtransplantatabstossung, Lupus, multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Typ I-Diabetes und Komplikationen, die aus Diabetes resultieren, Krebs, Asthma, atopischer Dermatitis, Autoimmun-Schild-drüsen-Störungen, Colitis ulcerosa, Crohn-Krankheit, Alzheimer-Krankheit, Leukämie und anderen Autoimmunkrankheiten in einem Säuger, einschließlich eines Menschen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen