



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 27 195 T2 2004.01.29**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 874 846 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 27 195.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP96/04573**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 934 774.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/016452**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.10.1996**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **09.05.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.11.1998**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.04.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.01.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 473/16**
C07D 473/00, C07D 473/40

(30) Unionspriorität:

309495	01.11.1995	CH
221396	10.09.1996	CH

(73) Patentinhaber:

**Novartis AG, Basel, CH; Novartis Pharma GmbH,
Wien, AT**

(74) Vertreter:

Spott & Weinmiller, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**ZIMMERMANN, Jürg, CH-4323 Wallbach, CH;
CAPRARO, Hans-Georg, CH-4310 Rheinfelden,
CH; IMBACH, Patricia, CH-4125 Riehen, CH;
FURET, Pascal, F-68800 Thann, FR**

(54) Bezeichnung: **PURINDERIVATE UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG**

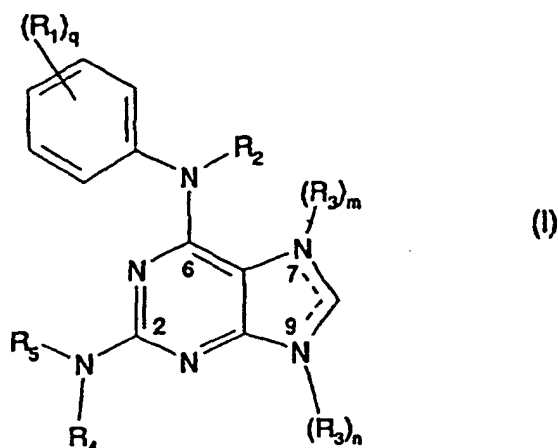
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt,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

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

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft 2-Amino-6-anilinopurinderivate und Verfahren und neue Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Formulierungen, die solche Derivate enthalten, und die Verwendung dieser Derivate als Medikamente.

[0002] Die Erfindung betrifft 2-Amino-6-anilinopurinderivate der Formel I



worin q für 1-5 steht,

R_1 stellt für Halogen, Niederalkyl, Hydroxyl oder Niederalkanoyloxy, Niederalkoxy, das unsubstituiert oder durch Hydroxyl, Niederalkoxy oder Carboxyl substituiert ist, einen Rest der Formel $-O(CH_2-CH_2-O)_t-R_6$, worin t für 2-5 stellt und R_6 für Wasserstoff oder Niederalkyl stellt, Carboxyl, Niederalkoxycarbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl oder Carbamoyl, N-Niederalkyl-carbamoyl, das im Niederalkylteil unsubstituiert oder durch Hydroxyl oder Amino substituiert ist, N,N-Diniederalkylcarbamoyl, Cyano, Nitro, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Aminosulfonyl oder Trifluormethyl, worin, wenn mehr als ein Rest R_1 im Molekül vorhanden ist, diese identisch oder unterschiedlich zueinander sein können,

R_2 für Wasserstoff Carbamoyl oder N-Niederalkylcarbamoyl stellt,

m und n jeweils für 0 oder 1 stehen, worin m für 0 stellt, falls n für 1 steht und m für 1 stellt, falls n für 0 stellt,

R_3 für Niederalkyl oder Phenyl stellt, die unsubstituiert oder in jedem Fall durch Hydroxyl, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder N,N-Diniederalkylamino substituiert sind, und

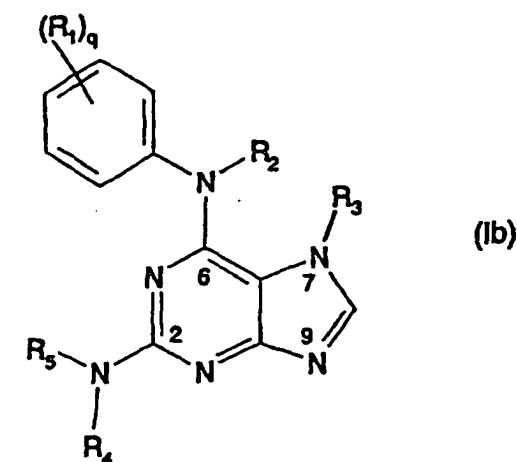
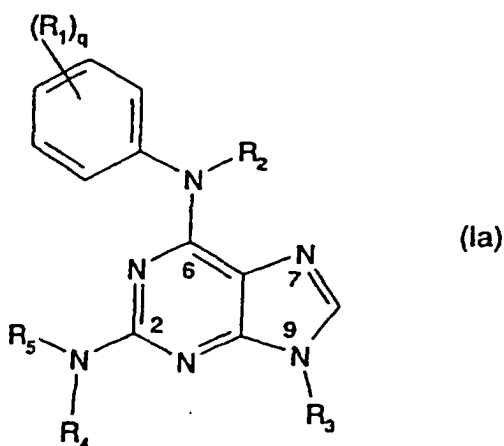
a) R_4 steht für Wasserstoff Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxyl, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 2-30 C-Atomen, einen substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, einen carbocyclischen Rest mit nicht mehr als 29 C-Atomen oder einen heterocyclischen Rest mit nicht mehr als 20 C-Atomen und nicht mehr als 9 Heteroatomen und

R_5 für Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxyl, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 2-30 C-Atomen,

einen substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, einen carbocyclischen Rest mit nicht mehr als 29 C-Atomen oder einen heterocyclischen Rest mit nicht mehr als 20 C-Atomen und nicht mehr als 9 Heteroatomen oder

b) R_4 und R_5 zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkylen- oder Alkenylenrest mit nicht mehr als 15 C-Atomen stellen, worin 1-3 C-Atome durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt werden können, und die Salze hiervon.

[0003] Die Formel I umfasst die Formeln Ia und Ib, die aus den entsprechenden tautomeren Purinderivaten abgeleitet sind, worin die Symbole wie oben definiert sind.



[0004] Falls nichts anderes angegeben ist umfassen in der vorliegenden Erfindung organische Reste, die mit "Nieder" bezeichnet werden, nicht mehr als 7, vorzugsweise nicht mehr als 4 Kohlenstoffatome.

[0005] q steht vorzugsweise für 1 bis 3, als Regel für 1 oder 2, vorzugsweise für 1. Nur wenn es aus sterischen Gründen möglich ist, kann q auch für 4 oder 5 stellen, beispielsweise wenn R_1 für Fluor stellt. Falls q für 1 steht, befindet sich R_1 beispielsweise in der Position 4 oder vorzugsweise in der Position 3.

[0006] Halogen R_1 stellt beispielsweise für Fluor oder vorzugsweise Chlor.

[0007] Niederalkoxy R_1 steht beispielsweise für Methoxy.

[0008] N-Niederalkylcarbamoyl R_1 , das im Niederalkylteil mit Hydroxyl substituiert ist, stellt beispielsweise für (3-Hydroxypropylamino)carbonyl, das heißt N-(3-Hydroxypropyl)carbamoyl.

[0009] R_2 stellt vorzugsweise für Wasserstoff

[0010] Vorzugsweise steht m für 0 und n stellt für 1.

[0011] R_3 stellt vorzugsweise für Niederalkyl, das unsubstituiert oder durch Hydroxyl substituiert ist, wie Methyl, Isopropyl oder speziell bevorzugt Ethyl, wie auch 2-Hydroxyethyl.

[0012] Acyl R_4 oder R_5 mit 2-30 C-Atomen leitet sich von einer unmodifizierten oder funktionell modifizierten Carbonsäure ab, insbesondere einer der Teilformel $Z-C(=W)-$, worin W für Sauerstoff Schwefel oder Imino steht und Z für Hydrocarbyl R^0 mit nicht mehr als 29 Kohlenstoffatomen, Hydrocarbyloxy R^0 -O- oder eine Aminogruppe steht, insbesondere eine der Formel $R_7(R_8)N-$.

[0013] Hydrocarbyl (ein Kohlenwasserstoffrest) R^0 steht für einen acyclischen (aliphatischen), carbocyclischen oder carbocyclisch-acyclischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, insbesondere nicht mehr als 18 und vorzugsweise nicht mehr als 12 Kohlenstoffatomen und ist gesättigt oder ungesättigt und unsubstituiert oder substituiert. Anstelle von ein, zwei oder mehr Kohlenstoffatomen kann er auch identische oder unterschiedliche Heteroatome enthalten, wie insbesondere Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff im acyclischen und/oder cyclischen Rest, wobei im letzteren Fall dieser heterocyclischer Rest (Heterocyclylrest) oder heterocyclisch-acyclischer Rest genannt wird.

[0014] Ungesättigte Reste sind die, welche ein oder mehrere, insbesondere konjugierte und/oder isolierte Mehrfachbindungen (Doppelbindungen und/oder Dreifachbindungen) enthalten. Der Ausdruck cyclische Reste umfasst auch aromatische Reste, beispielsweise die, worin zumindest ein sechsgliedriger carbocyclischer oder ein fünf- bis achtgliedriger heterocyclischer Ring die maximale Anzahl an nicht-kumulativen Doppelbindungen enthält. Carbocyclische Reste, worin zumindest ein Ring als sechsgliedriger aromatischer Ring vorkommt (das heißt Benzolring) werden Arylreste genannt.

[0015] Ein acyclischer, unsubstituierter Kohlenwasserstoffrest ist insbesondere ein geradkettiger oder verzweigter Niederalkyl-, Niederalkenyl-, Niederkandienyl- oder Niederalkinylrest. Niederaölkyl stellt beispielsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl oder tert-Butyl und darüber hinaus auch für n-Pentyl, Isopentyl, n-Hexyl, Isohexyl und n-Heptyl. Niederalkenyl stellt beispielsweise für Allyl, Propenyl, Isopropenyl, 2- oder 3-Methylalyl und 2- oder 3-Butenyl. Niederkandienyl stellt beispielsweise für 1-Penta-2,4-dienyl und Niederalkinyl stellt beispielsweise für Propargyl oder Butinyl. In den entsprechenden ungesättigten Resten liegt die Doppelbindung insbesondere an einer Position, die höher

ist als die α -Position zur freien Valenz.

[0016] Ein carbocyclischer Kohlenwasserstoffrest ist insbesondere ein mono-, bi- oder polycyclischer Cycloalkyl-, cycloalkenyl- oder Cycloalkandienylrest oder ein entsprechender Arylrest. Bevorzugte Reste sind die mit nicht mehr als 14, insbesondere 12 Kohlenstoffatomen und drei- bis acht-, vorzugsweise fünf- bis sieben-, speziell sechsgliedrigen Ringen, wobei es auch für sie möglich ist, daß sie einen oder mehrere, beispielsweise zwei acyclische Reste, beispielsweise die oben erwähnten, und insbesondere Niederalkylreste oder weitere carbocyclische Reste tragen. Carbocyclisch-acyclische Reste sind die, worin ein acyclischer Rest, insbesondere einer mit nicht mehr als 7, vorzugsweise nicht mehr als 4 Kohlenstoffatomen, wie insbesondere Methyl, Ethyl, und Vinyl einen oder mehrere carbocyclische Reste trägt, die aromatisch sein können oder auch nicht, wie dies oben definiert ist. Cycloalkylniederalkyl- und Arylniederalkylreste und ihre Analoga, die im Ring und/oder der Kette ungesättigt sind, die den Ring am terminalen C-Atom der Kette tragen, werden besonders erwähnt.

[0017] Cycloalkyl enthält insbesondere 3 bis 10 Kohlenstoffatome und stellt beispielsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, wie auch für Bicyclo[2.2.2]octyl, 2-Bicyclo[2.2.1]heptyl und Adamantyl, die auch durch 1, 2 oder mehrere beispielsweise Niederalkylreste, insbesondere Methylreste substituiert sein können, wobei Cycloalkenyl beispielsweise einer der monocyclischen Cycloalkylreste ist, die bereits erwähnt wurden, die eine Doppelbindung an der Position 1, 2 oder 3 aufweisen. Cycloalkyl-niederalkyl oder -niederalkenyl steht beispielsweise für einen Methyl-, 1- oder 2-Ethyl-, 1- oder 2-Vinyl-, 1-, 2- oder 3-Propyl- oder Allrest, der durch einen der oben erwähnten Cycloalkylreste substituiert ist, wobei die am Ende der linearen Kette substituierten bevorzugt sind.

[0018] Ein Arylrest stellt insbesondere für ein Phenyl oder ferner ein Naphthyl, wie 1- oder 2-Naphthyl, ein Biphenyl, wie insbesondere 4-Biphenyl und darüber hinaus auch ein Anthryl, Fluorenyl und Azulenyl, wobei die aromatischen Analoga einen oder mehrere gesättigte Ringe aufweisen. Bevorzugte Arylniederalkyl und -niederalkenylreste sind beispielsweise Phenylniederalkyl oder Phenylniederalkenyl mit einem terminalen Phenylrest, beispielsweise Benzyl, Phenethyl, 1-, 2- oder 3-Phenylpropyl, Diphenylmethyl (Benzhydryl), Trityl und Cinnamyl und ferner auch 1- oder 2-Naphthylmethyl. Arylreste, die acyclische Reste tragen, wie Niederalkyl, sind insbesondere o-, m- und p-Tolyl- und Xyllylreste mit Methylresten an verschiedenen Stellen.

[0019] Heterocyclische Reste, einschließlich heterocyclischer-acyclischer Reste sind insbesondere monocyclische aber auch bi- oder polycyclische, aza-, thia-, oxa-, thiaza-, oxaza-, diaza-, triaza- oder tetracyclische Reste mit aromatischem Charakter und entsprechen teilweise oder insbesondere voll-

ständig gesättigten, heterocyclischen Resten dieses Typs, wobei es auch für solche Reste möglich ist, erforderlichenfalls, wie beispielsweise für die oben erwähnten carbocyclischen Reste oder Arylreste weitere acyclische, carbocyclische oder heterocyclische Reste zu tragen und/oder durch funktionelle Gruppen mono-, di- oder polysubstituiert zu sein. Der acyclische Rest in den heterocyclisch-acyclischen Resten ist so definiert, wie beispielsweise für die entsprechenden carbocyclisch-acyclischen Reste. Diese sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte, monocyclische Reste mit einem Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefelatom, wie 2-Aziridinyl und insbesondere aromatische Reste dieses Typs, wie Pyrrol, beispielsweise 2-Pyrrol oder 3-Pyrrol, Pyridyl, beispielsweise 2-, 3- oder 4-Pyridyl und ferner Thienyl, beispielsweise 2- oder 3-Thienyl oder Furyl, beispielsweise 2-Furyl, analoge bicyclische Reste mit einem Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefelatom sind beispielsweise Indolyl, wie 2- oder 3-Indolyl, Chinoliny, wie 2- oder 4-Chinoliny, Isochinoliny, wie 3- oder 5-Isochinoliny, Benzofuranyl, wie 2-Benzofuranyl, Chromenyl, wie 3-Chromenyl oder Benzothienyl, wie 2- oder 3-Benzothienyl, bevorzugte monocyclische und bicyclische Reste mit mehr als einem Heteroatom sind beispielsweise Imidazolyl, wie 2-Imidazolyl, Pyrimidinyl, wie 2- oder 4-Pyrimidinyl, Oxazolyl, wie 2-Oxazolyl, Isoxazolyl, wie 3-Isoxazolyl oder Thiazolyl, wie 2-Thiazolyl oder Benzimidazolyl, wie 2-Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, wie 2-Benzoxazolyl oder Chinazolyl, wie 2-Chinazoliny. Entsprechend teilweise oder insbesondere vollkommen gesättigte analoge Reste sind auch geeignet, wie 2-Tetrahydrofuryl-, 4-Tetrahydrofuryl-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl- und auch 2- oder 3-Morpholinyl-, 2- oder 3-Thiomorpholinyl-, 2-Piperazinyl- und N,N'-Bisniederalkyl-2-piperazinylreste. Die Reste können auch einen oder mehrere acyclische, carbocyclische oder heterocyclische Reste tragen, insbesondere die oben erwähnten. Heterocyclisch-acyclische Reste leiten sich insbesondere von acyclischen Resten mit nicht mehr als 7, vorzugsweise nicht mehr als 4 Kohlenstoffatomen beispielsweise von den oben erwähnten ab und tragen ein, zwei oder mehr heterocyclische Reste, beispielsweise die oben erwähnten, wobei es auch für den Ring möglich ist, über einen seiner Stickstoffatome an die Kette gebunden zu sein.

[0020] Wie es bereits erwähnt wurde, kann ein Hydrocarbyl (einschließlich ein Heterocyclyl) durch ein, zwei oder mehr identische oder unterschiedliche Substituenten (funktionelle Gruppen) substituiert sein, wobei die folgenden Substituenten besonders geeignet sind: Freie, veretherte und veresterte Hydroxylgruppen, Mercapto- und Niederalkylthio und unsubstituierte oder substituierte Phenylthiogruppen, Halogenatome, wie Chlor und Fluor, aber auch Brom und Iod, Oxogruppen, die in Form der Formyl- (das heißt Aldehyd-) und Ketogruppen vorliegen und auch der entsprechenden Acetate oder Ketale, Azido- und Nitrogruppen, primäre, sekundäre und vorzugsweise

tertiäre Aminogruppen, primäre oder sekundäre Aminogruppen, die durch herkömmliche Schutzgruppen geschützt sind, Acylaminogruppen und Diacylamino- gruppen und unmodifizierte oder funktionell modifizierte Sulfogruppen, wie Sulfamoylgruppen oder Sulfogruppen, die in Salzform vorkommen. Alle diese funktionellen Gruppen sollten sich nicht am C-Atom befinden, von dem die freie Valenz kommt und sie sind daher vorzugsweise von diesem durch 2 oder mehr C-Atome getrennt. Der Hydrocarbylrest kann auch freie und funktionell modifizierte Carboxylgruppen enthalten, wie Carboxylgruppen, die in Salzform oder veresterten Carboxylgruppen, Carbamoyl-, Ureido- oder Guanidinogruppen, die ein oder zwei Kohlenwasserstoffreste tragen können oder auch nicht, und Cyanogruppen vorkommen.

[0021] Eine veretherte Hydroxylgruppe, die als Substituent in einem Hydrocarbyl vorkommt, ist beispielsweise eine Niederalkoxygruppe, wie die Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy und tert-Butoxygruppe, die auch substituiert sein kann. Daher kann eine Niederalkylgruppe substituiert sein durch Halogenatome, beispielsweise einmal, zweimal oder mehrmals, insbesondere an der Position 2, wie im 2,2,2-Trichlorethoxy-, 2-Chlorethoxy- oder 2-Iodethoxyrest oder durch Hydroxyl oder Niederalkoxyreste, in jedem Fall vorzugsweise einmal, insbesondere an der Position 2, wie im 2-Methoxyethoxyrest. Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der veretherten Hydroxylgruppen kommt in Oxaalkylresten vor, worin eines oder mehrere C-Atome in einem Alkyl, vorzugsweise einem linearen Alkyl, durch Sauerstoffatome ersetzt werden, die vorzugsweise voneinander durch mehr als 1 (insbesondere 2) C-Atome getrennt sind, so daß sie eine Gruppe $(-O-CH_2-CH_2)_n$ bilden, die mehr als einmal erneut vorkommen kann oder auch nicht, worin n für 1 bis 14 steht. Solche veretherten Hydroxylgruppen sind ferner auch substituierte oder unsubstituierte Phenoxyreste und Phenylniederalkoxyreste, wie insbesondere Benzyl- oxy, Benzhydryloxy und Triphenylmethoxy (Trityloxy), wie auch Heterocyclyloxyreste, wie insbesondere 2-Tetrahydropranyloxy. Eine besondere veretherte Hydroxylgruppe kommt in der Gruppierung Methylendioxy oder Ethylendioxy vor, wobei die erstere als Regel 2 benachbarte C-Atome verbrückt, insbesondere bei Arylresten und die letztere an ein und dasselbe C-Atom gebunden ist und als Schutzgruppe für Oxo betrachtet wird.

[0022] Veretherte Hydroxylgruppen werden in diesem Zusammenhang auch so verstanden, daß sie silylierte Hydroxylgruppen bezeichnen, wie sie beispielsweise in Triniederalkylsilyloxy vorkommen, wie Trimethylsilyloxy und Dimethyl-tert-butylsilyloxy oder Phenylidiniederalkylsilyloxy oder Niederalkyldiphenylsilyloxy.

[0023] Eine veresterte Hydroxylgruppe, die als Substituent in Hydrocarbyl vorkommt, ist beispielsweise Niederalkanoyloxy.

[0024] Eine veresterte Carboxylgruppe, die als Sub-

stituent in einem Hydrocarbyl vorkommt, ist eine, worin das Wasserstoffatom durch einen der oben charakterisierten Kohlenwasserstoffreste ersetzt ist, vorzugsweise einem Niederalkyl- oder Phenylniederalkylrest, wobei ein Beispiel für eine veresterte Carboxylgruppe Niederalkoxycarbonyl oder Phenylniederalkoxycarbonyl ist, die unsubstituiert oder im Phenylrest substituiert ist, insbesondere die Methoxy-, Ethoxy-, tert-Butoxy- und Benzyloxycarbonylgruppe und auch eine lactonisierte Carboxylgruppe.

[0025] Eine primäre Aminogruppe $-NH_2$ als Substituent des Hydrocarbyls kann auch in geschützter Form vorkommen. Eine sekundäre Aminogruppe trägt anstelle eines der zwei Wasserstoffatome einen Hydrocarbylrest, vorzugsweise einen unsubstituierten, wie einen der oben erwähnten, insbesondere Niederalkyl und kann auch in einer geschützten Form vorliegen.

[0026] Eine tertiäre Aminogruppe, die als Substituent im Hydrocarbyl vorkommt, trägt 2 verschiedene oder vorzugsweise identische Hydrocarbylreste (einschließlich der heterocyclischen Reste), wie den oben charakterisieren unsubstituierten Hydrocarbylresten, insbesondere Niederalkyl.

[0027] In einer Gruppe der Formel $R_7(R_8)N-$ stellen R_7 und R_8 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff Niederalkylsulfonyl, acyclisches C_1-C_7 Hydrocarbyl (wie insbesondere C_1-C_4 Alkyl oder C_2-C_4 Alkenyl), das unsubstituiert oder substituiert ist durch beispielsweise Amino, Guanidino, Phenyl, Hydroxyphenyl, Carboxyl, Carbamoyl, Imidazolyl, Mercapto oder Methylthio oder monocyclisches Aryl, Aralkyl oder Aralkenyl, das nicht mehr als 10 C-Atome aufweist und unsubstituiert oder substituiert ist durch C_1-C_4 Alkyl, C_1-C_4 Alkoxy, Halogen und/oder Nitro, wobei es für die Kohlenstoff enthaltenden Reste R_7 und R_8 unmöglich ist, daß sie aneinander durch eine Kohlenstoff Kohlenstoff Bindung oder ein Sauerstoffatom, Schwefelatom oder ein Stickstoffatom aneinander gebunden sind, das unsubstituiert oder durch Hydrocarbyl substituiert ist. In einem solchen Fall bilden sie zusammen mit dem Stickstoffatom der Aminogruppe einen Stickstoff enthaltenden heterocyclischen Ring. Beispiele für die besonders bevorzugten Gruppen der Formel $R_7(R_8)N-$ sind die folgenden: Amino, Niederalkylamino, wie Methylamino oder ω -Aminoniederalkylamino, wie 2-Aminoethylamino oder 3-Aminopropylamino, Diniederalkylamino, wie Dimethylamino oder Diethylamino, Pyrrolidino, 2-Hydroxymethylpyrrolidino, Piperidino, 4-(2-Aminoethyl)piperidino, Morpholino oder Thiomorpholino, Piperazino, 4-Methylpiperazino, 4-(2-Aminoethyl)piperazino oder Phenylamino, Diphenylamino oder Dibenzylamino, die unsubstituiert oder insbesondere im Phenylrest substituiert sind, beispielsweise durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Nitro und unter den Schutzgruppen insbesondere Niederalkoxycarbonylamino, wie tert-Butoxycarbonylamino, Phenylniederalkoxycarbonylamino, wie 4-Methoxybenzyloxycarbonylamino und 9-Fluorenylme-

thoxycarbonylamino. Bevorzugte Gruppen der Formel $Z-C(=W)-$, worin Z für eine Gruppe der Formel $R_7(R_8)N-$ stellt, sind Carbamoyl, N-Methylcarbamoyl, N-(?-Aminoniederalkyl)carbamoyl, N-(α -Aminoacyl)carbamoyl, N-Phenylcarbamoyl, N-Methylsulfonylcarbamoyl und entsprechende Reste, worin W nicht für Sauerstoff steht, sondern Schwefel oder Imino, wie Amidino, N-Methylamidino [$CH_3-NH-C(=NH)-$], N-Methylthiocarbamoyl [$CH_3-NH-C(=S)-$] oder N-(?-Aminoniederalkyl)thiocarbamoyl. Beispielsweise ist ein Rest der Formel $-N(R_4)-R_5$, worin R_4 für Wasserstoff und R_5 für Amidino stellt, Guanidino [$HN_2-C(=NH)-NH-$].

[0028] Falls nichts anderes angegeben ist, können aromatische carbocyclische und heterocyclische Hydrocarbylreste von vorher und später einmal oder mehr als einmal, beispielsweise zweimal oder dreimal substituiert sein, insbesondere durch C_1-C_4 Alkyl, C_1-C_4 Alkoxy, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und ferner Carboxyl, C_1-C_4 Alkoxycarbonyl, Methylendioxy und/oder Cyano. Reduzierte Beschreibungen der vorher und später angegebenen Substituenten sollen als Bevorzugungen verstanden werden.

[0029] Bevorzugte Verbindungen der erfindungsgemäßen Formel I sind beispielsweise die, worin Hydrocarbyl R^0 die folgenden bevorzugten Bedeutungen für ein acyclisches Hydrocarbyl aufweist: C_1-C_{20} Alkyl, C_2-C_{20} Hydroxyalkyl, dessen Hydroxylgruppe an jeder Position bis auf die Position 1 stellen kann, vorzugsweise an der Position 2, Cyano[C_1-C_{20}]alkyl, wobei die Cyanogruppe hierin vorzugsweise an der Position 1 oder ω steht oder Carboxy[C_1-C_{20}]alkyl, dessen Carboxylgruppe vorzugsweise an der Position 1 oder ω stellt und in freier Form oder auch in Salzform vorkommen kann oder als C_1-C_4 Alkylester (C_1-C_4 Alkoxycarbonyl) oder Benzylester (Benzyloxycarbonyl) und C_3-C_{20} Alkenyl, dessen freie Valenz nicht am selben Kohlenstoff ist, wie die Doppelbindung, wobei alle erwähnten Reste bis auf die, welche eine C_3-C_5 Alkylgrundstruktur aufweisen, eine lineare (unverzweigte) Alkylkette aufweisen und ferner auch lineare (Mono-, Di- bis Hexa-)oxoalkyl mit 4-20 Kettengliedern, worin ein oder mehrere C-Atome von C-3 an auf einem linearen C_4-C_{20} Alkyl durch Sauerstoffatome ersetzt sind, die voneinander durch mindestens 2 C-Atome getrennt sind und vorzugsweise an den Positionen 3, 6, 9, 12, 15 und 18 liegen.

[0030] Bevorzugte Verbindungen der erfindungsgemäßen Formel I sind auch die, worin Hydrocarbyl R^0 die folgenden bevorzugten Bedeutungen für ein carbocyclisches oder heterocyclisches und auch carbocyclischesacyclisches oder heterocyclisches-acyclisches Hydrocarbyl haben: Ein bicyclisches oder vorzugsweise monocyclisches Aryl, insbesondere Phenyl und ferner Naphthyl, die einen oder mehrere der folgenden Substituenten tragen können: Halogenatome, insbesondere Fluor, Chlor und Brom, C_1-C_4 Alkylreste, insbesondere Methyl, C_1-C_4 Alkoxygruppen, insbesondere Methoxy, Methylendioxy, Nitrogruppen und/oder Carboxylgruppen, die frei oder in einer

Salzform oder als C₁-C₄ Alkylester vorkommen können, insbesondere Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl. Vorzugsweise tragen die Arylreste nicht mehr als 2 Substituenten, insbesondere desselben Typs oder nur einen einzigen Substituenten, insbesondere sind sie unsubstituiert. Bevorzugtes heterocyclisches Hydrocarbonyl (Heterocyclyl) ist beispielsweise das, welches zu den oben bevorzugten Arylresten analog ist und anstelle von 1 oder 2 C-Atomen in jedem Fall ein Heteroatom aufweist, insbesondere Stickstoff wie ein Pyridyl oder Chinolyl oder Chinazolyl, worin die freie Valenz an einem C-Atom lokalisiert ist und die auch entsprechend substituiert sein können. Bevorzugte carbocyclisch-acyclische und heterocyclisch-acyclische Hydrocarbonylreste sind die, worin zwei oder drei aber vorzugsweise nur einer der oben definierten cyclischen Reste, vorzugsweise der unsubstituierte Rest von einem C₁-C₃ Alkyl getragen wird, wobei alle vorzugsweise an einem C-Atom lokalisiert sind, vorzugsweise am terminalen C-Atom, wobei unsubstituiertes Benzyl am bevorzugtesten ist.

[0031] Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die, worin R⁰ steht für C₁-C₇ Alkyl, insbesondere C₁-C₄ Alkyl, Hydroxy-C₂-C₁₄-Alkyl, insbesondere Hydroxy-C₂-C₁₄-alkyl, Cyano-C₁-C₇-alkyl, insbesondere Cyano-C₁-C₄-alkyl, Carboxy-C₁-C₇-alkyl, insbesondere Carboxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₇ Alkoxy-carbonyl-C₁-C₇-alkyl, insbesondere C₁-C₄ Alkoxy-carbonyl-C₁-C₇-alkyl, Benzylloxycarbonyl-C₁-C₇-alkyl, insbesondere Benzylloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₇ Alkenyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Chinolyl oder Chinazolyl oder Phenyl-C₁-C₇-alkyl, insbesondere Phenyl-C₁-C₃-alkyl, wobei es auch insbesondere für die aromatischen Reste ferner unmöglich ist, substituiert zu sein durch C₁-C₇ Alkyl, insbesondere C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, insbesondere C₁-C₄ Alkoxy, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder ferner Carboxyl, C₁-C₄ Alkoxy-carbonyl, Methylendioxy und/oder Cyano, wobei die Hydroxylgruppe im entsprechend substituierten Alkylrest insbesondere an der Position 2 liegt und die Cyano-, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl-, Benzylloxycarbonyl- oder Phenylgruppe im entsprechend substituierten Alkylrest insbesondere an der Position 1 oder ω liegt.

[0032] Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die, worin R⁰ stellt für C₁-C₄ Alkyl, wie Methyl oder Ethyl, Hydroxy-C₂-C₁₄ alkyl, wie 2-Hydroxypropyl, -hexyl, -decyl oder -tetradecyl, C₁-C₄ -alkyl, wie 2-Cyanoethyl, Carboxy-C₁-C₄-alkyl, wie Carboxymethyl, C₁-C₄ Alkoxy-carbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxycarbonyl methyl oder -ethyl, C₃-C₇ Alkenyl, wie Allyl oder Phenyl, wobei die Hydroxylgruppe im entsprechend substituierten Alkylrest insbesondere an der Position 2 liegt und die Cyano-, Carboxyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe insbesondere an der Position 1 oder ω liegt.

[0033] Ein substituiertes aliphatischer Kohlenwasserstoffrest R₄ oder R₅ mit nicht mehr als 29 C-Atomen ist ein substituiertes Alkyl oder in jedem Fall mono- oder polyungesättigter Alkenyl- oder Alkylrest

mit in jedem Fall nicht mehr als 29 C-Atomen, das heißt ein substituiertes C₁-C₂₉ Alkyl-, C₂-C₂₉ Alkenyl- oder C₂-C₂₉ Alkylrest. Als Regel haben diese Reste einschließlich mehrerer Substituenten nicht mehr als 19, insbesondere nicht mehr als 12 und speziell nicht mehr als 10 C-Atome. Geeignete Substituenten sind auch cyclische Reste, so daß R₄ und R₅ in jedem Fall auch carbocyclisch-aliphatische Reste oder heterocyclisch-aliphatische Reste mit in jedem Fall nicht mehr als 29 C-Atomen sein können. Der substituierte aliphatische Kohlenwasserstoffrest, wie vorzugsweise Ethyl- oder n-Propylrest, kann einen oder mehrere identische oder unterschiedliche Reste tragen. In Abhängigkeit der Art der Substituenten können diese über eine Einfach- oder Mehrfachbindung oder in Spiroform gebunden sein. Die Substituenten sind aus der Gruppe ausgewählt, die besteht aus Halogen, wie Chlor, Fluor, Brom oder Iod, Amino, Niederalkylamino, ω -Aminoniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Benzoylamino, Hydroxylamino, Hydroxylimino, Niederalkoxyamino, Phenylloxyamino, Aminocyclohexylamino, Aminophenylamino, Carbamoylamino, (Ureido, -NH-C(=O)-NH₂), (N-Niederalkylcarbamoyl)amino (-NH-C(=O)-NH-Niederalkyl), (N-[ω -Aminoniederalkyl]carbamoyl)amino (-NH-C(=O)-NH-Niederalkyl-NH₂), (N-Phenylcarbamoyl)amino (-NH-C(=O)-NH-Phenyl), Thio, Niederalkylthio, wie Methylthio, Thiocarbonyl (-C(=S)-NH₂), Thioureido (-NH-C(=S)-NH₂), N-Niederalkylthioureido (-NH-C(=S)-NH-Niederalkyl), N-Phenylthioureido (-NH-C(=S)-NH-Phenyl), Guanidino, N-Niederalkylguanidino, Carboxyl, Niederalkoxy-carbonyl, Phenylloxycarbonyl, Benzylloxycarbonyl, Hydroxylaminocarboxyl, Aminoacylamino, Carbamoyl, Amidino (-C[=NH]-NH₂), Cyano, Hydroxyl, Niederalkoxy, Phenylloxy, Aminocarboxyloxy (-O-C[=O]-NH₂), Oxo, Aminosulfonyl und Niederalkylsulfonylamino.

[0034] Aminoacyl steht als Teil des oben erwähnten Aminoacylamino-substituenten eines aliphatischen Kohlenwasserstoffrests R₄ oder R₅ für den C-terminalen Rest einer der natürlich vorkommenden α -Aminosäuren, das heißt Glycin, Alanin, Phenylalanin, Prolin, Valin, Leucin, Isoleucin, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Tyrosin, Tryptophan, Arginin, Histidin, Lysin, Glutaminsäure, Glutamin, Asparaginsäure und Asparagin und zusätzlich Phenylglycin. Aminoacyl steht vorzugsweise für Aminoniederalkanoyl, das unsubstituiert oder substituiert ist durch Amino, Phenyl, Hydroxyphenyl, Hydroxyl, Mercapto, Methylthio, Indol-3-yl, Carbamoyl, Carboxyl, Guanidino oder Imidazolyl.

[0035] Bevorzugte substituierte aliphatische Kohlenwasserstoffreste R₄ und R₅ ohne cyclische Substituenten sind beispielsweise 2-Carbonyl-1-carboxy-eth-1-yl, 3-Amino-2-hydroxyprop-1-yl, 3-Aminoprop-1-yl, 3-Amino-2,2-dimethylprop-1-yl, 3-Amino-2-oxoprop-1-yl, 3-Amino-1-carboxyprop-1-yl, 3-Amino-3-carboxyprop-1-yl, 1,1-Dicarbonylmethyl, 2-Carbonyl-1-yl, 3-Amino-1,3-dihydroxyliminoprop-1-yl, 2-Carbonyl-1-hydroxyminoeth-1-yl,

1-Hydroxylimino-2-thiocarbamoyl-1-yl, 3-Amino-3-hydroxylimino-1-thioprop-1-yl, 3-Aminopent-1-yl, 1-Aminopent-3-yl, 1-Amidino-1-carbamoylmethyl, 4-Amino-1,1,1,3,5,5,5-heptafluorpent-2-yl, 3-Amino-1,3-dicarboxyprop-1-yl, 2-Carbamoyl-1-ethoxycarbonyl-1-yl, 2-Amino-1,2-dithioeth-1-yl, 2-Amino-1,2-dioxoeth-1-yl, 2-Amino-2-methylprop-1-yl, 1-Amino-2-methylprop-2-yl, 2-Aminoprop-1-yl, 1-Aminoprop-2-yl, 2-Aminoeth-1-yl, 2-Amino-2-carboxyeth-1-yl, 2-Amino-1-carboxyeth-1-yl, Carbamoylmethyl, 1-Carbamoyl-3-methylbut-1-yl, 2-Amino-1,2-dicarboxyeth-1-yl, 1-Carbamoyl-3-methylthioprop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-methylprop-1-yl, 1-Carbamoyl-1-cyanomethyl, 1-Carbamoyl-3-carboxy-3-fluorprop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-carboxyeth-1-yl, 2-Amino-4-carboxybut-1-yl, 1-Amino-4-carboxybut-2-yl, 1-Carbamoyl-4-guanidinobut-1-yl, 1-Carbamoyl-5-aminopent-1-yl, 1-Carbamoyl-2-hydroxyprop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-methylbut-1-yl, 1-Carbamoyl-2-hydroxyeth-1-yl, 1,3-Dicarbamoylprop-1-yl, 2-Aminobut-1-yl, 1-Aminobut-2-yl, 1-Carbamoylpent-1-yl, 1-Carbamoylbut-1-yl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxyprop-1-yl, 2-Hydroxyprop-1-yl, 2-Hydroxymethylprop-2-yl, 1-Hydroxybut-2-yl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl, 2-Cyanoethyl, 2-Mercaptoethyl, 3-Amino-2-hydroxyprop-1-yl, 2-(N-Methylamino)ethyl, 2-(2-Aminoethylamino)ethyl, 2-Guanidinoethyl und 2-Acetylaminoethyl.

[0036] Ein carbocyclisch-aliphatischer Rest R_4 oder R_5 ist aus der Gruppe ausgewählt, die besteht aus Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-Aminomethylbenzyl, (1-Hydroxycyclohex-1-yl)-methyl, (2-Amino-3,5,5-trimethylcyclopentyl)methyl, 1-[N-(1-Carboxy-2-phenylethyl-carbamoyl)]-2-carbamoyl-1-yl, 1-Carbomoyl-1-phenylmethyl, 1-Carbamoyl-2-(4-hydroxyphenyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-phenyleth-1-yl, 2-Amino-1,2-diphenyleth-1-yl, 2-Benzyloxycarbonyl-1-carbamoyl-1-yl, 3-Benzyloxycarbonyl-1-carbamoylprop-1-yl, 1-Adamantyl-2-aminoprop-1-yl und 1-Adamantyl-1-aminoprop-2-yl.

[0037] Ein heterocyclisch-aliphatischer Rest R_4 oder R_5 ist aus der Gruppe ausgewählt, die besteht aus (2-Furyl)methyl, (2-Tetrahydrofuryl)-methyl, 2-Pyrid-2-ylethyl, 2-Piperidinoethyl, 2-(Morpholin-4-yl)-ethyl, 2-(3-Indolyl)ethyl, 2-(4-Imidazolyl)-ethyl, 1-Carbamoyl-2-(β -indolyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-imidazol-4-yleth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-indol-3-yleth-1-yl, 3-Aminomethylloxetan-3-ylmethyl und 1-(Acetoxymino)-1-(4-amino-2-oxa-1,3-diazol-5-yl)-methyl.

[0038] Ein carbocyclischer Rest R_4 oder R_5 mit nicht mehr als 29 C-Atomen ist ein unsubstituierter oder substituierter Kohlenwasserstoffrest, das heißt ein cycloaliphatischer oder aromatischer Rest. Ein carbocyclischer Kohlenwasserstoffrest, insbesondere ein mono-, bi- oder polycyclischer Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Cycloalkandienylrest oder ein entsprechender Arylrest. Reste die nicht mehr als 14, insbesondere 12 Ringkohlenstoffatome aufweisen und drei- bis acht-, vorzugsweise fünf- bis sieben-, insbe-

sondere sechsgliedrige Ringe sind bevorzugt, wobei es für sie möglich ist, einen oder mehrere, beispielsweise zwei acyclische Reste zu tragen, beispielsweise die oben erwähnten und insbesondere die Niederalkylreste oder weitere carbocyclische Reste.

[0039] Cycloalkyl, das durch die Reste R_4 oder R_5 dargestellt wird, enthält insbesondere 3 und nicht mehr als 10 C-Atome und ist beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cycloheyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, wie auch Bicyclo[2.2.2]octyl, 2-Bicyclo[2.2.1]heptyl und Adamantyl, die auch durch 1, 2 oder mehrere beispielsweise Niederalkylreste, insbesondere Methylreste substituiert sein können, wobei Cycloalkenyl beispielsweise einer der monocyclischen Cycloalkylreste ist, die bereits erwähnt wurden, die eine Doppelbindung an der Position 1, 2 oder 3 aufweisen.

[0040] Ein Arylrest, der durch die Reste R_4 oder R_5 dargestellt wird, ist insbesondere ein Phenyl- oder ferner ein Naphthyl-, wie 1- oder 2-Naphthyl-, ein Biphenyl-, wie insbesondere 4-Biphenyl- und darüber hinaus auch ein Anthryl-, Fluorenyl- und Azulenylrest, wobei die aromatischen Analoga einen oder mehrere gesättigte Ringe aufweisen. Bevorzugte Aryl-niederalkyl- und -niederalkenylreste sind beispielsweise Phenylniederalkyl oder Phenylniederalkenyl mit einem terminalen Phenylrest, beispielsweise Benzyl, Phenethyl, 1-, 2- oder 3-Phenylpropyl, Diphenylmethyl (Benzhydryl), Trityl und Cinnamyl und ferner auch 1- oder 2-Naphthylmethyl. Arylreste, die acyclische Reste tragen, wie Niederalkyl, sind insbesondere o-, in- und p-Tolyl- und Xylylreste mit Methylresten an verschiedenen Stellen.

[0041] Bevorzugte carbocyclische Reste R_4 oder R_5 , beispielsweise Aminophenyl, wie 2-Aminophenyl, 3-Aminophenyl und 4-Aminophenyl, Cyclohexyl, 4-Methylcyclohexyl, Aminocyclohexyl, wie 2-Aminocyclohex-1-yl, 3-Aminocyclohex-1-yl und 4-Aminocyclohex-1-yl, Hydroxycyclohexyl, beispielsweise 2-Hydroxycyclohexyl und 4-Hydroxycyclohexyl, 1-(Hydroxymethyl)cyclopent-1-yl, 2-Aminomethyl-3,3,5-trimethylcyclopent-1-yl, Adamant-1-yl, 3-Aminoadamantan-1-yl, 2-Carbamoylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-yl, 2-Carbamoylcyclohex-1-yl und 9-Aminospiro[4,4]non-1-yl.

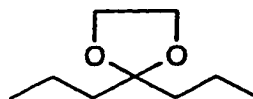
[0042] Heterocyclische Reste R_4 oder R_5 mit nicht mehr als 20 C-Atomen und nicht mehr als 9 Heteroatomen sind vorzugsweise über einen ihrer Ringkohlenstoffatome gebunden und sind insbesondere monocyclische, aber auch bieder polycyclische aza-, thia-, oxa-, thiaza-, oxaza-, diaza-, triaza- oder tetracyclische Reste mit aromatischem Charakter und entsprechen teilweise oder insbesondere vollständig gesättigten, heterocyclischen Resten dieses Typs, wobei es auch für solche Reste möglich ist, erforderlichenfalls, wie beispielsweise für die oben erwähnten carbocyclischen Reste oder Arylreste weitere acyclische, carbocyclische oder heterocyclische Reste zu tragen und/oder durch funktionelle Gruppen mono-, di- oder polysubstituiert zu sein. Insbesondere

re sind es unsubstituierte oder substituierte, monocyclische Reste mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom, wie 2-Aziridinyl und insbesondere aromatische Reste dieses Typs, wie Pyrlyl, beispielsweise 2-Pyrlyl oder 3-Pyrlyl, Pyridyl, beispielsweise 2-, 3- oder 4-Pyridyl und ferner Thienyl, beispielsweise 2- oder 3-Thienyl oder Furyl, beispielsweise 2-Furyl, analoge bicyclische Reste mit einem Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefelatom sind beispielsweise Indolyl, wie 2- oder 3-Indolyl, Chinolyl, wie 2- oder 4-Chinolyl, Isochinolyl, wie 3- oder 5-Isochinolyl, Benzofuranyl, wie 2-Benzofuranyl, Chromenyl, wie 3-Chromenyl oder Benzothienyl, wie 2- oder 3-Benzothienyl, bevorzugte monocyclische und bicyclische Reste mit mehr als einem Heteroatom sind beispielsweise Imidazolyl, wie 2-Imidazolyl, Pyrimidinyl, wie 2- oder 4-Pyrimidinyl, Oxazolyl, wie 2-Oxazolyl, Isoxazolyl, wie 3-Isoxazolyl oder Thiazolyl, wie 2-Thiazolyl oder Benzimidazolyl, wie 2-Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, wie 2-Benzoxazolyl oder Chinazolyl, wie 2-Chinazolyl. Auch geeignet sind entsprechend teilweise oder insbesondere vollkommen gesättigte analoge Reste, wie 2-Tetrahydrofuryl-, 4-Tetrahydrofuryl-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl- und auch 2- oder 3-Morpholinyl-, 2- oder 3-Thiomorpholinyl-, 2-Piperazinyl- und N,N'-Bisniederalkyl-2-piperazinylreste. Die Reste können auch einen oder mehrere acyclische, carbocyclische oder heterocyclische Reste tragen, insbesondere die oben erwähnten.

[0043] Ein heterocyclischer Rest R_4 oder R_5 kann durch einen, zwei oder mehrere identische oder unterschiedliche Substituenten (funktionelle Gruppen) substituiert sein, wobei die folgenden Substituenten besonders geeignet sind: Freie, veretherte und veresterte Hydroxylgruppen, Mercapto- und Niederalkylthio und unsubstituierte oder substituierte Phenylthiogruppen, Halogenatome, wie Chlor und Fluor, aber auch Brom und Iod, Oxogruppen, die in Form der Formyl- (das heißt Aldehyd-) und Ketogruppen vorliegen und auch der entsprechenden Acetale oder Ketale, Azido- und Nitrogruppen, primäre, sekundäre und vorzugsweise tertiäre Aminogruppen, primäre oder sekundäre Aminogruppen, Arylaminogruppen und Diacylaminogruppen, die durch herkömmliche Schutzgruppen geschützt sind, und unmodifizierte oder funktionell unmodifizierte Sulfogruppen, wie Sulfamoylgruppen oder Sulfogruppen, die in Salzform vorkommen. Alle diese funktionellen Gruppen sollten sich nicht am C-Atom befinden, von dem die freie Valenz kommt und sie sind daher von diesem durch 2 oder mehr C-Atome getrennt. Der heterocyclische Rest kann auch freie und funktionell modifizierte Carboxylgruppen enthalten, wie Carboxylgruppen, die in Salzform vorkommen, oder veresterte Carboxylgruppen, Carbamoyl-, Ureido- oder Guanidino- gruppen, die ein oder zwei Kohlenwasserstoffreste tragen können oder auch nicht, und Cyanogruppen. [0044] Bevorzugte heterocyclische Reste R_4 oder R_5 sind beispielsweise 5-Amino-2-oxa-1,3-dia-

zol-4-yl, 4-Aminotien-3-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[2,4-dichlorphenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[4-trifluorphenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 4-Amino-2-(4-carboxybutyl)-tetrahydrothiophen-3-yl, 3-Amino-2-(4-carboxybutyl)-tetrahydrothiophen-4-yl, [1,2,5]-Oxadiazolo[3,4-b](6-aminopyrazin-5-yl), 2,5'-Diacetyl-3-aminothieno[2,3-b]thiophen-4'-yl und 3-Amino-2,5'-dipivaloylthieno[2,3-b]thiophen-4'-yl.

[0045] Ein substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl- oder Alkenylrest mit in jedem Fall nicht mehr als 15 C-Atomen, worin 1-3 C-Atome durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können, der durch R_4 und R_5 zusammen dargestellt wird, ist verzweigt oder unverzweigt und hat vorzugsweise nicht mehr als 10 C-Atome, wobei die in den Substituenten vorkommenden C-Atome nicht eingeschlossen sind. Substituenten sind beispielsweise die oben für die substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffreste R_5 erwähnten. Die Substituenten können sich entweder am C-Atom oder am Sauerstoff, Schwefel oder insbesondere Stickstoff befinden. Bevorzugte Reste sind beispielsweise 1,2-Ethylen, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, 3-(3-Aminopropionyl)-3-azapentan-1,5-diyl, 2-Aminobutan-1,4-diyl, 1-Aminomethylbutan-1,4-diyl, 1-Hydroxymethylbutan-1,4-diyl, 3-Hydroxypentan-1,5-diyl, 1-Hydroxyhexan-1,5-diyl, 3-(2-Aminoethyl)-pentan-1,5-diyl, 3-Azapentan-1,5-diyl (-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-), 3-Aza-2,4-dimethylpentan-1,5-diyl, (-CH₂-CH[CH₃]-NH-CH[CH₃]CH₂-), 3-Amino-3-azapentan-1,5-diyl (-CH₂-CH₂-N[NH₂]-CH₂-CH₂-), 1-Azapentan-1,5-diyl, 1-Aza-1-toluylaminocarbonylpentan-1,5-diyl, 1-Aza-1-(methylaminothiocarbonyl)pentan-1,5-diyl, 1-Aza-1-(tert-butylaminocarbonyl)pentan-1,5-diyl, 1-Aza-1-(cyclohexylaminocarbonyl)pentan-1,5-diyl, 3-Aza-1-hydroxyheptan-3,7-diyl, 3-Aza-1-cyanoheptan-3,7-diyl, 1-Amino-3-azaheptan-3,7-diyl, 3-(2-Aminoethyl)-3-azapentan-1,5-diyl (-CH₂-CH₂-N[CH₂-CH₂-NH₂]-CH₂-CH₂-), 1-Carbamoylbutan-1,4-diyl, 2-Formylaminopentan-1,4-diyl, 2-Azabutadien-1,4-diyl (-CH=CH-N=CH-), 2-Aza-3-hydroxymethylbutadien-1,4-diyl (-CH=C[CH₂OH]-N=CH-), 2-Aza-1-hydroxy-1-(4-methoxyphenylamino)heptan-2,7-diyl {-(CH₂)₄-N[CH(OH)-NH-C₆H₄-OCH₃]-} oder ein Rest der Formel



worin die zwei terminalen Bindungen der Alkylkette freie Valenzen sind.

[0046] Salze der Verbindungen der Formel I sind insbesondere Säureadditionssalze mit organischen oder anorganischen Säuren, insbesondere die pharmazeutisch annehmbaren, nicht-toxischen Salze. Geeignete anorganische Säuren sind beispielsweise Kohlensäure (vorzugsweise in Form von Carbonaten

oder Bicarbonaten), Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure. Geeignete organische Säuren sind beispielsweise Carbon-, Phosphon-, Sulfon- oder Sulfonylsäuren, beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Octansäure, Decansäure, Dodecansäure, Glycolsäure, Milchsäure, 2-Hydroxybuttersäure, Glucosäure, Glucosemonocarbonsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Suberinsäure, Azelainsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Glucarsäure, Galactarsäure, Aminosäuren, wie Glutaminsäure, Asparaginsäure, N-Methylglycin, Acetylaminoesigsäure, N-Acetyl-asparagin oder N-Acetylcystein, Bernsteinsäure, Acetoessigsäure, Phosphoserin, 2- oder 3-Glycerophosphorsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Methylnaleinsäure, Cyclohexancarbonsäure, Adamantanocarbonsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 1- oder 3-Hydroxynaphthyl-2-carbonsäure, 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure, 2-Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure, 4-Aminosalicylsäure, Phthalsäure, Phenylessigsäure, Mandelsäure, Zimtsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Glucuronsäure, Galacturonsäure, Methanoder Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 2-Naphthalinsulfonsäure, 1,5-Naphthalindisulfonsäure, 2-, 3- oder 4-Methylbenzolsulfonsäure, Methylschwefelsäure, Ethylschwefelsäure, Dodecylschwefelsäure, N-Cyclohexylsulfamidsäure, N-Methyl-, N-Ethyl- oder N-Propylsulfamidsäure oder andere organische Protonensäuren, wie Ascorbinsäure.

[0047] Verbindungen der Formel I, die zumindest eine freie Carboxylgruppe tragen, können innere Salze oder Metall- oder Ammoniumsalze bilden, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, beispielsweise Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze oder Ammoniumsalze mit Ammoniak oder geeigneten organischen Aminen, wie tertiären Monoaminen, beispielsweise Triethylamin oder Tri(2-hydroxyethyl)amin oder heterocyclischen Basen, beispielsweise N-Ethylpiperidin oder N,N'-Dimethylpiperazin.

[0048] Pharmazeutisch ungeeignete Salze, beispielsweise Picrate oder Perchlorate, können auch zur Isolierung und Reinigung verwendet werden. Es werden nur die nicht-toxischen Salze, die pharmazeutisch annehmbar sind (in den geeigneten Dosierungen) therapeutisch verwendet und sind daher bevorzugt.

[0049] Als Ergebnis der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und den Formen ihrer Salze, einschließlich der Salze, die als Zwischenprodukte verwendet werden, beispielsweise während der Reinigung der neuen Verbindungen oder zu ihrer Identifizierung, wo diese geeignet sind, sollen die freien Verbindungen vorher und später so verstanden werden, daß sie auch die entsprechenden Salze umfassen.

[0050] Die Verbindungen der Formel I haben wertvolle pharmakologisch verwertbare Eigenschaften.

Insbesondere zeigen sie spezifische Hemmwirkungen, die von pharmakologischem Interesse sind.

[0051] Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch annehmbaren Salze hemmen auch das Enzym p34^{cdc2}/Cyclin B^{cdc13} Kinase. Diese Kinase kontrolliert zusätzlich zu anderen cdc2-verwandten Kinasen, bestimmte Phasen der Zellteilung, speziell den Übergang von der G₁-Phase in die S-Phase und vor allem den Übergang von der G₂ Phase in die M-Phase.

[0052] In chronologischer Reihenfolge besteht der Zyklus einer eukaryontischen Zelle aus der Interphase und der M-Phase. Die Interphase wird von einer Zunahme der Größe der Zelle begleitet. In chronologischer Reihenfolge besteht diese wiederum aus der G₁-Phase, der S-Phase und der G₂-Phase. In der G₁-Phase (G = Lücke, das heißt Zwischenraum) finden in der Zelle biosynthetische Prozesse statt. In der S-Phase (Synthesephase) repliziert die DNA. Die Zelle tritt dann in die G₂-Phase ein, die mit dem Beginn der Mitose endet.

[0053] In chronologischer Reihenfolge besteht die M-Phase wiederum aus der Teilung des Zellkerns (Mitose) und der Teilung des Cytoplasmas (Cytokinese).

[0054] Die oben erwähnte Hemmung der Enzym p34^{cdc2}/Cyclin B^{cdc13} Kinase kann durch das folgende Experiment gezeigt werden: Stör-Oocyten werden zum Eintritt in die M-Phase mit 10 µM 1-Methyladenin induziert, in flüssigen Stickstoff gefroren und bei -80°C gelagert. Die Oocyten werden dann homogenisiert und zentrifugiert, wie dies in D. Anion et al., Cell 55, 371-378 (1988) und V. Rialet und L-Meijer, Anticancer Res. 11, 1581-1590 (1991) beschrieben ist. Um die p34^{cdc2}/Cyclin B^{cdc13} Kinase zu reinigen, wird der Überstand der Oocyten auf p9^{CKShs} Sepharosekörner gegeben, die aus rekombinantem humanem Protein p9^{CKShs} hergestellt wurden, wie dies in L. Azzi et al., Eur. J. Biochem. 203, 353-360 (1992) beschrieben ist. Nach 30 Minuten bei 4°C werden die Körner, nachdem sie konstant gedreht wurden, sorgfältig gewaschen und die aktive p34^{cdc2}/Cyclin B^{cdc13} Kinase wird mit dem freien Protein p9^{CKChs} eluiert (3 mg/ml). Die eluierte Kinase wird mittels Histon H1 als Substrat getestet, wie dies von L. Meijer et al., EMBO J. 8, 2275-2282 (1989) und EMBO J. 10, 1545-1554 (1991) beschrieben ist. In diesem Test zeigen die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch annehmbaren Salze eine Hemmkonzentration HK₅₀ [µmol/l] von 0,0005 bis 4, gewöhnlich 0,001 bis 3.

[0055] Auf der Grundlage dieser Feststellung kann erwartet werden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze zur Behandlung von hyperproliferativen Störungen verwendet werden können, wie Tumoren und Psoriasis.

[0056] Wie es bereits auf der Grundlage der oben beschriebenen hemmenden Wirkung auf das Enzym p34^{cdc2}/Cyclin B^{cdc13} Kinase erwartet werden kann, haben die Verbindungen der Formel I antiproliferative Eigenschaften, die direkt in einem weiteren Test wie

folgt gezeigt werden können: Hier wird die hemmende Wirkung der Verbindungen der Formel I auf das Wachstum von humanen T24 Blasenzellcarcinomzellen gezeigt. Diese Zellen werden durch die Inkubation der Zellen in Eagle's Minimal Essential Medizin, wozu 5% (V/V fetales Kälberserum gegeben wurden, in einem befeuchteten Inkubator bei 37°C und 5 Volumenprozent CO₂ in der Luft gezeigt. Die Carcinomzellen (1000–1500) werden in Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen überführt und über Nacht unter den angegebenen Bedingungen inkubiert. Die Testverbindung wird in seriellen Verdünnungen am Tag 1 zugegeben. Die Platten werden für 5 Tage unter den angegebenen Bedingungen inkubiert. Während dieser Zeitspanne machen Kontrollkulturen zumindest 4 Zellteilungen durch. Nach der Inkubation werden die Zellen mit 3,3% (G/V) wässriger Glutaraldehydlösung fixiert, mit Wasser gewaschen und mit wässriger 0,05% (G/V) Methylenblaulösung gefärbt. Nach dem Waschen wird der Farbstoff mit wässriger 3% (G/V) Chlorwasserstoffsäure eluiert. Die optische Dichte (OD) pro Vertiefung, die direkt proportional zur Anzahl der Zellen ist, wird dann durch ein Photometer (Titertek Multiskan) bei 665 nm gemessen. Die HK₅₀ Werte werden durch ein Computersystem mittels der folgenden Formel berechnet:

$$\frac{OD_{665} (\text{Test}) - OD_{665} (\text{Start})}{OD_{665} (\text{Kontrolle}) - OD_{665} (\text{Start})} \times 100$$

OD₆₆₅ (Kontrolle) – OD₆₆₅ (Start)

[0057] Die HK₅₀ Werte sind als Konzentration an Wirkstoff definiert, bei der die Anzahl an Zellen pro Vertiefung am Ende der Inkubationsperiode nur 50% der Anzahl an Zellen in den Kontrollkulturen beträgt. Die HK₅₀ Werte, die auch diese Weise bestimmt werden, betragen etwa 0,1 bis 30 µmol/l für die Verbindungen der Formel und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

[0058] Die Antitumorwirkung der Verbindungen der Formel I kann auch in vivo gezeigt werden: Um die Antitumorwirkung zu bestimmen, werden weibliche Balb/c Nacktmäuse mit subkutan transplantierten Harnblasentumoren T24 verwendet. Am Tag 0 werden etwa 25 mg eines festen Tumors unter die Haut auf der linken Flanke der Tiere unter oraler Foren-Betäubung geschoben und die kleine Schnittwunde wird mit Wundklammern verschlossen. Am Tag 6 nach der Transplantation werden die Mäuse zufällig in Gruppen von 6 Tieren eingeteilt und die Behandlung wird gestartet. Die Behandlung wird für 15 Tage einmal am Tag mit einer einzigen oralen oder intraperitonealen Verabreichung einer Verbindung der Formel I in Dimethylsulfoxid/Tween 80/ Natriumchloridlösung in verschiedenen Dosierungen ausgeführt. Zweimal pro Woche werden die Tumoren mit einer Schublehre gemessen und es wird das Tumolvolumen berechnet. In diesem Test verursacht die orale oder intraperitoneale Verabreichung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch an-

nehmbaren Salzes hiervon eine signifikante Verringerung im mittleren Tumolvolumen im Vergleich mit den unbehandelten Tieren.

[0059] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die, worin

q für 1-5 steht,

R₁ steht für Halogen, Niederalkyl, Hydroxyl oder Niederalkanoyloxy, Niederalkoxy, das unsubstituiert oder durch Hydroxyl, Niederalkoxy oder Carboxyl substituiert ist, einen Rest der Formel -O(CH₂-CH₂-O)_t-R₆, worin t für 2-5 steht und R₆ für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, Carboxyl, Niederalkoaycarbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl oder Carbamoyl, N-Niederalkyl-carbamoyl, das im Niederalkylteil unsubstituiert oder durch Hydroxyl oder Amino substituiert ist, N,N-Diniederalkylcarbamoyl, Cyano, Nitro, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Aminosulfonyl oder Trifluormethyl, worin, wenn mehr als ein Rest R₁ im Molekül vorhanden ist, diese identisch oder unterschiedlich zueinander sein können,

R₂ für Wasserstoff Carbamoyl oder N-Niederalkylcarbamoyl steht, m und n jeweils für 0 oder 1 stehen, worin n für 0 steht, falls m für 1 steht und m für 1 steht, falls n für 0 steht,

R₃ für Niederalkyl oder Phenyl steht, die unsubstituiert oder in jedem Fall durch Hydroxyl, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder N,N-Diniederalkylamino substituiert sind, und

a) R₄ steht für Wasserstoff Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxyl, Phenoxy oder Niederalkoxy, einen Arylrest der Teilformel Z-C(=W)-, worin W für Sauerstoff, Schwefel oder Imino steht und Z für Hydrocarbyl-R⁰, Hydrocarbyloxy-R⁰-O- oder eine Aminogruppe der Formel R₇(R₈)N- steht, worin R⁰ in jedem Fall für C₁-C₄ Alkyl, Hydroxy-C₂-C₁₄-Alkyl, Cyano-C₁-C₄ Alkyl, Carboxy-C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy-carbonyl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₇ Alkenyl oder Phenyl steht und R₇ und R₈ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff Niederalkyl, ω-Aminoniederalkyl, Niederalkylsulfonyl oder Phenyl stehen, für einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, der substituiert ist durch Halogen, Amino, Niederalkylamino, ω-Aminoniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Benzoylamino, Hydroxylamino, Hydroxylimino, Niederalkoxyamino, Phenylloxylanmino, Aminocyclohexylamino, Aminophenylamino, Carbamoylamino, (N-Niederalkylcarbamoyl)-amino, (N-[ω-Aminoniederalkyl]-carbamoyl)-amino, (N-Phenylcarbamoyl)-amino, Thio, Niederalkylthio, Thiocarbamoyl, Thioureido, N-Niederalkylthioureido, N-Phenylthioureido, Guanidino, N-Niederalkylguanidino, Carboxyl, Niederalkoxycarbonyl, Phenylloxycarbonyl, Benzylloxycarbonyl, Hydroxylaminocarbonyl, Carbamoyl, Amidino, Cyano, Hydroxyl, Niederalkoxy, Phenylloxy, Aminocarbonyloxy, Oxo, Aminosulfonyl, Niederalkylsulfonylamino, Glycylamino, Alanylamino, Phenylalanylamino, Propylamino, Valylamino, Leucylamino, Isoleucylamino, Serylamino, Threonylamino, Cysteinylamino, Methionylamino, Tyrosylamino,

Tryptophanyl-amino, Arginyl-amino, Histidyl-amino, Lysyl-amino, Glutamyl-amino, Glutaminyl-amino, Asparagyl-amino, Asparaginy-l-amino oder Phenylglycyl-amino, für Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-Aminomethylbenzyl, (1-Hydroxycyclohex-1-yl)-methyl, (2-Amino-3,5,5-trimethylcyclopentyl)-methyl, 1-[N-(1-Carboxy-2-phenylethyl)-carbamoyl]-2-carbamoyl-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-1-phenylmethyl, 1-Carbamoyl-2-(4-hydroxyphenyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-phenyleth-1-yl, 2-Amino-1,2-diphenyleth-1-yl, 2-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoyl-eth-1-yl, 3-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoylprop-1-yl, 1-Adamantyl-2-aminoprop-1-yl, 1-Adamantyl-1-aminoprop-2-yl, für (2-Furyl)-methyl, (2-Tetrahydrofuryl)-methyl, 2-Pyrid-2-ylethyl, 2-Piperidinoethyl, 2-(Morpholin-4-yl)-ethyl, 2-(3-Indolyl)-ethyl, 2-(4-Imidazolyl)-ethyl, 1-Carbamoyl-2-(β -indolyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-imidazol-4-yleth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-indol-3-yleth-1-yl, 3-Aminomethyloxetan-3-ylmethyl, 1-(Acetoxymino)-1-(4-amino-2-oxa-1,3-methyl, 2-Aminocyclohex-1-yl, 3-Aminocyclohex-1-yl-diazol-5-yl)-l, 2-Aminomethyl-3,3,5-trimethylcyclopent-1-yl, minoadamantan-1-yl, 2-Carbamoylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-yl, 2-Carbamoylcyclohex-1-y3-Al, 9-Aminospiro[4.4]non-1-yl, minotien-3-yfür 5-Amino-2-oxa-1,3-diazol-4-yl, 4-Al, 3-Carbamoyl-5-(3-[2,4-dichlorphenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[4-trifluorphenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 4-Amino-2-(4-hydrothiophen-3-yl, 3-Amino-2-(4-carboxybutyl)-tetrahydrothiophen-4-yl-carboxybutyl)-tetral, [1,2,5]-Oxadiazolonopyrazin-5-y[3,4-b](6-amil), 2,5'-Diacetyl-3-amiothieno[2,3-b]thiophen-4'-yl oder 3-Amino-2,5'-dipivaloylthieno[2,3-b]thiophen-4'-yl und

R_5 unabhängig von R_4 wie oben für R_4 definiert ist, mit der Ausnahme von Wasserstoff oder

b) R_4 und R_5 zusammen stehen für 1,2-Ethylen, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, 3-(3-Aminopropionyl)-3-azapentan-1,5-diyl, 1-Aminomethylbutan-1,4-diyl, 1-Hydroxymethylbutan-1,4-diyl, 3-(2-Aminoethyl)pentan-1,5-diyl, 3-Azapentan-1,5-diyl oder 3-(2-Aminoethyl)-3-azapentan-1,5-diyl, und ihre Salze.

[0060] Verbindungen der Formel I, die ebenfalls bevorzugt sind, sind die, worin q für 1-3 steht, und R_4 für Wasserstoff steht, und ihre Salze.

[0061] Verbindungen der Formel I, die ebenfalls bevorzugt sind, sind die, worin q für 1 steht,

R_1 für Chlor steht, das an der Position 3 ist,

R_2 für Wasserstoff steht,

m für 0 steht und

n für 1 steht

R_3 für Ethyl steht und

a) R_4 für Wasserstoff steht und

[0062] R_5 steht für Amino, Phenyl-amino, Niederal-

kyl-amino, Hydroxyl, Phenoxy oder Niederalkoxy, einen Acylrest der Teilformel Z-C(=W)-, worin W für Sauerstoff Schwefel oder Imino steht und Z für Hydrocarbyl- R^0 , Hydrocarbyloxy- R^0 -O- oder eine Aminogruppe der Formel $R_7(R_8)N$ - steht, worin R^0 in jedem Fall für C_1 - C_4 Alkyl, Hydroxy- C_2 - C_{14} -Alkyl, Cyano- C_1 - C_4 Alkyl, Carboxy- C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Alkoxy-carbonyl- C_1 - C_4 -akyl, C_3 - C_7 Alkenyl oder Phenyl steht und R_7 und R_8 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff Niederalkyl, ω -Aminoniederalkyl, Niederalkylsulfonyl oder Phenyl stehen,

für 2-Carbamoyl-1-carboxyeth-1-yl, 3-Amino-2-hydroxyprop-1-yl, 3-Aminoprop-1-yl, 3-Amino-2,2-dimethylprop-1-yl, 3-Amino-2-oxoprop-1-yl, 3-Amino-1-carboxyprop-1-yl, 3-Amino-3-carboxyprop-1-yl, 1,1-Dicarbamoylmethyl, 2-Carbamoyl-eth-1-yl, 3-Amino-1,3-dihydroxyliminoprop-1-yl, 2-Carbamoyl-1-hydroxyminoeth-1-yl, 1-Hydroxylimino-2-thiocarbamoyl-eth-1-yl, 3-Amino-3-hydroxylimino-1-thioprop-1-yl, 3-Aminopent-1-yl, 1-Aminopent-3-yl, 1-Amidino-1-carbamoylmethyl, 4-Amino-1,1,1,3,5,5,5-heptafluor-pent-2-yl, 3-Amino-1,3-dicarboxyprop-1-yl, 2-Carbamoyl-1-ethoxycarbonyl-eth-1-yl, 2-Amino-1,2-dithioeth-1-yl, 2-Amino-1,2-dioxoeth-1-yl, 2-Amino-2-methylprop-1-yl, 1-Amino-2-methylprop-2-yl, 2-Aminoprop-1-yl, 1-Aminoprop-2-yl, 2-Aminoeth-1-yl, 2-Amino-2-carboxyeth-1-yl, 2-Amino-1-carboxyeth-1-yl, Carbamoylmethyl, 1-Carbamoyl-3-methylbut-1-yl, 2-Amino-1,2-dicarboxyeth-1-yl, 1-Carbamoyl-3-methylthioprop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-methylprop-1-yl, 1-Carbamoyl-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-1-cyanomethyl, 1-Carbamoyl-3-carboxy-3-fluorprop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-carboxyeth-1-yl, 2-Amino-4-carboxybut-1-yl, 1-Amino-4-carboxy-but-2-yl, 1-Carbamoyl-4-guanidinobut-1-yl, 1-Carbamoyl-5-aminopent-1-yl, 1-Carbamoyl-2-hydroxyprop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-methylbut-1-yl, 1-Carbamoyl-2-hydroxyeth-1-yl, 1,3-Dicarbamoylprop-1-yl, 2-Aminobut-1-yl, 1-Aminobut-2-yl, 1-Carbamoylpent-1-yl, 1-Carbamoylbut-1-yl, Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-Aminomethylbenzyl, (1-Hydroxycyclohex-1-yl)-methyl, (2-Amino-3,5,5-trimethylcyclopentyl)-methyl, 1-[N-(1-Carboxy-2-phenylethyl)-Carbamoyl]-2-carbamoyl-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-1-phenylmethyl, 1-Carbamoyl-2-(4-hydroxyphenyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-phenyleth-1-yl, 2-Amino-1,2-diphenyleth-1-yl, 2-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoyl-eth-1-yl, 3-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoylprop-1-yl, 1-Adamantyl-2-aminoprop-1-yl, 1-Adamantyl-1-aminoprop-2-yl, für (2-Furyl)-methyl, (2-Tetrahydrofuryl)-methyl, 2-Pyrid-2-ylethyl, 2-Piperidinoethyl, 2-(Morpholin-4-yl)-ethyl, 2-(3-Indolyl)-ethyl, 2-(4-Imidazolyl)-ethyl, 1-Carbamoyl-2-(β -indolyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-imidazol-4-yleth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-indol-3-yleth-1-yl, 3-Aminomethyloxetan-3-ylmethyl, 1-(Acetoxymino)-1-(4-amino-2-oxa-1,3-diazol-5-yl)-methyl, 2-Aminocyclohex-1-yl, 3-Aminocyclohex-1-yl, 2-Aminomethyl-3,3,5-trimethylcyclopent-1-yl, 3-Aminoadamantan-1-yl, 2-Carbamoylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-yl, 2-Carbamoylcyclo-

hex-1-yl, 9-Aminospiro[4.4]non-1-yl, für 5-Amino-2-oxa-1,3-diazol-4-yl, 4-Aminotien-3-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[2,4-dichlorphenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[4-trifluorphenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 4-Amino-2-(4-carboxybutyl)-tetrahydrothiophen-3-yl, 3-Amino-2-(4-carboxybutyl)-tetrahydrothiophen-4-yl, [1,2,5]-Oxadiazolo[3,4-b](6-aminopyrazin-5-yl), 2,5'-Diacetyl-3-aminothieno[2,3-b]thiophen-4'-yl oder 3-Amino-2,5'-dipivaloylthieno[2,3-b]thiophen-4'-yl oder

b) R_4 und R_5 zusammen stehen für 1,2-Ethylen, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, 3-(3-Aminopropionyl)-3-azapentan-1,5-diyl, 1-Aminomethylbutan-1,4-diyl, 1-Hydroxymethylbutan-1,4-diyl, 3-(2-Aminoethyl)pentan-1,5-diyl, 3-Azapentan-1,5-diyl oder 3-(2-Aminoethyl)-3-azapentan-1,5-diyl, und ihre Salze.

[0063] Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die, worin q für 1-3 steht,

R_1 steht für Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy, Cyano, Nitro, Amino, Trifluoracetyl-amino oder Benzoyloxycarbonylamino, Benzoylamino, das unsubstituiert oder im Phenylrest durch Chlor substituiert ist, N-Niederalkylcarbamoyl, das unsubstituiert oder im Niederalkylrest durch Hydroxyl substituiert ist, oder Trifluormethyl, worin, wenn mehr als ein Rest R_1 im Molekül vorhanden ist, diese identisch oder unterschiedlich zueinander sein können,

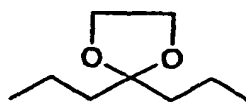
R_2 für Wasserstoff steht, m und n jeweils für 0 oder 1 stehen, worin m für 0 steht, falls n für 1 steht und m für 1 steht, falls n für 0 steht,

R_3 für Niederalkyl steht, das unsubstituiert oder durch Hydroxyl substituiert ist, und

a) R_4 steht für Wasserstoff Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl, und

R_5 steht für Cyclohexyl, Niederalkylcyclohexyl, Hydroxycyclohexyl, Aminocyclohexyl, Aminophenyl, Hydroxymethylcyclopentyl, Adamantyl oder Amino oder Niederalkyl, das substituiert ist durch Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino, ω -Aminoniederalkylamino, Hydroxyl, Niederalkoxy, Phenyl, Aminophenyl, Aminomethylphenyl, 2-Furyl, 2-Tetrahydrofuryl, 2-Pyridyl, Piperidino, Morpholin-4-yl, 3-Indolyl, Mercapto, 1-Hydroxycyclohex-1-yl, Cyano, Carbamoyl oder durch 4-Imidazolyl, oder

b) R_4 und R_5 zusammen für einen Alkylen- oder Alkenylenrest mit nicht mehr als 10 C-Atomen im Alkylen- oder Alkenylenrest stehen, der unsubstituiert ist oder substituiert ist durch Cyano, Hydroxyl, Cyclohexylaminocarbonyl, Tolyllaminocarbonyl, 1-Hydroxy-1-(methoxyphenylamino)-methyl, Niederalkylaminocarbonyl, Niederalkylaminothiocarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylamino oder Amino, und worin 1 C-Atom durch Stickstoff ersetzt sein kann, oder für einen Rest der folgenden Formel



worin die zwei terminalen Bindungen der Alkylenkette freie Valenzen sind, und ihre Salze.

[0064] Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die, worin q für 1-3 steht,

R_1 für Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy, N-Niederalkylcarbamoyl, das im Niederalkylteil durch Hydroxyl substituiert ist, oder Trifluormethyl steht, worin, wenn mehr als ein Rest R_1 im Molekül vorhanden ist, diese identisch oder unterschiedlich zueinander sein können,

R_2 für Wasserstoff steht, m und n jeweils für 0 oder 1 stehen, worin m für 0 steht, falls n für 1 steht und m für 1 steht, falls n für 0 steht,

R_3 für Niederalkyl steht, das unsubstituiert oder durch Hydroxyl substituiert ist, und

a) R_4 für Wasserstoff oder Hydroxyniederalkyl steht, und

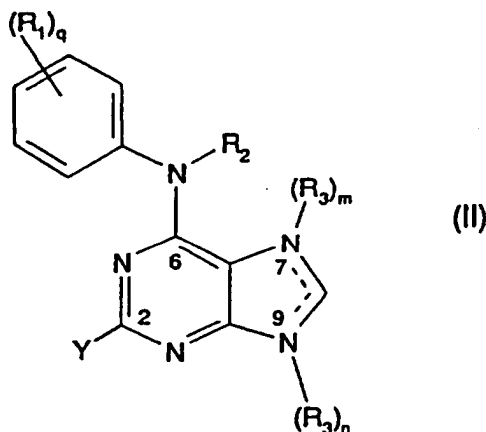
R_5 steht für 2-Aminocyclohexyl oder Niederalkyl, das substituiert ist durch Amino, Niederalkylamino, ω -Aminoniederalkylamino, Hydroxyl, Niederalkoxy, Phenyl, 3-Aminoethylphenyl, 2-Furyl, 2-Tetrahydrofuryl, 2-Pyridyl, Piperidino, Morpholin-4-yl, 3-Indolyl, Mercapto, 1-Hydroxycyclohex-1-yl oder durch 4-Imidazolyl, oder

b) R_4 und R_5 zusammen für einen Alkylenrest mit nicht mehr als 10 C-Atomen stehen, der unsubstituiert ist oder durch Hydroxyl oder Amino substituiert ist, und worin 1 C-Atom durch Stickstoff ersetzt sein kann, und ihre Salze.

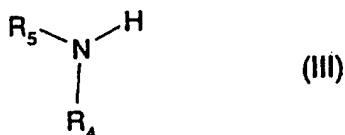
[0065] Die in den Beispielen erwähnten Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze sind am meisten bevorzugt.

[0066] Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze werden durch an sich bekannte Verfahren hergestellt, beispielsweise durch

a) Umsetzung einer Verbindung der Formel II

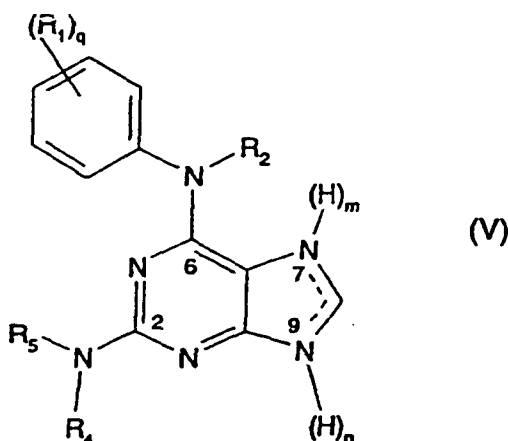


worin Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht und die anderen Substituenten und Symbole wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert sind, hierin vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden, mit einem Amin der Formel III



worin die Substituenten und Symbole wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert sind, hierin vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden, oder gemäß dem Prinzip der latenten Funktionalität in einer Form vorliegen, die in die funktionellen Gruppen umgewandelt werden können, und Abspaltung der vorhandenen Schutzgruppen und erforderlichenfalls Umwandlung der funktionellen Gruppen in die schließliche Form gemäß Formel I, oder

b) Umsetzung einer Verbindung der Formel V



worin die Substituenten und Symbole wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert sind, hierin vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden, mit einer Verbindung der Formel VI



worin Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht, und R_3 wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert ist, freie funktionelle Gruppen, die in R_3 vorhanden sind, erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden, und Abspaltung der vorhandenen Schutzgruppen, und nach Ausführung des Verfahrens a) oder b) erforderlichenfalls zur Herstellung eines Salzes, Umwandlung einer entstehenden freien Verbindung der Formel I in ein Salz oder erforderlichenfalls zur Her-

stellung einer freien Verbindung, Umwandlung eines entstehenden Salzes einer Verbindung der Formel I in die freie Verbindung.

[0067] Die obigen Verfahren werden im folgenden detaillierter beschrieben:

Verfahren a)

[0068] Eine geeignete Abgangsgruppe Y im Ausgangsmaterial der Formel II ist vorzugsweise Halogen, wie Brom, Iod oder insbesondere Chlor.

[0069] Die Endsubstanzen der Formel I können Substituenten enthalten, die auch als Schutzgruppen in Ausgangsmaterialien zur Herstellung von anderen Endsubstanzen der Formel I verwendet werden können. Falls nichts anderes aus dem Zusammenhang hervorgeht, sind „Schutzgruppen“ in diesem Text daher nur die leicht entfernbaren Gruppen, die keinen Bestandteil der besonders erwünschten Endsubstanz der Formel I darstellen.

[0070] Schutzgruppen, ihre Einführung und ihre Abspaltung sind beispielsweise beschrieben in "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, und in "Methoden der organischen Chemie", [Methods of Organic Chemistry], Houben-Weyl. 4. Ausgabe, Band 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 und in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1981. Es ist für Schutzgruppen charakteristisch, daß sie leicht entfernt werden können, das heißt ohne daß unerwünschte Nebenreaktionen stattfinden, beispielsweise durch Solvolyse, Reduktion oder Photolyse oder auch unter physiologischen Bedingungen.

[0071] Der Schutz von freien funktionellen Gruppen im Ausgangsmaterial der Formel II ist in der Regel nicht erforderlich. Erforderlichenfalls können freie Carboxyl- oder Aminogruppen im Rest R, oder freie Aminogruppen im Rest R_3 geschützt werden.

[0072] Im Ausgangsmaterial der Formel III können erforderlichenfalls freie Aminogruppen mit Ausnahme der Aminogruppe, die an der Reaktion teilnimmt, oder freie Carboxylgruppen in geschützter Form vorkommen. Der Schutz einiger funktioneller Gruppen, beispielsweise einer zweiten Aminogruppe im Amin der Formel III, wie im Fall von Ethylendiamin, kann durch die Verwendung desamins der Formel III in einem großen Überschuß vermieden werden. Funktionelle Gruppen, wie insbesondere Abgangsgruppen, beispielsweise Halogen oder Toluolsulfonat können jedoch gemäß dem Prinzip der latenten Funktionalität auch in einer Form vorkommen, die in eine der funktionellen Gruppen der Formel I umgewandelt werden kann. Daher kann eine geschützte Aminogruppe zuerst durch Abspaltung der Aminoschutzgruppe freigesetzt werden und die freie Aminogruppe kann dann in ein Toluolsulfonat oder Halogen über ein Azid auf eine an sich bekannte Weise umgewandelt werden.

[0073] Eine geschützte Aminogruppe kann beispielsweise vorliegen in Form einer leicht abspaltbaren Acylamino-, Arylmethylamino-, veretherter Mercaptoamino- oder 2-Acylniederalk-1-enylaminogruppe.

[0074] In einer entsprechenden Acylaminogruppe steht Acyl beispielsweise für den entsprechenden Acylrest einer organischen Carbonsäure mit beispielsweise bis zu 18 Kohlenstoffatomen, insbesondere einer Alkancarbonsäure, die unsubstituiert oder substituiert ist, beispielsweise durch Halogen oder Aryl, oder einer Benzoesäure, die unsubstituiert oder substituiert ist, beispielsweise durch Halogen, Niederalkoxy, oder durch Nitro oder einen Kohlensäurehalbest. Solche Arylgruppen sind beispielsweise Niederalkanoyl, wie Formyl, Acetyl oder Propionyl, Halogenniederalkanoyl, wie 2-Halogenacetyl, insbesondere 2-Chlor-, 2-Brom-, 2-Iod-, 2,2,2-Trifluor- oder 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, das unsubstituiert oder substituiert ist, beispielsweise durch Halogen, Niederalkoxy oder durch Nitro, beispielsweise Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Methoxybenzoyl oder 4-Nitrobenzoyl, oder Niederalkoxycarbonyl, das an der Position 1 des Niederalkylrests verzweigt ist oder an der Position 1 oder 2 geeignet substituiert ist, insbesondere tert-Niederalkoxycarbonyl, beispielsweise tert-Butoxycarbonyl, Arylmethoxycarbonyl mit ein oder zwei Arylresten, die vorzugsweise für Phenyl stehen, das unsubstituiert oder mono- oder polysubstituiert ist, beispielsweise durch Niederalkyl, insbesondere tert-Niederalkyl, wie tert-Butyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Hydroxy, Halogen, beispielsweise Chlor und/oder durch Nitro, wie unsubstituiertes oder substituiertes Benzyloxycarbonyl, beispielsweise 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, unsubstituiertes oder substituiertes Diphenylmethoxycarbonyl, beispielsweise Benzhydryloxycarbonyl oder Di-(4-methoxyphenyl)methoxycarbonyl, Aroylmethoxycarbonyl, worin die Aroylgruppe vorzugsweise Benzoyl ist, das unsubstituiert oder substituiert ist beispielsweise durch Halogen, wie Brom, beispielsweise Phenacyloxycarbonyl, 2-Halogenniederalkoxycarbonyl, beispielsweise 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2-Bromethoxycarbonyl, oder 2-Iodethoxycarbonyl, 2-(Tri-substituiertes Silyl)ethoxycarbonyl, worin jeder der Substituenten unabhängig von den anderen ein aliphatischer, araliphatischer, cycloaliphatischer oder aromatischer Kohlenwasserstoffrest ist, der bis zu 15 Kohlenstoffatome aufweist und unsubstituiert oder substituiert ist durch beispielsweise Niederalkyl, Niederalkoxy, Aryl, Halogen oder durch Nitro, wie entsprechend unsubstituiertes oder substituiertes Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Cycloalkyl oder Phenyl, beispielsweise 2-Triniederalkylsilylethoxycarbonyl, wie 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl oder 2-(Di-n-butylmethylsilyl)ethoxycarbonyl oder 2-Triarylsilylethoxycarbonyl, wie 2-Triphenylsilylethoxycarbonyl.

[0075] In einer Arylmethylaminogruppe, die eine Mono-, Di- oder insbesondere Triarylmethylaminogruppe sein kann, sind die Arylreste insbesondere

unsubstituierte oder substituierte Phenylreste. Solche Gruppen sind beispielsweise Benzylamino, Diphenylmethylamino und insbesondere Tritylamino.

[0076] Eine veresterte Mercapto-Gruppe in einer Aminogruppe, die durch einen solchen Rest geschützt ist, ist insbesondere Arylthio oder Arylniederalkylthio, worin Aryl insbesondere Phenyl ist, das unsubstituiert oder substituiert ist, beispielsweise durch Niederalkyl, wie Methyl oder tert-Butyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor und/oder durch Nitro. Eine entsprechende Aminoschutzgruppe ist beispielsweise 4-Nitrophenylthio.

[0077] In einem 2-Acylniederalk-1-en-1-yl Rest, der als Aminoschutzgruppe verwendet werden kann, steht Acyl beispielsweise für den entsprechenden Rest einer Niederalkancarbonsäure, einer Benzoesäure, die unsubstituiert oder substituiert ist, beispielsweise durch Niederalkyl, wie Methyl oder tert-Butyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor und/oder durch Nitro, oder insbesondere eines Kohlensäurehalbesters, wie einem Carbonsäure-Niederalkylhalbest. Entsprechende Schutzgruppen sind insbesondere 1-Niederalkanoyl-prop-1-en-2-yl, beispielsweise 1-Acetyl-prop-1-en-2-yl oder 1-Niederalkoxycarbonyl-prop-1-en-2-yl, beispielsweise 1-Ethoxycarbonyl-prop-1-en-2-yl.

[0078] Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind die Acylreste der Kohlensäurehalbest, insbesondere tert-Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl, das unsubstituiert oder substituiert ist, beispielsweise wie erwähnt, beispielsweise 4-Nitrobenzyloxycarbonyl oder Diphenylmethoxycarbonyl oder 2-Halogenniederalkoxycarbonyl, wie 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl und auch Trityl oder Formyl.

[0079] Bevorzugte geschützte Carboxylgruppen sind beispielsweise tert-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl oder Diphenylmethoxycarbonyl, die unsubstituiert oder substituiert sind, oder 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl.

[0080] Die Reaktion zwischen dem Derivat der Formel II und dem Aminderivat der Formel III kann in geeigneten inerten Lösemitteln ausgeführt werden. Wenn dies auf der Grundlage der physikalischen Art desamins der Formel III möglich ist, wird die Reaktion vorzugsweise ohne einem fremden Lösemittel ausgeführt und das Amin der Formel III wird in einem großen Überschuß verwendet, beispielsweise hundertmal der äquivalenten Menge sowohl des Reagenzes als auch des Lösemittels.

[0081] In Abhängigkeit der Art der spezifischen Reaktanden, wie insbesondere der genauen Art der Abgangsgruppe Y und der Reaktivität des spezifischenamins der Formel III wird die Umsetzung zwischen 20°C und 200°C, vorzugsweise zwischen +50°C und +180°C, beispielsweise unter Rückfluß ausgeführt. Falls Y für Chlor steht und das Amin der Formel III ein aliphatisches Amin ist, wie Ethylendiamin, wird die Reaktion vorzugsweise zwischen +80°C und +150°C ausgeführt, beispielsweise bei einer Badtemperatur

von 150°C.

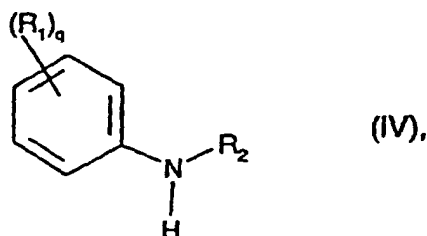
[0082] Die Schutzgruppen, die kein Bestandteil des gewünschten Endprodukts der Formel I sind, können auf eine an sich bekannte Weise abgespalten werden, beispielsweise durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, Alkoholyse oder Acidolyse oder durch Reduktion, insbesondere Hydrogenolyse oder chemische Reduktion, erforderlichenfalls in Stufen oder gleichzeitig.

[0083] Eine geschützte Aminogruppe wird auf eine an sich bekannte Weise in Abhängigkeit von der Art der Schutzgruppen durch verschiedene Verfahren freigesetzt, aber vorzugsweise durch Solvolyse oder Reduktion. 2-Halogenniederalkoxycarbonylamino (wahlweise nach der Umwandlung einer 2-Bromniederalkoxycarbonylamino-Gruppe in eine 2-Iodniederalkoxycarbonylamino-Gruppe), Aroylmethoxycarbonylamino oder 4-Nitrobenzyloxycarbonylamino kann beispielsweise durch die Behandlung mit einem geeigneten chemischen Reduktionsmittel gespalten werden, wie Zink in Gegenwart einer geeigneten Carbonsäure, wie wässriger Essigsäure. Aroylmethoxycarbonylamino kann auch durch die Behandlung mit einem nukleophilen vorzugsweise salzbildenden Reagenz gespalten werden, wie Natriumthiophenolat, und 4-Nitrobenzyloxycarbonylamino ebenfalls durch die Behandlung mit einem Alkalimetallthionit, beispielsweise Natriumthionit. Substituiertes oder unsubstituiertes Diphenylmethoxycarbonylamino, tert-Niederalkoxycarbonylamino oder 2-trisubstituiertes Silylethoxycarbonylamino kann durch die Behandlung mit einer geeigneten Säure gespalten werden, wie beispielsweise Ameisensäure oder Trifluoressigsäure, substituiertes oder unsubstituiertes Benzyloxycarbonylamino kann beispielsweise gespalten werden durch Hydrogenolyse, das heißt durch die Behandlung mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Hydrierungskatalysators, wie einem Palladiumkatalysator, und Triarylmethylamino oder Formylamino kann beispielsweise durch die Behandlung mit einer Säure gespalten werden, wie einer Mineralsäure, beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, oder einer organischen Säure, beispielsweise Ameisen-, Essig- oder Trifluoressigsäure gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser, und eine durch eine organische Silylgruppe geschützte Aminogruppe kann beispielsweise durch Hydrolyse oder Alkoholyse freigesetzt werden. Eine Aminogruppe, die durch 2-Halogenacetyl geschützt ist, beispielsweise 2-Chloracetyl, kann durch die Behandlung mit Thioharnstoff in Gegenwart einer Base oder mit einem Thiolatsalz, wie einem Alkalimetallthiolat von Harnstoff und einer anschließenden Solvolyse, wie Alkoholyse oder Hydrolyse des entstehenden Kondensationsprodukts freigesetzt werden. Eine Aminogruppe, die durch 2-substituiertes Silylethoxycarbonyl geschützt ist, kann auch durch die Behandlung mit einem Salz der Fluorwasserstoffsäure unter Bildung von Fluoridanionen in die freie Aminogruppe umgewandelt werden.

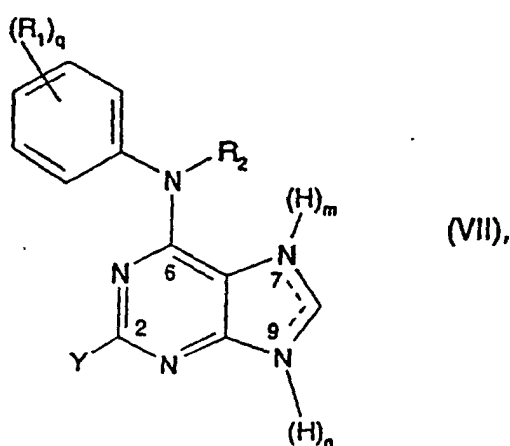
[0084] Das Ausgangsmaterial der Formel II, worin Y

für Chlor steht, erhält man in zwei Stufen wie folgt:

[0085] In der ersten Stufe wird 2,6-Dichlorpurin, das im Handel erhältlich ist (beispielsweise von Lancaster, Al-drich, oder Fluka) und in Form eines Gemisches der tautomeren Formen 2,6-Dichlor-9H-purin und 2,6-Dichlor-7H-purin vorliegt, mit einem Amin der Formel IV umgesetzt



worin q, R₁ und R₂ wie oben definiert sind, um eine Verbindung der Formel VII zu erhalten



worin Y für Chlor steht und die anderen Substituenten und Symbole wie für die Formel I definiert sind. Die Reaktion wird in einem inerten organischen Lösemittel, wie insbesondere einem Alkanol, beispielsweise Pentanol, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und +150°C, beispielsweise bei einer Badtemperatur von 100°C ausgeführt, wobei ein Überschuß, beispielsweise das Drei- bis Vierfache der äquivalenten Menge desamins der Formel IV vorzugsweise verwendet wird.

[0086] In der zweiten Stufe wird die Verbindung der Formel VII mit einer Verbindung der Formel VI analog zu Verfahren b) unter Bildung einer Verbindung der Formel II umgesetzt, worin Y für Chlor steht.

[0087] Das Ausgangsmaterial der Formel II, worin Y für eine weitere Abgangsgruppe steht, das heißt sich von Chlor unterscheidet, wird auf analoge Weise erhalten.

Verfahren b)

[0088] In einem Ausgangsmaterial der Formeln V oder VI können erforderlichenfalls freie Aminogruppen in geschützter Form vorkommen.

[0089] Eine geeignete Abgangsgruppe Y ist in ei-

nem Ausgangsmaterial der Formel VI vorzugsweise Wasserstoff wie Chlor, Brom oder insbesondere Iod. [0090] Die Umsetzung zwischen den Derivaten der Formeln V und VI wird in einem geeigneten inerten Lösemittel ausgeführt, wie vorzugsweise Dimethylformamid oder einem Gemisch aus Dimethylformamid und Wasser, vorzugsweise in einem Volumenverhältnis von 9 : 1 und vorzugsweise in Gegenwart von Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, beispielsweise der doppelten molaren Menge an Cäsiumcarbonat im Vergleich zur Menge der Verbindung der Formel V, vorzugsweise bei einer Reaktionstemperatur zwischen 0°C und 150°C, beispielsweise bei Raumtemperatur. Das Derivat der Formel VI wird hier in einem Überschuß verwendet, beispielsweise dem Fünffachen der molaren Menge. [0091] Das Ausgangsmaterial der Formel V wird aus einer Verbindung der Formel VII mit einem Amin der Formel III analog zu Verfahren a) erhalten.

Allgemeine Verfahrensbedingungen

[0092] Freie Verbindungen der Formel I, die durch das Verfahren erhalten werden können und salzbildende Eigenschaften aufweisen, können auf eine an sich bekannte Weise in ihre Salze umgewandelt werden, beispielsweise durch Behandlung mit Säuren oder geeigneten Derivaten hiervon, beispielsweise durch die Zugabe der in Frage kommenden Säure zur Verbindung der Formel I, die in einem geeigneten Lösemittel gelöst ist, beispielsweise einem Ether, wie einem cyclischen Ether, insbesondere Dioxan und speziell Tetrahydrofuran. Verbindungen der Formel I mit sauren Gruppen, beispielsweise freien Carboxylgruppen, werden beispielsweise mit einer geeigneten Base, beispielsweise einem Hydroxid, Carbonat oder Bicarbonat für die Salzbildung behandelt.

[0093] Isomerengemische, die gemäß der Erfindung erhalten werden können, können in die einzelnen Isomere auf eine an sich bekannte Weise getrennt werden, beispielsweise können Razemate durch die Bildung von Salzen mit optisch reinen salzbildenden Reagenzien und der Herstellung des so erhaltenen Diastereomerengemisches getrennt werden, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation.

[0094] Die oben erwähnten Reaktionen können unter Reaktionsbedingungen ausgeführt werden, die an sich bekannt sind, wie in Abwesenheit oder gewöhnlich in Gegenwart von Lösemitteln oder Verdünnungsmitteln, vorzugsweise denen, die gegenüber den Reagenzien inert sind und diese lösen, in Abwesenheit oder Anwesenheit von Katalysatoren, Kondensationsmitteln (beispielsweise Phosphorpentoxid) oder Neutralisierungsmitteln, beispielsweise Basen, insbesondere Stickstoffbasen, wie Triethylaminhydrochlorid, in Abhängigkeit der Art der Reaktion und/oder der Reaktionspartner bei einer verringerten, normalen oder erhöhten Temperatur, beispielsweise im Temperaturbereich von etwa -80°C bis etwa 200°C, vorzugsweise bei etwa -20°C bis etwa 150°C,

beispielsweise beim Siedepunkt des verwendeten Lösemittels, unter atmosphärischen Druck oder in einem geschlossenen Gefäß, erforderlichenfalls unter Druck und/oder in einer in einer inerten Atmosphäre, beispielsweise unter einer Stickstoffatmosphäre.

[0095] Die Reaktionsbedingungen, die spezifisch in jedem Fall angegeben sind, sind bevorzugt.

[0096] Lösemittel und Verdünnungsmittel sind beispielsweise Wasser, Alkohole, beispielsweise Niederalkylhydroxide, wie Methanol, Ethanol, Propanol oder insbesondere Butanol, Diole, wie Ethylenglycol, Triole, wie Glycerin oder Arylalkohole, wie Phenol, Säureamide, beispielsweise Carbonsäureamide, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidin (DMPU), Carbonsäuren, insbesondere Ameisensäure oder Essigsäure, Amide von anorganischen Säuren, wie Hexylmethylphosphorsäuretriamid, Ether, beispielsweise cyclische Ether, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan oder acyclische Ether, wie Diethylether oder Ethylenglycoldimethylether, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Halogenniederalkane, beispielsweise Methylenechlorid oder Chloroform, Ketone, wie Aceton, Nitrile, wie Acetonitril, Säureanhydride, wie Essigsäureanhydrid, Ester, wie Ethylacetat, Bisalkansulfine, wie Dimethylsulfoxid, Stickstoff enthaltende heterocyclische Verbindungen, wie Pyridin, Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Niederalkane, wie Heptan oder Aromaten, wie Benzol, Toluol oder Xylol(e) oder Gemische dieser Lösemittel, wobei es für das geeignete Lösemittel möglich ist, daß es in jedem Fall für die obigen Reaktionen ausgewählt wird. [0097] Es werden die herkömmlichen Verfahren zur Aufarbeitung der erhaltenen Verbindungen der Formel I oder ihrer Salze verwendet, wie beispielsweise Solvolyse von überschüssigen Reagenzien, Umkristallisation, Chromatographie, beispielsweise Verteilungs-, Ionen- oder Gelchromatographie, Verteilung zwischen einer anorganischen und organischen Lösemittelphase, einfache oder mehrfache Extraktionen, insbesondere nach einer Ansäuerung oder Erhöhung der Basizität oder des Salzgehalts, Trocknen über hygroskopischen Salzen, Behandlung, Filtration, Waschung, Auflösung, Eindampfung (erforderlichenfalls in einem Vakuum oder Hochvakuum), Destillation, Kristallisation, beispielsweise von Verbindungen, die in Form eines Öls oder aus der Mutterlauge erhalten werden, wobei es auch möglich ist, das Produkt mit einem Kristall des Endprodukts anzupfropfen, oder eine Kombination von zwei oder mehr der erwähnten Aufarbeitungsschnitte, die auch wiederholt verwendet werden können.

[0098] Die Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte können in reiner Form verwendet werden, beispielsweise nach einer Aufarbeitung, wie zuletzt erwähnt, in partiell gereinigter Form oder alternativ dazu beispielsweise direkt als Rohprodukt.

[0099] Als Ergebnis der engen Beziehung zwischen den Verbindungen der Formel I in freier Form und den Formen ihrer Salze, sollen die freien Verbindun-

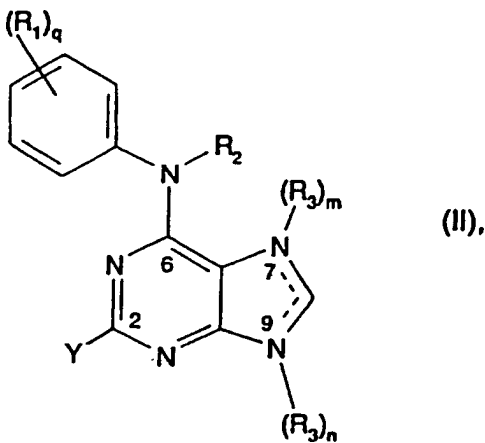
gen und ihre Salze vorher und später so verstanden werden, daß sie auch die entsprechenden Salze oder die freien Verbindungen umfassen, falls die Verbindungen salzbildende Gruppen enthalten.

[0100] Die Verbindungen, einschließlich ihrer Salze, können auch in Form von Hydraten erhalten werden oder ihre Kristalle können beispielsweise das zur Kristallisation verwendete Lösemittel enthalten.

[0101] Die Ausgangssubstanzen, die zu den neuen Verbindungen der Formel I führen, die oben als besonders wertvoll beschrieben wurden, werden im Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet.

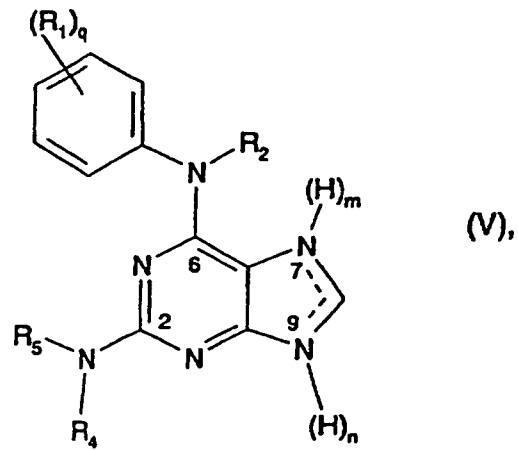
[0102] Die Erfindung betrifft auch die Ausführungsformen des Verfahrens, worin eine Verbindung, die an jeder Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhalten werden kann, als Ausgangsverbindung verwendet wird und die fehlenden Verfahrensschritte ausgeführt werden oder worin die Ausgangsverbindung unter den Reaktionsbedingungen gebildet wird oder in Form eines Derivats verwendet wird, beispielsweise als Salz hiervon.

[0103] Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel II



worin Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht und die anderen Substituenten und Symbole wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert sind, wobei vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden, die als Ausgangsmaterial zur Herstellung der Verbindungen der Formel I verwendet werden können.

[0104] Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel V



worin die Substituenten und Symbole wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert sind, wobei hierin vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden, als Ausgangsmaterialien zur Herstellung der Verbindungen der Formel I Die vorliegende Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine der Verbindungen der Formel I als Wirkstoff enthalten und insbesondere zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen verwendet werden können. Besonders bevorzugte Zusammensetzungen sind die für enterale, wie nasale, bukkale, rektale oder insbesondere orale, wie auch für die parenterale, wie intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Verabreichung an Warmblüter, insbesondere Menschen. Die Zusammensetzungen enthalten den Wirkstoff alleine oder vorzugsweise zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der zu behandelnden Erkrankung und von der Species, dem Alter, dem Gewicht und dem individuellen Zustand hiervon, den individuellen pharmakokinetischen Umständen der zu behandelnden Erkrankung und der Verabreichungsart ab.

[0105] Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers und ein Verfahren zur Herstellung hiervon (insbesondere als Zusammensetzungen für die Tumorbehandlung).

[0106] Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die zur Verabreichung an einen Warmblüter, insbesondere Menschen, geeignet ist, die an einer Erkrankung leiden, welche auf die Hemmung einer Proteinkinase anspricht, beispielsweise Psoriasis oder ein Tumor, umfasst eine Verbindung der Formel I oder ein Salz hiervon, falls salzbildende Gruppen vorhanden sind, in einer Menge, die zur Hemmung der Proteinkinase fähig ist, zusammen mit zumindest einem pharmazeutisch annehmbaren Träger.

[0107] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen umfassen etwa 1% bis etwa 95% des Wirkstoffs, wobei Einmaldosierungsformen zur Verabreichung etwa 20% bis etwa 90% des Wirkstoff enthalten und Verabreichungsformen, die keine Einmaldosis dar-

stellen, etwa 5% bis etwa 20% des Wirkstoffs enthalten. Einheitsdosierungsformen sind beispielsweise ummantelte Tabletten, Tabletten, Ampullen, Gläschen, Zäpfchen oder Kapseln. Andere Formen der Verabreichung sind beispielsweise Salben, Cremes, Pasten, Tinkturen, Lippenstifte, Tropfen, Sprays, Dispersionen und dergleichen.

[0108] Beispiele sind Kapseln, die etwa 0,05 g bis etwa 1,0 g des Wirkstoffs enthalten.

[0109] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung werden auf eine an sich bekannte Weise hergestellt, beispielsweise durch herkömmliche Misch-, Granulier-, Ummantelungs-, Lösungs- oder Lyophilisierverfahren.

[0110] Vorzugsweise werden die Lösungen des Wirkstoffs und zusätzlich auch Suspensionen oder Dispersionen, speziell isotonische, wäßrige Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen verwendet, wobei es möglich ist, diese vor der Verwendung herzustellen, beispielsweise im Fall von lyophilisierten Zusammensetzungen, die den Wirkstoff selbst zusammen mit einem Träger, beispielsweise Mannit enthalten. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können sterilisiert werden und/oder enthalten Hilfsstoffe, beispielsweise Konservierungsmittel, Stabilisierungsmittel, Netzmittel und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Drucks und/oder Puffer und sie werden auf eine an sich bekannte Weise hergestellt, beispielsweise durch herkömmliche Löse- oder Lyophilisierverfahren. Die erwähnten Lösungen oder Suspensionen können Viskositäts-erhöhende Substanzen enthalten, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Dextran, Polyvinylpyrrolidon oder Gelatine.

[0111] Suspensionen in Öl enthalten als Ölkomponekte die pflanzlichen, synthetischen oder halbsynthetischen Öle, die herkömmlich für Injektionszwecke verwendet werden. Öle, die erwähnt werden können, sind insbesondere flüssige Fettsäureester, die als Säurekomponente eine langkettige Fettsäure mit 8-22, insbesondere 12-22 Kohlenstoffatomen enthalten, beispielsweise Laurinsäure, Tridecylsäure, Myristinsäure, Pentadecylsäure, Palmitinsäure, Margarinsäure, Stearinsäure, Arachidinsäure, Behensäure oder entsprechende ungesättigte Säuren, beispielsweise Ölsäure, Ealidinsäure, Eurinsäure, Brasideinsäure oder Linolensäure, erforderlichenfalls unter Zugabe von Antioxidantien, beispielsweise Vitamin E, β -Carotin oder 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxytoluol. Die Alkoholkomponente dieser Fettsäureester hat nicht mehr als 6 Kohlenstoffatome und ist ein mono- oder polyhydriker, beispielsweise mono-, di- oder trihydriker Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol oder Pentanol oder Isomere hiervon, aber insbesondere Glycol und Glycerin. Fettsäureester sind daher beispielsweise Ethyloleat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat "Labrafil M 23 75" (Polyoxyethylenglycerintriolate von Gattefossé, Paris), "Labrafil M 1944 CS" (ungesättigte polyglycolierte

Glyceride, die durch eine Alkoholyse von Aprikosenkernöl hergestellt wurden und aus Glyceriden und Polyethylenglycolestern bestehen, Gattefossé, Frankreich), "Labrasol" (ungesättigte polyglycolierte Glyceride, hergestellt durch Alkoholyse von TCM, die aus Glyceriden und Polyethylenglycolestern bestehen, Gattefossé, Frankreich) und/oder "Miglyol 812" (Triglyceride von gesättigten Fettsäuren mit einer Kettenlänge von C_8 bis C_{22} von Hüls AG, Deutschland) und insbesondere pflanzliche Öle, wie Baumwollsaamenöl, Mandelöl, Olivenöl, Rizinusöl, Sesamöl, Sojabohnenöl und insbesondere Erdnußöl.

[0112] Die Herstellung der Injektionszusammensetzungen wird auf herkömmliche Weise unter sterilen Bedingungen ausgeführt, wie Abfüllen in Gefäße, beispielsweise in Ampullen oder Gläschen und Verschließen der Gefäße. Beispielsweise können pharmazeutische Zusammensetzungen für eine orale Verwendung durch die Vereinigung des Wirkstoffs mit einem oder mehreren festen Trägern erhalten werden, erforderlichenfalls durch Granulierung des entstehenden Gemisches und erforderlichenfalls Verarbeitung des Gemisches oder der Granula zu Tabletten oder beschichteten Tablettenkernen, erforderlichenfalls durch Zugabe von zusätzlichen Hilfsstoffen.

[0113] Geeignete Träger sind insbesondere Füllstoffe, wie Zuckerarten, beispielsweise Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparationen und/oder Calciumphosphate, beispielsweise Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat und ferner Bindemittel, wie Stärkearten, beispielsweise Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon und/oder falls gewünscht Zerfallshilfsmittel, wie die oben erwähnten Stärkearten und auch Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Alginsäure oder ein Salz hiervon wie Natriumalginat. Zusätzliche Hilfsstoffe sind insbesondere Fließregulatoren und Gleitmittel, beispielsweise Siliciumdioxid, Talkum, Stearinsäure und Salze hiervon, wie Magnesiumstearat oder Calciumstearat und/oder Polyethylenglycol oder Derivate hiervon.

[0114] Ummantelte Tablettenkerne können mit geeigneten Ummantelungen bereitgestellt werden, die geeignetenfalls gegenüber Magensäften resistent sind, wobei die verwendeten Ummantelungen konzentrierte Zuckerlösungen sind, die erforderlichenfalls Gummi Arabicum, Talkum, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglycol und/oder Titandioxid enthalten, Ummantelungslösungen in geeigneten organischen Lösemitteln oder Lösemittelgemischen oder zur Herstellung von Ummantelungen, die gegenüber Magensäften resistent sind, Lösungen geeigneter Cellulosepräparationen, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat. Farbstoffe oder Pigmente können zu den Tabletten oder ummantelten Tabletten gegeben werden, um beispielsweise unterschiedliche Dosierungen des Wirkstoffs zu identifizieren oder anzuzeigen.

[0115] Pharmazeutische Zusammensetzungen, die zur oralen Verabreichung geeignet sind, sind Hartgelatine kapseln und auch weichverschlossene Kapseln, die aus Gelatine und einem Weichmacher wie Glycerin oder Sorbit hergestellt werden. Die harten Kapseln können den Wirkstoff in Form von Granula enthalten, beispielsweise im Gemisch mit Füllstoffen, wie Maisstärke, Bindemitteln und/oder Gleitmitteln wie Talkum oder Magnesiumstearat und falls erwünscht Stabilisatoren. In weichen Kapseln wird der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten flüssigen Hilfsstoffen gelöst oder suspendiert, wie einem Fettöl, Paraffinöl oder einem flüssigen Polyethylenglycol, oder einem Fettsäureester von Ethylenglycol oder Propylenglycol, wobei es auch möglich ist, Stabilisatoren und Detergenzien zuzugeben, beispielsweise vom Polyoxyethylensorbitanfettsäureestertyp.

[0116] Andere orale Formen zur Verabreichung sind beispielsweise Sirupe, die auf herkömmliche Weise hergestellt werden, die den Wirkstoff enthalten, beispielsweise in suspendierter Form und in einer Konzentration von etwa 5% bis 20%, vorzugsweise etwa 10% oder in einer ähnlichen Konzentration, die zu einer geeigneten individuellen Dosis führt, beispielsweise wenn 5 oder 10 ml ausgemessen werden. Andere Formen sind beispielsweise pulverisierte oder flüssige Konzentrate zur Herstellung von Mischgetränken, beispielsweise in Mischgetränken, beispielsweise in Milch. Solche Konzentrate können auch in Einheitsdosierungsmengen verpackt werden.

[0117] Pharmazeutische Zusammensetzungen, die rektal verwendet werden können, sind beispielsweise Zäpfchen, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einer Zäpfchengrundlage enthalten. Geeignete Zäpfchengrundlagen sind beispielsweise natürlich vorkommende oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyethylenglycole oder höhere Alkanole.

[0118] Zusammensetzungen, die zur parenteralen Verabreichung geeignet sind, sind insbesondere wässrige Lösungen des Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, beispielsweise ein wasserlösliches Salz, oder wäßrige Injektionssuspensionen, die viskositätserhöhende Substanzen enthalten, beispielsweise Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und falls erwünscht auch Stabilisatoren. Der Wirkstoff kann auch hier in Form eines Lyophilisats vorhanden sein, erforderlichenfalls zusammen mit Hilfsstoffen und kann vor der parenteralen Verabreichung durch die Zugabe von geeigneten Lösemitteln gelöst werden.

[0119] Die verwendeten Lösungen, beispielsweise zur parenteralen Verabreichung können auch als Infusionslösungen verwendet werden.

[0120] Bevorzugte Konservierungsstoffe sind beispielsweise Antioxidationsmittel, wie Ascorbinsäure oder Mikrobiozide, wie Sorbinsäure oder Benzoesäure.

[0121] Salben sind Öl-in-Wasser Emulsionen, die nicht mehr als 70%, aber vorzugsweise 20-50% an

Wasser oder wässrige Phase umfassen. Die Fettphase sind insbesondere Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Vaseline, Paraffinöl oder Hartparaffine, die vorzugsweise geeignete Hydroxyverbindungen, wie Fettalkohole oder Ester hiervon, beispielsweise Cetylalkohol oder Wollwachsalkohole, wie Wollwachs enthalten, um die Wasserbindungskapazität zu verbessern. Emulgiermittel sind entsprechende lipophile Substanzen, wie Sorbitanfettsäureester (Spans), beispielsweise Sorbitanoleat und/oder Sorbitanisostearat. Zusätze für die wässrige Phase sind beispielsweise Befeuchtungsmittel, wie Polyalkohole, beispielsweise Glycerin, Propylenglycol, Sorbit und/oder Polyethylenglycol, oder auch Konservierungsstoffe und duftende Stoffe.

[0122] Fettsalben sind wasserfrei und umfassen als Base insbesondere Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Paraffin, Vaseline oder Paraffinöl und ferner natürlich vorkommende oder semisynthetische Fette, beispielsweise Kokosnußfettsäuretriglyceride oder vorzugsweise hydrierte Öle, beispielsweise hydriertes Erdnuß- oder Rizinusöl und ferner Fettsäurepartialester von Glycerin, beispielsweise Glycerinmono- und/oder -distearat und beispielsweise die Fettalkohole, Emulgiermittel und/oder Additive, die in Zusammenhang mit den Salben erwähnt sind, die die Aufnahme von Wasser erhöhen.

[0123] Cremes sind Öl-in-Wasser Emulsionen, die mehr als 50% Wasser enthalten. Ölige Grundlagen sind insbesondere Fettalkohole, beispielsweise Lauryl-, Cetyl- oder Stearylalkohol, Fettsäuren, beispielsweise Palmitin- oder Stearinsäure, flüssige bis feste Wachse, beispielsweise Isopropylmyristat, Wollwachs oder Bienenwachs und/oder Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Vaseline (Petrolatum) oder Paraffinöl. Emulgiermittel sind oberflächenaktive Substanzen mit vorwiegend hydrophilen Eigenschaften, wie entsprechenden nicht-ionischen Emulgiermitteln, beispielsweise Fettsäureester von Polyalkoholen oder Ethylenoxyaddukten hiervon, wie Polyglycerinsäurefettester oder Polyethylensorbitanfettester (Tweens) und ferner Polyoxyethylenfettalkoholether oder Polyoxyethylenfettsäureester oder entsprechende ionische Emulgiermittel, wie Alkalimetallsalze von Fettalkoholsulfaten, beispielsweise Natriumlaurylsulfat, Natriumcetylsulfat oder Natriumstearylsulfat, die gewöhnlich in Gegenwart von Fettalkoholen verwendet werden, beispielsweise Cetylalkohol oder Stearylalkohol. Zusätze zur wässrigen Phase sind unter anderem Mittel, die die Crems vor der Austrocknung schützen, beispielsweise Polyalkohole, wie Glycerin, Sorbit, Propylenglycol und/oder Polyethylenglycole und ferner Konservierungsstoffe und duftende Substanzen.

[0124] Pasten sind Cremes und Salben mit Sekretions-absorbierenden Pulverbestandteilen, wie Metalloxiden, beispielsweise Titanoxid oder Zinkoxid und ferner Talkum und/oder Aluminiumsilicate, die die Aufgabe haben, die vorhandene Feuchtigkeit oder Sekretion zu binden.

[0125] Schäume werden aus Druckbehältern verarbeitet und sind flüssige Öl-in-Wasser Emulsionen, die in einer Aerosolform vorkommen, wobei halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chlorfluor-Niederalkane, beispielsweise Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluorethan oder vorzugsweise nicht-halogenierte gasartige Kohlenwasserstoffe, Luft, N₂O oder Kohlendioxid, als Treibgase verwendet werden. Die öligen Phasen sind unter anderem die oben für die Salben und Cremes erwähnten und die dort erwähnten Additive werden ähnlich verwendet.

[0126] Tinkturen und Lösungen umfassen gewöhnlich eine wässrig-ethanolische Grundlage, zu der unter anderem Polyalkohole, beispielsweise Glycerine, Glycole und/oder Polyethylenglycol als Befeuchtungsmittel zur Verringerung der Verdampfung und rückfettende Substanzen, wie Fettsäureester mit Niederpolyethylenglycolen, das heißt lipophilen Substanzen, die im wässrigen Gemisch als Ersatz für die von der Haut mit dem Ethanol entfernten Fettsubstanzen löslich sind und erforderlichenfalls andere Hilfsstoffe und Additive gegeben werden.

[0127] Die Verbindungen der Formel I können in einem Verfahren oder einer Methode zur Behandlung der oben erwähnten Krankheitszustände verwendet werden, insbesondere denen, die auf die Hemmung der p34^{cdc2}/Cyclin B^{cdc13} Kinase reagieren. Die Verbindungen der Formel I können prophylaktisch oder therapeutisch als solche oder in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen, vorzugsweise in einer Menge, die gegen die erwähnten Erkrankungen wirksam ist, bei einem Warmblüter, vorzugsweise einem Menschen verwendet werden, der einer solche Behandlung bedarf, wobei die Verbindungen insbesondere in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden. Eine Tagesdosis von etwa 0,1 bis etwa 5 g, vorzugsweise etwa 0,5 g bis etwa 2 g einer erfindungsgemäßen Verbindung wird hier für ein Körpergewicht von etwa 70 kg verabreicht.

[0128] Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne den Schutzzumfang hiervon zu beschränken.

[0129] Die verwendeten Kurznamen und Abkürzungen haben die folgenden Bedeutungen:

Abkürzungen:

abs.	absolut (wasserfrei)
APCI-MS:	Massenspektrum mit chemischer Ionisierung bei atmosphärischen Druck
TLC-Rf	Rf Wert gemäß der Dünnschichtchromatographie
DMF	Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI-MS	Ionisationsmassenspektroskopie durch Elektroneneinschlag
sat.	gesättigt
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruckflüssigchromatographie
HV	Hochvakuum
min	Minute(n)
FAB-MS	Massenspektroskopie mit schnellem Atombeschuß
MPLC	Säulenchromatographie
MS	Massenspektroskopie
RT	Raumtemperatur
RE	Rotationsverdampfer
Smp.	Schmelzpunkt
Kochsalzlösung	gesättigte Natriumchloridlösung
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

[0130]

Abkürzungen für die NMR Spektren

b	breit
d	Duplett
J	Kupplungskonstante
m	Multiplett
q	Quartett
s	Singulett
t	Triplett

Mobile Phasen (Gradienten);

[0131] HPLC Gradienten

Grad_{20/1} 20% → 100% a) in b) über einen Zeitraum von 11 Minuten, dann 5 Minuten in 100% b).

Grad_{20/2} 20% → 100% a) in b) über einen Zeitraum von 20 Minuten, dann 8 Minuten in 100% b).

Grad_{20/1} 20% → 100% a) in b) über einen Zeitraum von 13 Minuten, dann 5 Minuten in 100% b).

Mobile Phase a): Acetonitril + 0,1% TFA, mobile Phase b): Wasser. Säule (250 × 4,6 mm) gefüllt mit "Umkehrphasenmaterial" C₁₈-Nucleosil® (5 µm mittlere Partikelgröße, Silicagel kovalent mit Octadecylsilanen derivatisiert, Macherey & Nagel, Düren, Deutschland).

[0132] Detektion durch UV Absorption bei 254 nm. Die Retentionszeiten (t_{ret}) werden in Minuten angegeben.

ben. Die Flußrate beträgt 1 ml/Minute.

Beispiel 1

[0133] Es werden 250 mg (0,81 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin in 5,8 ml (97 mmol) an Ethylendiamin gelöst und die Lösung wird unter Rückfluß für 3 Stunden (Ölbadtemperatur 150°C) erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in Ethylacetat (250 mmol) aufgenommen und mit Wasser (150 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden nacheinander mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Filtrat unter verringertem Druck bei 35°C konzentriert und der Rückstand wird unter HV getrocknet. Das Rohprodukt wird aus Diethylether umkristallisiert. Es wird Z-(2-Aminoethylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin erhalten.

[0134] $R_f = 0,22$ (Methylenchlorid : Methanol : konzentrierte wässrige Ammoniumhydroxidlösung = 900 : 100 : 1). FAB-

[0135] MS: $(M + H)^+ = 322$.

[0136] Smp. 79–80°C.

[0137] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 1.1:

[0138] Es werden 1,4 ml (13 mmol) an 3-Chloranilin zu einer Suspension aus 650 mg (3,44 mmol) an 2,6-Dichlorpuien in 5 ml 1-Pentanol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 100°C (Ölbadtemperatur) für 3 Stunden gerührt. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch mit Isopropanol verdünnt und bei 10°C für 90 Minuten gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Isopropanol und Diethylether gespült. Die Kristalle werden zwischen 50 ml an 2 N (zweinormal) Natriumhydroxidlösung, 100 ml Wasser und 700 ml Ethylacetat aufgeteilt. Die wässrige Phase wird nacheinander zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. nach der Filtration wird das Filtrat unter verringertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wird mit Diethylether gerührt und die Kristalle werden bei 50°C unter HV getrocknet. Es wird 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-purin erhalten. $R_f = 0,47$ (Ethylacetat : Hexan = 3 : 1). APCI-MS: $(M + H)^+ = 280$. HPLC: t_{ret} (Grad 20/1) = 10,26 Minuten,

Schritt 1.2:

[0139] Es werden 676 mg (2,413 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)purin in 10 ml absolutem DMF unter vorsichtigem Erhitzen gelöst. Es

werden 375 mg (2,713 mmol) an Kaliumcarbonat gefolgt von 0,97 ml (12,01 mmol) an Ethyliodid bei Raumtemperatur zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Nachdem die Reaktion vollständig ist, wird das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser (60 ml) gegossen und für 10 Minuten gerührt. Das inhomogene Gemisch wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Filtrat unter verringertem Druck bei 35°C konzentriert und unter HV getrocknet. Das entstehende rohe Produkt (kristallines Öl) wird durch Kristallisation aus Diethylether/Hexan gereinigt. Es wird 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin erhalten.

[0140] $R_f = 0,55$ (Ethylacetat : Hexan = 3 : 1). APCI-MS: $(M + H)^+ = 308$. HPLC: t_{ret} (Grad 20/1) = 12,40 Minuten. Smp. 127–128°C.

Beispiel 2:

[0141] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-2-(di-[2-hydroxyethyl]-amino)-9-ethyl-9H-purin aus 250 mg (0,81 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.1] und 10 g (95 mmol) an Diethanolamin erhalten.

[0142] $R_f = 0,29$ (Methylenchlorid : Methanol : konzentrierter wässriger Ammoniumhydroxidlösung = 900 : 100 : 1). FAB-MS: $(M + H)^+ = 377$. Smp. 148–149°C.

Beispiel 3

[0143] Analog zu Beispiel 1 wird 2-(cis-2-Aminocyclohexylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 250 mg (0,81 mmol) des 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purins [beschrieben in Schritt 1.1] und 5 ml (43 mmol) des (D,L)-cis-1,2-diaminocyclohexans erhalten.

[0144] $R_f = 0,31$ (Methylenchlorid : Methanol : konzentrierte wässrige Ammoniumhydroxidlösung = 900 : 100 : 1). FAB-MS: $(M + H)^+ = 386$. Smp. 111–112°C.

Beispiel 4

[0145] Es werden 200 mg (0,58 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-isopropyl-9H-purin in 6 ml (90 mmol) Ethylendiamin gelöst und das Gemisch wird unter Rückfluß für 3 Stunden (Ölbadtemperatur 150°C) erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 250 ml Ethylacetat aufgenommen und mit 150 ml Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach der Filtration wird das Filtrat unter verringertem Druck bei 35°C konzentriert und unter HV getrocknet. Es wird 2-(2-Aminoethylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-isopropyl-9H-purin erhalten.

[0146] Rf = 0,27 (Methylenchlorid : Methanol : konzentrierter Ammoniumhydroxidlösung = 900 : 100 : 1). EI-MS: (M + H)⁺ = 346. Smp. 55–56°C.

[0147] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 4.1:

[0148] Es werden 500 mg (1,78 mmol) des 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-purins in einem Gemisch aus 29,5 ml DMF / Wasser (85/15) und 5 ml Dioxan unter vorsichtigem Erhitzen gelöst. Es werden 870 mg (2,67 mmol) Cäsiumcarbonat, gefolgt von 1,78 ml (17,8 mmol) des Isopropyljodids bei Raumtemperatur zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Um die Reaktion vollständig zu machen wird das Reaktionsgemisch bei 45°C für weitere 24 Stunden gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser (zweimal) und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Filtrat bei verringertem Druck bei 35°C konzentriert und der Rückstand wird unter HV getrocknet. Das entstehende rohe Produkt wird durch Kristallisation aus Diethylether/Hexan gereinigt. Es wird 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-isopropyl-9H-purin erhalten. Rf = 0,46 (Ethylacetat). Smp. 128–129°C.

Beispiel 5:

[0149] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-[(R)-2-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl]-9H-purin aus 250 mg (0,81 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1,2] und 5 ml (51 mmol an D-Prolinol [das heißt R(-)-Prolinol] erhalten. Das Produkt wird durch Behandlung mit Diisopropylether gereinigt.

[0150] Rf = 0,52 (Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1). Smp. 164 – 165°C.

Beispiel 6:

[0151] Analog zu Beispiel 1 wird 2-(3-Aminopropylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 308 mg (1 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin (beschrieben in Beispiel 1, Schritt 1.2] und 10,04 ml (120 mmol) an 1,3-Diaminopropan erhalten. Das Produkt wird durch Behandlung mit Diisopropylether gereinigt. Rf = 0,52 (Methylenchlorid : Methanol : konzentrierte wäßrige Ammoniumhydroxidlösung = 900 : 100 : 1). FAB-MS (M + H)⁺ = 346. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 8,07 Minuten.

Beispiel 7:

[0152] Analog zu Beispiel 1 wird 2-(trans-2-Aminocyclohexylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 308 mg (1 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin (beschrieben in Schritt 1.2] und 6,0 ml (50 mmol) an (+/-)-trans-1,2-Diamino-cyclohexan erhalten. Das Produkt wird durch Behandlung mit Diisopropylether gereinigt.

[0153] Rf = 0,19 (Ethylacetat : Methanol : konzentrierte wäßrige Ammoniumhydroxidlösung = 900 : 100 : 1). Smp. 99,4–100,5°C.

Beispiel 8:

[0154] Analog zu Beispiel 1 wird 2-(2-Hydroxy-ethyl-amino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 35 mg (0,01 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin und 1,0 ml an Ethanolamin nach 8 Stunden bei 150°C erhalten.

[0155] Smp. 99–102°C.

[0156] Rf = 0,3 (Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1).

Beispiel 9:

[0157] Analog zu Beispiel 1 wird 2-(2-Hydroxy-ethyl-amino)-6-(4-chlorphenylamino)-7-ethyl-7H-purin aus 172 mg (0,5 mmol) an 2-Chlor-6-(4-chlorphenylamino)-7-ethyl-7H-purin (enthält auch zusätzlich 2-Chlor-6-(4-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin] und 1,0 ml an Ethanolamin nach 12 Stunden bei 110°C erhalten.

[0158] Smp. 99–102°C.

[0159] Rf = 0,2 (Hexan : Ethylacetat = 1 : 1).

[0160] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 9.1

[0161] Es werden 1,0 g (5,29 mmol) des 2,6-Dichlor-purins in DMF (20 ml) gelöst und mit 152 mg (80%, 5,3 mol) an Natriumhydrid behandelt und das Gemisch wird bei RT für 0,5 Stunden gerührt. Nach der Zugabe von 0,42 ml (5,3 mmol) Ethyliodid wird das Gemisch bei 70°C für 3 Stunden gerührt, mit Ethylacetat (100 mmol) verdünnt und mit konzentrierter Kochsalzlösung extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (Natriumsulfat) und konzentriert und der Rückstand wird chromatographiert (Silicagel, Methylenchlorid : Methanol = 19 : 1). Ein öliges Gemisch, das 2,6-Dichlor-7-ethyl-7H-purin und 2,6-Dichlor-9-ethyl-9H-purin enthält, wird erhalten.

Schritt 9.2

[0162] Es werden 465 mg (2,1 mmol) des Gemisches aus 2,6-Dichlor-7-ethyl-7H-purin und 2,6-Dichlor-9-ethyl-9H-purin in Butanol (5 ml) mit 1,05 g (13

mmol) des 4-Chloranilins bei 100°C für 8 Stunden gerührt. Nach der Kristallisation aus Methylenchlorid und Diethylether wird 2-Chlor-6-(4-chlorphenylamino)-7-ethyl-9H-purin und 2-Chlor-6-(4-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin als weiße Kristalle erhalten.

Beispiel 10

[0163] Analog zu Beispiel 1 wird 2-Benzylamino-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 154 mg (0,5 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin und 1,09 ml Benzylamin nach 3,5 Stunden bei 140°C erhalten. Smp. 88–90°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 379.

Beispiel 11

[0164] Analog zu Beispiel 1 wird 2-(2-Phenylethylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 189 mg (0,613 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin und 1,2 ml 2-Phenylethylamin nach 16 Stunden bei 130°C erhalten.

[0165] Smp. 151–152°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 393.

Beispiel 12

[0166] Analog zu Beispiel 1 wird 2-(3-Methoxypropylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 182 mg (0,591 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin und 1,2 ml an 3-Methoxypropylamin nach 3 Stunden bei 120°C erhalten.

[0167] Smp. 93–94°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 361.

Beispiel 13

[0168] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-(2-furfurylamino)-9H-purin aus 200 mg (0,65 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin und 1,2 ml an 2-Furylamin (frisch destilliert) nach 5,5 Stunden bei 125°C erhalten.

[0169] Smp. 82–84°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 369.

Beispiel 14

[0170] Analog zu Beispiel 1 wird 2-(2-Piperidinoethylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 200 mg (0,65 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin und 1,2 ml an 2-Piperidinoethylamin nach 2 Stunden bei 125°C erhalten.

[0171] FAB-MS: (M + H)⁺ = 400. Rf = 0,32 (Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1).

Beispiel 15

[0172] Analog zu Beispiel 1 wird 2-(Tetrahydrofurfurylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 200 mg (0,65 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin und 1,5 g an Tetrahydrofurfurylamin nach 12 Stunden bei 100°C erhalten.

[0173] Smp. 84–86°C. FAB-MS: (M + F)⁺ = 373

Beispiel 16

[0174] Analog zu Beispiel 1 wird 2-[2-(2-Pyridyl)ethylamino]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 200 mg (0,65 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin und 1,2 ml an 2-(2-Aminoethyl)pyridin nach 1,5 Stunden bei 125°C erhalten.

[0175] Smp. 152–153°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 394.

Beispiel 17

[0176] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-2-[2-(4-morpholinyl)ethylamino]-9-ethyl-9H-purin aus 200 mg (0,65 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin und 1,5 ml an 4-(2-Aminoethyl)morpholin nach 14 Stunden bei 100°C erhalten.

[0177] FAB-MS: (M + H)⁺ = 402. Rf = 0,63 (Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1).

Beispiel 18

[0178] Analog zu Beispiel 1 wird 2-[4-(2-Aminoethyl)piperidin-1-yl]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 200 mg (0,65 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin und 1,5 g an 4-(2-Aminoethyl)piperidin nach 1,5 Stunden bei 100°C erhalten.

[0179] Smp. 182–184°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 400.

Beispiel 19

[0180] Analog zu Beispiel 1 wird 2-[4-(2-Aminoethyl)piperazin-1-yl]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 200 mg (0,65 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin und 1,5 g an 1-(2-Aminoethyl)piperazin nach 20 Stunden bei 40°C erhalten.

[0181] FAB-MS: (M + H)⁺ = 401. Rf = 0,48 (Methylenchlorid : Methanol : konzentrierte wässrige Ammoniaklösung = 90 10 : 1).

Beispiel 20

[0182] Analog zu Beispiel 1, wird 2-[2-(3-Indolyl)ethylamino]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 200 mg (0,65 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin und 1,5 g Tryptamin nach 1,5 Stunden bei 130°C erhalten.

[0183] Smp. 106–108°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 432.

Beispiel 21

[0184] Analog zu Beispiel 1, wird 2-(2-Thioethylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 200 mg (0,65 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylami-

no)-9-ethyl-9H-purin und 600 mg Cystamin in 3,0 ml n-Amylalkohol nach 20 Stunden bei 140°C erhalten.
[0185] Smp. 124–127°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 349.

Beispiel 22

[0186] Analog zu Beispiel 1, wird 6-(3-Chlorphenylamino)-2-([1-hydroxycyclohex-1-yl]-methylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 200 mg (0,2 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin und 1000 mg 1-(Aminomethyl)cyclohexan-1-ol nach 14 Stunden bei 120°C erhalten.

[0187] Smp. 143–145°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 401

Beispiel 23

[0188] Analog zu Beispiel 1, wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-piperazino-9H-purin aus 308 mg (1 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 258 mg (3 mmol) Piperazin in 10 ml Xylol erhalten. Das Produkt wird durch Behandlung mit Diisopropylether und Hexan gereinigt. Rf = 0,44 (Ethylacetat : Methanol : konzentrierte Ammoniumhydroxidlösung = 900 : 100 : 1). FAB-MS: (M + H)⁺ = 358.

[0189] Smp. 181,5–182,5°C.

Beispiel 24

[0190] Es werden 200 mg (0,58 mmol) an 2-Chlor-9-ethyl-6-(3-trifluormethylphenylamino)-9H-purin und 2 ml an 3-Amino-1-propanol bei 140°C für 2 h gerührt und das Gemisch kann sich abkühlen und wird mit 60 ml Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Lösemittels wird der Rückstand aus Ethylacetat und Diethylether umkristallisiert. Es wird 9-Ethyl-2-(3-hydroxypropylamino)-6-(3-trifluormethylphenylamino)-9H-purin erhalten.

[0191] Smp. 136–137°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 381. Rf = 0,7 (Ethylacetat : Methanol = 9 : 1).

[0192] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 24,1:

[0193] Es werden 1,9 g (10 mmol) an 2,6-Dichlorpurin und 8,05 g (50 mmol) an 3-Trifluor-methylanilin (Fluka, Buchs, Schweiz) in 60 ml an n-Butanol und 3 ml DMF bei 60°C für 6 h gerührt. Es werden 50 ml Ethylacetat zu der gekühlten Reaktionslösung gegeben und der Niederschlag wird abfiltriert und weiter in 40 ml Isopropanol bei 40°C für 60 min gerührt. Nach der Filtration mit Unterdruck und Trocknung wird 2-Chlor-6-(3-trifluormethylphenylamino)purin erhalten. Smp. 248–250°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 314. Rf = 0,45 (Methylenchlorid : Methanol = 95 : 5).

Schritt 24.2:

[0194] Ein Gemisch das 1 g (3,2 mmol) an 2-Chlor-6-(3-trifluormethylphenylamino)-purin, 1,7 g (5,1 mmol) an Cäsiumcarbonat und 2,1 ml (25,6 mmol) an Ethyliodid in 7 ml Dioxan/Wasser/DMF (8 : 2 : 2) enthält, wird bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Es wird dann mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen. Diese Phase wird abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösemittels wird der Rückstand aus Ethylacetat und Diethylether umkristallisiert. Es wird 2-Chlor-9-ethyl-6-(3-trifluormethylphenylamino)-9H-purin erhalten. Smp. 129–130°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 342. Rf = 0,6 (Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1).

Beispiel 25

[0195] Analog zu Beispiel 24 wird 9-Ethyl-2-(3-hydroxypropylamino)-6-[3-[(3-hydroxypropyl)-amino-carbonyl]-2-methylphenylamino]-9H-purin aus 140 mg (0,4 mmol) an 2-Chlor-6-(3-ethoxycarbonyl-2-methylphenylamino)-9-ethyl-9H-purin und 1,5 ml an 3-Amino-1-propanol nach 4 h bei 110°C erhalten.

[0196] Smp. 138–142°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 428. Rf = 0,7 (Methylenchlorid : Methanol = 7 : 3).

[0197] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 25.1:

[0198] Analog zu Schritt 24.1 wird 2-Chlor-6-(3-ethoxycarbonyl-2-methylphenylamino)purin aus 1,2 g (6,4 mmol) an 2,6-Dichlorpurin und 1,5 g (9,1 mmol) an Ethyl-3-amino-2-methylbenzoat (hergestellt nach dem Verfahren von Fringuelli et. al., Tetrahedron 1969, 25, 4249) in 25 ml n-Butanol nach dem Rühren bei 75°C für 48 h erhalten.

[0199] Smp. 235–236°C. FAB-MS: 318 (M + H)⁺. Rf = 0,5 (Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1).

Schritt 25.2:

[0200] Analog zu Schritt 24.2 wird 2-Chlor-6-(3-ethoxycarbonyl-2-methylphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 500 mg (1,57 mmol) an 2-Chlor-6-(3-ethoxycarbonyl-2-methylphenylamino)-purin, 1,01 g (3,15 mmol) an Cäsiumcarbonat und 1,3 ml (15 mmol) an Ethyliodid in 20 ml an DMF/Wasser (9 : 1) nach 6 h bei RT erhalten.

[0201] Smp. 142–144°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 346. Rf = 0,5 (Ethylacetat : Aceton = 12 : 1).

Beispiel 26:

[0202] Analog zu Schritt 24,2, wird 2-(3-Hydroxypropylamino)-6-(3-methoxyphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 100 mg (0,32 mmol) an 2-(3-Hydroxypropylamino)-6-(3-methoxyphenylamino)-

no)-purin, 208 mg (0,64 mmol) an Cäsiumcarbonat und 250 mg (1,6 mmol) an Ethyliodid in 4 ml an DMF/Wasser (9 : 1) nach 48 h bei RT erhalten.

[0203] Smp. 130–131°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 343. Rf = 0,55 (Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1).

[0204] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 26.1:

[0205] Analog zu Schritt 24.1, wird 2-Chlor-6-(3-methoxyphenylamino)purin aus 1,9 g (10 mmol) an 2,6 Dichlorpurin und 1,5 g (12 mmol) an m-Anisidin (Fluka, Buchs, Schweiz) in n-Butanol/DMF (18 : 3) nach dem Rühren bei 50°C für 4 h erhalten.

[0206] Smp. 245–246°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 276. Rf = 0,75 (Methylenchlorid : Methanol = 8 : 2).

Schritt 26.2

[0207] Analog zu Beispiel 24, wird 2-(3-Hydroxypropylamino)-6-(3-methoxyphenylamino)-purin aus 0,96 g (3,5 mmol) an 2-Chlor-6-(3-methoxyphenylamino)-purin und 8 ml an 3-Amino-1-propanol nach dem Rühren bei 150°C für 5 h erhalten.

[0208] Smp. 199–200°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 315. Rf = 0,15 (Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1).

Beispiel 27

[0209] Analog zu Schritt 24,2, wird 2-(3-Hydroxypropylamino)-6-(3-methoxyphenylamino)-9-isopropyl-9H-purin aus 180 mg (0,57 mmol) an 2-(3-Hydroxypropylamino)-6-(3-methoxyphenylamino)purin (siehe Schritt 26.2), 372 mg (1,14 mmol) an Cäsiumcarbonat und 0,3 ml (0,003 mmol) an Isopropylidid in 5 ml DMF : Wasser (9 : 1) nach 16 h bei 60°C erhalten.

[0210] Smp. 128–129°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 357. Rf = 0,5 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

Beispiel 28

[0211] Analog zu Schritt 24.2, wird 9-(2-Hydroxyethyl)-2-(3-hydroxypropylamino)-6-(3-methoxyphenylamino)-9H-purin aus 180 mg (0,57 mmol) an 2-(3-Hydroxypropylamino)-6-(3-methoxyphenylamino)-purin (siehe Schritt 26.2), 372 mg (1,14 mmol) an Cäsiumcarbonat und 0,33 ml (3 mmol) an 2-Iodethanol in 5 ml DMF/Wasser (9 : 1) nach 18 h bei 60°C erhalten.

[0212] Smp. 132–133°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 359. Rf = 0,5 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

Beispiel 29

[0213] Analog zu Beispiel 24 wird 9-Ethyl-2-[2-(4-imidazol)ethylamino]-6-(3-methoxyphenylamino)-9H-purin aus 91 mg (0,3 mmol) an 2-Chlor-9-ethyl-6-(3-methoxyphenylamino)-9H-purin und 1,1 g (10 mmol) an 2-(4-Imidazolyl)ethylamin

(Fluka, Buchs, Schweiz) nach 2 h bei 120°C erhalten. FAB-MS: (M + H)⁺ = 379. Rf = 0,15 (CH₂Cl₂ Methanol = 9 : 1).

[0214] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 29.1:

[0215] Analog zu Schritt 24.2 wird 2-Chlor-9-ethyl-6-(3-methoxyphenylamino)-9H-purin aus 1,5 g (5,44 mmol) an 2-Chlor-6-(3-methoxyphenylamino)-purin (siehe Schritt 26.1), 8,5 g (54,4 mmol) an Ethyliodid und 2,6 g (8,1 mmol) an Cäsiumcarbonat in 45 ml Dioxan/Wasser 1 DMF (8 : 15 : 85) nach 6 h bei RT erhalten.

[0216] Smp. 158–159°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 303. Rf = 0,65 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

Beispiel 30:

[0217] Analog zu Beispiel 24 wird 2-(3-Hydroxypropylamino)-6-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)-9-methyl-9H-purin aus 70 mg (0,2 mmol) an 2-Chlor-9-methyl-6-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)-9H-purin und 0,23 ml (1,5 mmol) an 3-Amino-1-propanol nach 2 h bei 150°C erhalten.

[0218] Smp. 166–167°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 389. Rf = 0,35 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

[0219] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 30.1:

[0220] Analog zu Schritt 24.1 wird 2-Chlor-6-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)-purin aus 1,5 g (7,9 mmol) an 2,6-Dichlorpurin und 1,45 g (7,9 mmol) an 3,4,5-Trimethoxyanilin (Fluka, Buchs, Schweiz) erhalten.

[0221] Smp. 265°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 336. Rf = 0,3 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

Schritt 30.2:

[0222] Es werden 168 mg (0,5 mmol) an 2-Chlor-6-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)-purin, 103 mg (0,75 mmol) an Kaliumcarbonat und 0,156 ml (2,5 mmol) an Methyliodid in 3 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur für 5 h gerührt. Es werden 30 ml Ethylacetat zu der leicht trüben Reaktionslösung gegeben und das Gemisch wird mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Lösemittels wird der Rückstand aus Ethylacetat und Diethylether umkristallisiert. Es wird 2-Chlor-6-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)-9-methyl-9H-purin erhalten. FAB-MS: (M + H)⁺ = 350. Rf = 0,6 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

Beispiel 31:

[0223] Die folgenden Verbindungen der Formel I

werden analog zu den in diesem Text beschriebenen Verfahren erhalten:

- a) 2-[(3-Aminomethylphenyl)-methylamino]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin,
 b) 2-(2-Methylaminoethylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin, und
 c) 2-[2-(2-Aminoethylamino)-ethylamino]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin.

Beispiel 32: Trockene Kapseln

[0224] Es werden 5000 Kapseln, wobei jede 0,25 g von einer der Verbindungen der Formel I enthält, wie in den vorhergehenden oder folgenden Beispielen als Wirkstoff angegeben, folgendermaßen hergestellt:

[0225]

Zusammensetzung

Wirkstoff	1250 g
Talkum	180 g
Weizenstärke	120 g
Magnesiumstearat	80 g
Lactose	20g

Herstellungsverfahren:

[0226] Die erwähnten pulverisierten Substanzen werden durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite gegeben. Die Anteile von 0,33 g des Gemisches werden mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in Gelatine-kapseln gefüllt.

Beispiel 33: Weichkapseln

[0227] Es werden 5000 Weichgelatine-kapseln, wobei jede 0,05 g von einer der Verbindungen der Formel I enthält, wie in den vorhergehenden oder folgenden Beispielen als Wirkstoff angegeben, folgendermaßen hergestellt:

Zusammensetzung:

Wirkstoff	250 g
Lauroglycol	2 Liter

Herstellungsverfahren:

[0228] Der pulverisierte Wirkstoff wird in Lauroglykol R (Propylenglycollaurat, Gattefossé S. A., Saint Priest, Frankreich) suspendiert und in einem Naßpulverisierer auf eine Teilchengröße von etwa 1 bis 3 µm zerkleinert. Es werden Portionen von jeweils 0,419 g des Gemisches dann in Weichgelatine-kapseln mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine überführt.

Beispiel 34: Weichkapseln

[0229] Es werden 5000 Weichgelatine-kapseln, die jeweils 0,05 g einer Verbindung der Formel I enthal-

ten, wie in den vorhergehenden oder folgenden Beispielen als Wirkstoff angegeben, folgendermaßen hergestellt:

Zusammensetzung:

Wirkstoff	250 g
PEG 400	1 Liter
Tween 80	1 Liter

Herstellungsverfahren:

[0230] Der pulverisierte Wirkstoff wird in PEG 400 (Polyethylenglycol mit Massen zwischen etwa 380 und etwa 420, Fluka, Schweiz) und Tween® 80 (Polyoxyethylensorbitamuonolaurat, Atlas Chem. Ind., Inc., USA, hergestellt von Fluka, Schweiz) suspendiert und in einem Naßpulverisierer auf eine Teilchengröße von etwa 1 bis 3 µm zerkleinert. Portionen von jeweils 0,43 g des Gemisches werden dann in Weichgelatine-kapseln mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine gefüllt.

Beispiel 35:

[0231] Analog zu Beispiel 1 wird 2-(cis-2-Aminocyclohexylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin (siehe Beispiel 3) aus 539 mg (1,75 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 3,32 ml (28,6 mmol) an cis-1,2-Diaminocyclohexan nach 6 h bei 150°C in Form des enantiomeren Gemisches erhalten, das in zwei Enantiomere durch Hochdruckflüssigchromatographie durch eine chirale stationäre Phase (Chiralpak® AD, Silicagel, 20 µm, Daicel, Chemical Industry Tokyo, Japan) aufgetrennt wird. 2-[2S,1R)-2-Aminocyclohexylamino]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin (vorläufige Zuordnung der absoluten Stereochemie) $[\alpha]_D^{20} = +8,6^\circ$ [Methanol, c = 1] und 2-[(2R,1S)-2-Aminocyclohexylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin (vorläufige Zuordnung der absoluten Stereochemie). $[\alpha]_D^{20} = -8,8^\circ$ [Methanol, c = 1] wird erhalten. Die anderen physikalischen Daten sind identisch zu den in Beispiel 3 angegebenen.

Beispiel 36:

[0232] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-[2-hydroxymethylpiperidin-1-yl]-9H-purin aus 308 mg (1,00 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 2,30 g (20 mmol) an racemischem 2-Piperidinmethanol nach 7,75 h bei 150°C erhalten.

[0233] Smp. = 148°C, FAB-MS: (M + H)⁺ = 387, HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 14,17 Minuten.

Beispiel 37:

[0234] Analog zu Beispiel 1 wird 2-[(2R,1R)-2-Aminocyclohexylamino]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 539 mg (1,75 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 3,26 g (28,6 mmol) an (1R,2R)-(-)-1,2-Diaminocyclohexan nach 6 h bei 150°C erhalten und durch Säulenchromatographie und Behandlung in Diisopropylether gereinigt.

[0235] Smp. = 151,9°C FAB-MS: (M + H)⁺ = 386. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 10,14 Minuten. [α]_D²⁰ = -36,3° [Methanol, C = 1].

Beispiel 38:

[0236] Analog zu Beispiel 1 werden 2-(trans-4-Aminocyclohexylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin, FAB-MS: (M + H)⁺ = 386, HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 8,47 Minuten und 2-(cis-4-Aminocyclohexylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin, FAB-MS: (M + H)⁺ = 386, HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 9,37 Minuten aus 308 mg (1,00 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 3,26 g (28,6 mmol) an 1,4-Diaminocyclohexan (cis/trans Gemisch) nach 25 h bei 100°C und Reinigung mittels Säulenchromatographie erhalten.

Beispiel 39:

[0237] Analog zu Beispiel 1 werden 2-(trans-3-Aminocyclohexylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin, FAB-MS: (M + H)⁺ = 386, HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 9,32 Minuten und 2-(cis-3-Aminocyclohexylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin, FAB-MS: (M + H)⁺ = 386, HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 9,19 Minuten aus 308 mg (1,00 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 3,26 g (28,6 mmol) an 1,3-Diaminocyclohexan (cis/trans Gemisch) nach 13 h bei 100°C und Reinigung mittels Säulenchromatographie erhalten.

Beispiel 40:

[0238] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-[(S)-2-hydroxymeütylpyrrolidin-1-yl]-9H-purin aus 250 mg (0,81 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 2,5 ml an L-Prolinol [das heißt S-(-)-Prolinol] nach 5 h bei 60°C und Reinigung mittels Säulenchromatographie und Behandlung in Düsopropylether erhalten.

[0239] Smp. 169°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 373. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 13,78 Minuten.

Beispiel 41:

[0240] Analog zu Beispiel 1 wird 2-(trans-2-Amino-

cyclohexylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 539 mg (1,751 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 3,266 g an (1S,2S)-(+)-1,2-Diaminocyclohexan nach 6 h bei 150°C und Reinigung mittels Säulenchromatographie erhalten. Smp. 152,3°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 386. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 10,18 Minuten.

Beispiel 42:

[0241] Analog zu Beispiel 1 wird 2-[3-Aminophenylamino]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 324 mg an 1,3-Phenylendiamin in 10 ml n-Butanol nach 72 Stunden bei 135°C in einem Glasdruckreaktor und Reinigung mittels Säulenchromatographie und Behandlung in Diisopropylether erhalten.

[0242] Smp. 205°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 380. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 10,36 Minuten.

Beispiel 43

[0243] Analog zu Beispiel 1 wird 2-(Adamant-1-ylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin (beschrieben in Schritt 1.2) und 2,27 g (15 mmol) an 1-Aminoadamantan in 10 ml n-Butanol nach 72 h bei 150°C, gefolgt von einer weiteren Zugabe von 1,14 g an 1-Aminoadamantan und weitere Reaktion für 24 h, nach der Reinigung durch Säulenchromatographie (MPLC) erhalten. FAB-MS: (M + H)⁺ = 423. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 18,56 Minuten.

Beispiel 44:

[0244] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-([N'-methyl]-2-aminoethylamino)-9H-purin aus 616 mg (2,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 8,6 ml an N'-Methylethylendiamin nach 18 h bei 45°C und Reinigung durch Säulenchromatographie erhalten.

[0245] Smp. 162,2°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 346. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 9,50 Minuten.

Beispiel 45:

[0246] Analog zu Beispiel 1 wird 2-[(R)-(-)-2-Carbomoylpyrrolidin-1-yl]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 616 mg (2,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2], 456 mg (4,0 mmol) an D-Prolinamid [das heißt (R)-(-)-Prolinamid] und 0,328 ml (2,2 mmol) an 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-en (1.5-5) (= DBU) in 2,5 ml Dimethylsulfoxid nach 23 h bei 65°C erhalten.

[0247] Smp. > 230°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 386.

HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 11,59 Minuten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4,7^{\circ}$ (DMSO, $c = 0,51$).

Beispiel 46:

[0248] Eine Suspension aus 56 mg (1,47 mmol) an LiAlH_4 in 2 ml absolutem THF wird zu einer Suspension aus 150 mg an 2-[(R)-(-)-2-Carbamoylpyrrolidin-1-yl]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin (siehe Beispiel 45) in 10 ml absolutem THF gegeben und das Gemisch wird bei 80°C für 22 h gerührt. Nach einer weiteren Zugabe von 56 mg Li-AlH_4 kann das Gemisch für weitere 18 h reagieren. Dann werden 5 ml Wasser tropfenweise unter Eis/Wasser Kühlung zugegeben und das Reaktionsgemisch wird dann in 50 ml Eis/Wasser gegossen. Das Gemisch wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit Wasser gewaschen und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Filtrat unter verringertem Druck konzentriert. Das entstehende rohe Produkt (Öl) wird mittels Säulenchromatographie und Behandlung in Diisopropylether gereinigt. Es wird 2-[(R)-2-Aminomethylpyrrolidin-1-yl]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin erhalten.

[0249] Smp. 126–129°C. FAB-MS: $(M + H)^+ = 372$. HPLC: t_{ret} (Grad 29/2) = 11,09 Minuten.

Beispiel 47:

[0250] Analog zu Beispiel 1 wird 2-(2-Aminopropylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 2,44 ml an 1,2-Diaminopropan nach 17 h bei 60°C, gefolgt von 6 h bei 120°C und Reinigung mittels Säulenchromatographie erhalten.

[0251] Smp. 119–120°C. FAB-MS: $(M + H)^+ = 346$. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 8,85 Minuten.

Beispiel 48:

[0252] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-(3-formylaminopiperidin-1-yl)-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2], 190 mg (1,1 mmol) an 3-Aminopiperidindihydrochlorid und 0,314 ml (2,1 mmol) an 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,5-5) (= DBU) in 7,5 ml Dimethylformamid in einem Glasdruckreaktor nach 40 h bei 150°C und Reinigung mittels Säulenchromatographie (MPLC) erhalten.

[0253] Smp. 184,3°C. FAB-MS: $(M + H)^+ = 400$. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 12,56 Minuten.

Beispiel 49:

[0254] Analog zu Beispiel 1 wird 2-[(S)-1-Carbamoyl-ethylamino]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-pu-

rin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2], 137 mg (1,1 mmol) an L-Alaninamidhydrochlorid [das heißt (S)-(+)-2-Aminopropionamid] und 0,314 ml (2,1 mmol) an 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,5-5) (= DBU) in 3,0 ml Dimethylsulfoxid in einem Glasdruckreaktor nach 42 h bei 140°C und Reinigung mittels Säulenchromatographie (MPLC) und Behandlung in Diisopropylether erhalten. Smp. 117–121°C. FAB-MS: $(M + H)^+ = 360$. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 9,88 Minuten.

Beispiel 50:

[0255] Analog zu Beispiel 1 wird 2-(2-Amino-2-methylpropylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purinhydrochlorid aus 462 mg (1,5 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 4,45 ml an 1,2-Diamino-2-methylpropan nach 8 h bei 120°C, gefolgt von 14 h bei 60°C und Reinigung mittels Säulenchromatographie erhalten.

[0256] Smp. 196°C. FAB-MS: $(M + H)^+ = 360$. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 9,27 Minuten.

Beispiel 51:

[0257] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-[imidazol-1-yl]-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 1,95 g Imidazol in einem Glasdruckreaktor nach 16 h bei 140°C und Reinigung durch Behandlung in Diisopropylether erhalten.

[0258] Smp. 193,2°C. FAB-MS: $(M + H)^+ = 339$. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 11,50 Minuten.

Beispiel 52:

[0259] Analog zu Beispiel 1 wird 2-[3-Aminopyrrolidin-1-yl]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 462 mg (1,5 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2], 262 mg (1,65 mmol) an 3-Aminopyrrolidindihydrochlorid und 0,417 mg (2,1 mmol) an 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,5-5) (= DBU) in 3,0 ml Dimethylsulfoxid in einem Glasdruckreaktor nach 24 h bei 140°C und Reinigung mittels Säulenchromatographie (MPLC) erhalten. FAB-MS: $(M + H)^+ = 358$. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 9,10 Minuten.

Beispiel 53:

[0260] Analog zu Beispiel 1 wird 2-[Carbamoylmethylamino]-6-(3-ctilorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 462 mg (1,5 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2], 121,6 mg (1,1 mmol) an Glycinamidhydrochlorid und 0,314 ml (2,1 mmol) an 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,5-5) (= DBU) in 3,0 ml Dimethylsulfoxid in

einem Glasdruckreaktor nach 18 h bei 150°C und Reinigung durch Säulenchromatographie erhalten.
[0261] Smp. > 220°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 346. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 8,99 Minuten.

Beispiel 54:

[0262] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[5.4]dec-8-yl-9-ethyl-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 3,67 ml (28,6 mmol) an 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]decan nach 22 h bei RT gefolgt von einer Reinigung mittels mehrfacher Behandlung in Diethylether als blaßbeige Kristalle erhalten.
[0263] Smp. 159–161°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 415. HPLC: t_{ret} (Grad 20/3) = 12,23 Minuten.

Beispiel 55:

[0264] Analog zu Beispiel 1 wird 2-[3-Amino-2-hydroxyprop-1-yl-amino]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 2,58 g an 1,3-Diamino-2-propanol nach 6 h bei 150°C und Reinigung mittels Behandlung in Diisopropylether erhalten. FAB-MS: (M + H)⁺ = 362. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 7,68 Minuten.

Beispiel 56:

[0265] Analog zu Beispiel 1 wird 2-[4-Aminophenylamino]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 324 mg (3 mmol) an 1,4-Phenylendiamin in 10 ml n-Butanol in einem Glasdruckreaktor nach 48 h bei 150°C und Reinigung mittels Säulenchromatographie erhalten.
[0266] FAB-MS: (M + H)⁺ = 380. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 8,87 Minuten.

Beispiel 57:

[0267] Analog zu Beispiel 1 wird 2-(2-Aminobenzylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-Ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 3,5 g an 2-Aminobenzylamin nach 5 h bei 140°C und Reinigung mittels Säulenchromatographie (MPLC) und Kristallisation aus Diethylether/Hexan erhalten.
[0268] Smp. 166,5°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 393. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 11,13 Minuten.

Beispiel 58:

[0269] Analog zu Beispiel 1 wird 2-(2-Acetylaminoethylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin

aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 2,87 ml an 2-Acetylamino-1-aminoethan nach 30 h bei 60°C und Reinigung mittels Säulenchromatographie erhalten.

[0270] FAB-MS: (M + H)⁺ = 374. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 10,15 Minuten.

Beispiel 59:

[0271] Analog zu Beispiel 1 läßt man 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 324 mg (3 mmol) an 1,2-Phenylendiamin in 10 ml n-Butanol in einem Glasdruckreaktor für 19 h bei 140°C, gefolgt von einer Zugabe von 486 mg (4,5 mmol) an 1,2-Phenylendiamin und weitere Reaktion bei 135°C für 17 h reagieren. Nach der Reinigung mittels Säulenchromatographie wird 2-[2-Aminophenylamino]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin erhalten.

[0272] FAB-MS: (M + H)⁺ = 380. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 11,36 Minuten.

Beispiel 60:

[0273] Analog zu Beispiel 1 wird 2-(2-[2-Aminoethylamino]ethylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 5,43 ml an Diethylen-triamin nach 14 h bei 75°C und Reinigung mittels Säulenchromatographie erhalten.

[0274] FAB-MS: (M + H)⁺ = 375. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 7,40 Minuten.

Beispiel 61:

[0275] Analog zu Beispiel 1 wird 2-([3-Aminomethyl]benzylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 6,48 ml an 1,3-Di(aminomethyl)benzol nach 24 h bei 75°C und Reinigung mittels Säulenchromatographie erhalten.

[0276] FAB-MS: (M + H)⁺ = 408. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 9,70 Minuten.

Beispiel 62:

[0277] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-2-[N-cyclohexyl-N-(2-hydroxyethyl)amino]-9-ethyl-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 358 mg (2,5 mmol) an 2-Cyclohexylaminoethanol in 2 ml DMSO nach 22 h bei 100°C, 20 h bei 135°C und 3 h bei 150°C, gefolgt von der Reinigung durch mehrmalige Behandlung mit Diethylether und Säulenchromatographie als gelblicher Feststoff erhalten.

[0278] Smp. 125–128°C. FAB-MS: $(M + H)^+ = 415$. HPLC: t_{ret} (Grad 20/3) = 12,93 Minuten.

Beispiel 63

[0279] Es werden 150 mg (3,95 mmol) an LiAlH_4 , zu einer Suspension aus 400 mg (0,79 mmol) an 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-[2-(4-methoxyphenylaminocarbonyl)-hexahydropyridazino]-9H-purin (siehe Beispiel 77) in 7 ml absolutem Diethylether gegeben und das Gemisch wird in einem Glasdruckreaktor unter Argon bei 80°C für 15 h gerührt. Nach dem Kühlen werden 0,66 ml Wasser und 0,16 ml einer wäßrigen 15% NaOH Lösung tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch wird dann unter verringertem Druck konzentriert. Das entstehende Produktgemisch wird durch Säulenchromatographie und Behandlung in Diisopropylether gereinigt. Es wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-[2-(1-hydroxy-1-(4-methoxyphenylamino)methyl)-hexahydropyridazino]-9H-purin erhalten.

[0280] Smp. 163–166°C. FAB-MS: $(M + H)^+ = 509$. HPLC: t_{ret} (Grad 20/3) = 9,89 Minuten.

Beispiel 64:

[0281] Analog zu Beispiel 1 wird 2-[(S)-2-Carbamoylpyrrolidin-1-yl]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 1,232 g (4,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin (beschrieben in Schritt 1.2), 913 mg (4,0 mmol) an L-Prolinamid [das heißt (S)-(-)-Prolinamid] in 5 ml Dimethylsulfoxid nach 5 Tagen bei 80°C und Reinigung mittels Behandlung in Diisopropylether erhalten.

[0282] Smp. > 240°C. FAB-MS: $(M + H)^+ = 386$. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 11,70 Minuten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8,0^\circ$ [DMSO, c = 0,5].

Beispiel 65:

[0283] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin aus 616 mg (2,00 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2], 607 mg (4,0 mmol) an trans-4-Aminocyclohexanolhydrochlorid und 1,315 ml (8,8 mmol) an 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-en (1,5-5) (= DBU) nach 3 Tagen bei 100°C und 3 Tagen bei 50°C und Reinigung durch Säulenchromatographie erhalten.

[0284] Smp. 116,5°C. FAB-MS: $(M + H)^+ = 387$. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 11,64 Minuten.

Beispiel 66:

[0285] Es werden 100 mg (0,25 mmol) an 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-(3-[N-formyl]-aminopiperidin-1-yl)-9H-purin (siehe Beispiel 48) in einer Gesamtmenge von 9,3 ml methanolischer Chlorwasserstoffsäure (0,5 molar) suspendiert und die Sus-

pension wird bei Raumtemperatur für 1 Tag und dann bei 60°C für 4 Tage gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 50 ml einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösemittel wird auf einem Rotationsverdampfer entfernt. Nach dem Behandlung in etwas Diethylether wird 2-(3-Aminopiperidin-1-yl)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin erhalten.

[0286] Smp. 165°C. FAB-MS: $(M + H)^+ = 372$. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 10,30 Minuten.

Beispiel 67:

[0287] Eine Suspension aus 230 mg (6,07 mmol) an LiAlH_4 in 5 ml absolutem THF wird tropfenweise zu einer Suspension aus 600 mg (1,6 mmol) an 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-[(S)-2-carbamoylpyrrolidin-1-yl]-9H-purin (siehe Beispiel 64) in 15 ml absolutem THF gegeben und das Gemisch wird bei 80°C für 24 h gerührt. Danach werden 10 ml Eis/Wasser vorsichtig tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch wird in 50 ml Eis/Wasser gegossen. Das Gemisch wird dreimal mit Ethylacetat (100 ml jedes Mal) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit wäßriger Natriumbicarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Filtrat unter verringertem Druck konzentriert. Das entstehende rohe Produkt (Öl) wird durch Säulenchromatographie (Silicagel), Behandlung in Diethylether/Hexan und RP-MPLC (Mitteldruckchromatographie, Lichroprep® RP-18 (unregelmäßiges Silicagelträgermaterial, Merck, Darmstadt, Germany)) gereinigt. Es wird 2-[(S)-2-Aminomethylpyrrolidin-1-yl]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin als Öl erhalten. FAB-MS: $(M + H)^+ = 372$. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 11,25 Minuten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -56,1^\circ$ [DMSO, c = 0,51].

Beispiel 68:

[0288] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-(4-hydroxymethyl-(imidazolyl))-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 148 mg (1,1 mmol) an 4-(Hydroxymethyl)-imidazolhydrochlorid und 0,314 ml (2,1 mmol) an DBU in 2,5 ml Dimethylsulfoxid in einem Glasdruckreaktor nach 48 Stunden bei 140°C gefolgt von einer Reinigung mittels MPLC (Silicagel) erhalten.

[0289] FAB-MS: $(M + H)^+ = 370$. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 10,96 Minuten.

Beispiel 69:

[0290] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenyla-

mino)-2-(trans-2-hydroxycyclohexylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 166,8 mg (1,1 mmol) an trans-2-Aminocyclohexanolhydrochlorid und 0,314 ml (2,1 mmol) an DBU in 2 ml Dimethylsulfoxid nach 24 Stunden bei 130°C und Reinigung mittels MPLC (Silicagel) erhalten.

[0291] FAB-MS: (M + H)⁺ = 387. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 13,38 Minuten.

Beispiel 70:

[0292] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-(1-hydroxymethylcyclopent-1-yl-amino)-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 1,47 g (12,8 mmol) an 1-Amino-1-hydroxymethylcyclopentan in 1 ml Dimethylsulfoxid in einem Glasdruckreaktor nach 24 Stunden bei 130°C gefolgt von einer Reinigung mittels MPLC (Silicagel) erhalten.

[0293] FAB-MS: (M + H)⁺ = 387. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 13,43 Minuten.

Beispiel 71:

[0294] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-2-(2-cyanoethylamino)-9-ethyl-9H-purintrifluoracetat als Öl aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2], 282 mg (1,1 mmol) an 3-Aminopropionitrilfumarat und 0,314 ml (2,1 mmol) an DBU in 2,5 ml Dimethylsulfoxid in einem Glasdruckreaktor nach 30 Stunden bei 150°C gefolgt von einer Reinigung mittels Säulenchromatographie (Silicagel), Behandlung in Diisopropylether und RP-MPLC Säulenchromatographie (Mitteldruckchromatographie, Lichroprep[®] RP-18) erhalten.

[0295] FAB-MS: (M + H)⁺ = 342. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 12,35 Minuten.

Beispiel 72:

[0296] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-(4-hydroxypiperidino)-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 2,89 g (28,6 mmol) an 4-Hydroxypiperidin in einem Glasdruckreaktor nach 17 h bei 130°C gefolgt von einer Reinigung mittels Behandlung in Diisopropylether erhalten.

[0297] Smp. 198,7°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 373. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 12,63 Minuten.

Beispiel 73:

[0298] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-(hexahydropyridazino)-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylami-

no)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 431 mg (4,64 mmol) an Hexahydropyridazin in einem Glasdruckreaktor nach 20 h bei 65°C gefolgt von einer Reinigung mittels Behandlung in Diisopropylether erhalten.

[0299] Smp. 126°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 358. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 12,03 Minuten.

Beispiel 74:

[0300] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-2-[(2,6-dimethyl)-piperazino]-9-ethyl-9H-purin als farbloses Pulver aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 3,26 g (28,61 mmol) an 2,6-Dimethylpiperazin in einem Glasdruckreaktor nach 16 h bei 140°C gefolgt von einer Reinigung mittels Behandlung in Diisopropylether erhalten.

[0301] Smp. 183°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 386. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 10,49 Minuten.

Beispiel 75:

[0302] Analog zu Beispiel 1 wird 2-[4-Aminopiperazin-1-yl]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2], 191 mg (1,1 mmol) an Piperazin-1-yl-amin und 0,314 ml (2,1 mmol) an DBU in 1,0 ml Dimethylsulfoxid in einem Glasdruckreaktor nach 20 h bei 100°C gefolgt von einer Reinigung mittels Säulenchromatographie, Behandlung in Diisopropylether und MPLC (Silicagel) erhalten.

[0303] FAB-MS: (M + H)⁺ = 373. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 9,65 Minuten.

Beispiel 76:

[0304] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-(cis-2-hydroxycyclohex-1-yl-amino)-9H-purin als festes Öl aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2], 177 mg (1,1 mmol) an cis-2-Aminocyclohexanolhydrochlorid und 0,314 ml (2,1 mmol) an DBU in 2,0 ml Dimethylsulfoxid in einem Glasdruckreaktor nach 17 h bei 100°C und dann 5 h bei 150°C, gefolgt von einer Reinigung mittels Säulenchromatographie erhalten.

[0305] FAB-MS: (M + H)⁺ = 387. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 13,86 Minuten.

Beispiel 77:

[0306] Es werden 0,126 ml p-Tolylisocyanat tropfenweise in Teilen zu einer Lösung aus 358 mg (1 mmol) an 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-(hexahydropyridazino)-9H-purin (siehe Beispiel 73) in 2 ml Methylenchlorid unter Kühlung mit Eis/Wasser gegeben. Die gebildete weiße Suspension wird bei RT für 20 h gerührt und in 100 ml Methylenchlorid gelöst und die

Lösung wird mit gesättigter wäßriger NaHCO₃ Lösung, Wasser und Kochsalzlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Filtrat unter verringertem Druck konzentriert. Das entstehende rohe Produkt wird durch Behandlung in Diethylether gereinigt. Es wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-[2-(p-tolylaminocarbonyl)-hexahydropyridazino]-9H-purin als farblose Kristalle erhalten.

[0307] Smp. 224°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 491. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 17,67 Minuten.

Beispiel 78:

[0308] Es werden 73,1 mg Methylisothiocyanat tropfenweise in Teilen zu einer Lösung aus 358 mg (1 mmol) an 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-(hexahydropyridazino)-9H-purin (siehe Beispiel 73) in 2 ml Methylenchlorid unter Kühlung mit Eis/Wasser gegeben. Die gebildete weiße Suspension wird bei RT für 20 h gerührt und in 100 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung wird mit gesättigter wäßriger NaHCO₃ Lösung, Wasser und Kochsalzlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Filtrat unter verringertem Druck konzentriert. Das entstehende rohe Produkt wird durch Behandlung in Diethylether gereinigt. Es wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-[2-(N-methylthiocarbonyl)-hexahydropyridazino]-9H-purin als farblose Kristalle erhalten.

[0309] Smp. 119°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 431. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 16,21 Minuten.

Beispiel 79:

[0310] Es werden 0,074 ml tert-Butylisocyanat tropfenweise in Teilen zu einer Lösung aus 230 mg (0,64 mmol) an 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-(hexahydropyridazino)-9H-purin (siehe Beispiel 73) in 1 ml Methylenchlorid unter Kühlung mit Eis/Wasser gegeben und bei RT für 17 h gerührt. Weitere 0,034 ml tert-Butylisocyanat werden zugegeben und das Gemisch wird bei RT für 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann in 100 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung wird mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Filtrat unter verringertem Druck konzentriert. Das entstehende rohe Produkt wird durch Behandlung in ein wenig Hexan/Methylenchlorid gereinigt. Es wird 2-[2-(tert-Butylaminocarbonyl)-hexahydropyridazino]-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin erhalten. FAB-MS: (M + H)⁺ = 457. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 17,96 Minuten.

Beispiel 80:

[0311] Es werden 0,082 ml Cyclohexylisocyanat tropfenweise in Teilen zu einer Lösung aus 230 mg (0,64 mmol) an 6-(3-Chlorphenylamino)-2-(hexahy-

dropyridazino)-9-ethyl-9H-purin (siehe Beispiel 73) in 1 ml Methylenchlorid unter Kühlung mit Eis/Wasser gegeben und das Gemisch wird bei RT für 17 h gerührt. Weitere 0,027 ml Cyclohexylisocyanat werden zugegeben und das Gemisch wird bei RT für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann in 100 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung wird dann mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Filtrat unter verringertem Druck konzentriert. Das entstehende rohe Produkt wird durch Behandlung in ein wenig Hexan/Methylenchlorid gereinigt. Es wird 6-(3-Chlorphenylamino)-2-[2-(cyclohexylaminocarbonyl)-hexahydropyridazino]-9H-purin erhalten.

[0312] FAB-MS: (M + H)⁺ = 483. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 18,82 Minuten.

Beispiel 81:

[0313] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-(3-hydroxy-2-methylprop-2-yl-amino)-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 2,74 ml (28,6 mmol) an 2-Amino-2-methyl-1-propanol in einem Glasdruckreaktor unter Argon nach 17 h bei 100°C und dann 6 h bei 150°C, gefolgt von einer Reinigung durch mehrmalige Behandlung erhalten.

[0314] FAB-MS: (M + H)⁺ = 361, HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 12,23 Minuten.

Beispiel 82:

[0315] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-piperidino-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 2,83 ml Piperidin in einem Glasdruckreaktor unter Argon nach 17 h bei 100°C gefolgt von einer Reinigung durch Behandlung in ein wenig Hexan/ Methylenchlorid erhalten.

[0316] Smp. 126°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 357. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 18,23 Minuten.

Beispiel 83:

[0317] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-[(S)-1-hydroxybut-2-yl-amino]-9H-purin als farblose Kristalle aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 2,7 ml (28,6 mmol) an S-(+)-2-Amino-1-butanol in einem Glasdruckreaktor unter Argon nach 18 h bei 150°C, gefolgt von einer Reinigung durch Behandlung in Diethylether erhalten.

[0318] Smp. 203°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 361. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 12,20 Minuten. [α]_D²⁰ = -23,0° [Methanol, c = 1].

Beispiel 84:

[0319] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-[(R)-1-hydroxybut-2-yl-amino]-9H-purin als farblose Kristalle aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 2,7 ml (28,6 mmol) an R-(+)-2-Amino-1-butanol (R : S > 90 : 10) in einem Glasdruckreaktor unter Argon nach 18 h bei 150°C, gefolgt von einer Reinigung durch Behandlung in Diethylether erhalten.
 [0320] Smp. 200°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 361. HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 12,22 Minuten. [α]_D²⁰ = +19,2° [Methanol, c = 1].

Beispiel 85:

[0321] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-2-cyclohexylamino-9-ethyl-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 3,27 ml (28,6 mmol) an Cyclohexylamin nach 20 h bei 100°C, gefolgt von einer Reinigung durch Behandlung in Diisopropylether als farblose Kristalle erhalten.
 [0322] Smp. 143°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 371. HPLC: t_{ret} (Grad 20/3) = 12,94 Minuten.

Beispiel 86:

[0323] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-(1,3-dihydroxyprop-2-yl-amino)-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 2,6 g (28,6 mmol) an 2-Amino-1,3-propandiol nach 23 h bei 100°C, gefolgt von einer Reinigung durch mehrmalige Behandlung in Diethylether erhalten.
 [0324] FAB-MS: (M + H)⁺ = 363. HPLC: t_{ret} (Grad 20/3) = 7,06 Minuten.

Beispiel 87:

[0325] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-(4-methylcyclohexylamino)-9H-purin aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 3,8 ml (28,6 mmol) an 4-Methylcyclohexylamin nach 17 h bei 95°C, gefolgt von einer Reinigung durch MPLC Säulenchromatographie erhalten.
 [0326] FAB-MS: (M + H)⁺ 385. HPLC: t_{ret} (Grad 20/3) = 13,85 Minuten.

Beispiel 88:

[0327] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-[(R)-2-hydroxypropylamino]-9H-purin als blaßrötliche Kristalle aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 2,25 g (28,6 mmol) an

R-(-)-1-Amino-2-propanol nach 18 h bei 100°C, gefolgt von einer Reinigung durch Behandlung in Diethylether erhalten.

[0328] Smp. 161°C. FAB-MS: (M + H)⁺ 347. HPLC: t_{ret} (Grad 20/3) = 8,39 Minuten. [α]_D²⁰ = -20,8° [Methanol, c = 1].

Beispiel 89:

[0329] Analog zu Beispiel 1 wird 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-[(S)-2-hydroxypropylamino]-9H-purin als blaßbeige Kristalle aus 308 mg (1,0 mmol) an 2-Chlor-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Schritt 1.2] und 2,25 g (28,6 mmol) an S-(+)-1-Amino-2-propanol nach 18 h bei 100°C, gefolgt von einer Reinigung durch Behandlung in Diethylether erhalten.

[0330] Smp. 161°C. FAB-MS: (M + H)⁺ 347. HPLC: t_{ret} (Grad 20/3) = 8,40 Minuten. [α]_D²⁰ = +21,7° [Methanol, c = 1].

Beispiel 90:

[0331] Es werden 0,2 g (0,62 mmol) an 2-Chlor-9-ethyl-6-(3-fluorphenylamino)-9H-purin in 2,5 ml Ethylendiamin bei 75°C für 3 h gerührt, das Gemisch kann sich abkühlen und wird mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Lösemittels wird der Rückstand in Dioxan gelöst und mit 4 N HCl in Dioxan behandelt. Es wird 2-(2-Aminoethylamino)-9-ethyl-6-(3-fluorphenylamino)-9H-purinhydrochlorid als kristalliner Niederschlag durch dieses Verfahren erhalten. Dieser Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet.

[0332] Smp. > 250°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 315. R_f = 0,6 (Ethylacetat : Isopropanol : Wasser: 22% wäßrige Ammoniumhydroxidlösung = 40 : 60 : 15 : 18).

[0333] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen hergestellt:

Schritt 90.1:

[0334] Es werden 2 g (10,58 mmol) an 2,6-Dichlorpurin und 5,9 g (52,9 mmol) an 3-Fluoranilin (Fluka, Buchs, Schweiz) in 60 ml n-Butanol und 3 ml DMF bei 80°C für 5 h gerührt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wird mit Isopropanol behandelt und die Kristallmasse, die ausgefallen ist, wird abfiltriert und getrocknet. Es wird 2-Chlor-6-(3-fluorphenylamino)-purin erhalten.

[0335] Smp. > 250°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 264. R_f = 0,3 (CH₂Cl₂ : Methanol 9 : 1).

Schritt 90.2:

[0336] Es werden 1 g (3,47 mmol) an 2-Chlor-6-(3-fluorphenylamino)-purin, 1,8 g (5,5 mmol) Cäsiumcarbonat und 2,3 ml (27,8 mmol) Iode-

than in 14 ml eines Dioxan/Wassergemisches (4 : 3) und 12 ml DMF bei RT für 16 h gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Lösemittels wird der Rückstand über Silicagel (mobile Phase: Ethylacetat/Hexan = 4 : 1) chromatographiert und 2-Chlor-9-ethyl-6-(3-fluorphenylamino)-9H-purin wird isoliert.

[0337] Smp. 136°C. FAB-MS: (M + H)⁺ 292. Rf = 0,7 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

Beispiel 91:

[0338] Es werden 0,2 g (0,63 mmol) an 2-Chlor-9-isopropyl-6-(3-fluorphenylamino)-4H-purin in 2,5 ml Ethylendiamin bei 75°C für 5 h gerührt. Das Gemisch kann abkühlen und wird mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Lösemittels wird der Rückstand in Dioxan gelöst und mit 4 N HCl in Dioxan behandelt. Es fällt 2-(2-Aminoethylamino)-6-(3-fluorphenylamino)-9-isopropyl-9H-purin als kristalliner Niederschlag durch dieses Verfahren aus.

[0339] Smp. > 250°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 329. Rf = 0,1 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

[0340] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 91.1:

[0341] Analog zu Schritt 90.2 wird 2-Chlor-9-isopropyl-6-(3-fluorphenylamino)-9H-purin aus 1 g (3,47 mmol) an 2-Chlor-6-(3-fluorphenylamino)-purin (hergestellt gemäß Schritt 90.1), 2,3 g Cäsiumcarbonat (6,95 mmol) und 2,1 ml (20,8 mmol) Isopropyljodid in 48 ml eines Gemisches das Dioxan/Wasser/DMF in einem Verhältnis von 2 : 3 : 5 enthält, nach dem Rühren bei 80°C für 6 h erhalten.

[0342] Smp. 130°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 306. Rf = 0,85 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

Schritt 92:

[0343] Es werden 0,2 g (0,62 mmol) an 2-Chlor-9-ethyl-6-(3-fluorphenylamino)-9H-purin (hergestellt gemäß Schritt 90.2) in 1 ml Ethanolamin bei 150°C für 3 h gerührt und das Gemisch kann sich abkühlen und wird mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Während der Konzentration wird 2-(2-Hydroxyethylamino)-6-(3-fluorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin als kristalliner Niederschlag erhalten. Dieser Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet.

[0344] Smp. 184°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 317. Rf = 0,5 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

Schritt 93:

[0345] Es werden 0,2 g (0,63 mmol) an 2-Chlor-9-isopropyl-6-(3-fluorphenylamino)-9H-purin (hergestellt gemäß Schritt 91.1) in 1 ml Ethanolamin bei 150°C für 5 h gerührt und das Gemisch kann sich abkühlen und wird mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Während der Konzentration des Lösemittels wird 6-(3-Fluorphenylamino)-2-(2-hydroxyethylamino)-9-isopropyl-9H-purin als kristalline Masse erhalten. Diese wird abfiltriert und getrocknet.

[0346] Smp. 142°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 330. Rf = 0,6 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

Schritt 94:

[0347] Es werden 0,2 g (0,6 mmol) an 2-Chlor-9-ethyl-6-(3-cyanophenylamino)-9H-purin in 2,5 ml Ethylendiamin bei 75°C 3,5 h gerührt und das Gemisch kann sich abkühlen und wird mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösemittels wird der Rückstand in 3 ml Dioxan gelöst und mit 4 N HCl in Dioxan behandelt. Es wird 2-(2-Aminoethylamino)-6-(3-cyanophenylamino)-9-ethyl-9H-purinhydrochlorid als kristalliner Niederschlag erhalten. Dieser wird abfiltriert und getrocknet.

[0348] Smp. 200°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 323. Rf = 0,5 (Ethylacetat : Isopropanol : Wasser : 22% wäßrige Ammoniumhydroxidlösung = 40 : 60 : 15 : 10).

[0349] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 94.1:

[0350] Es werden 2 g (10,6 mol) an 2,6-Dichlorpurin und 6,3 g (52,9 mmol) an 3-Aminobenzonitril in 63 ml DMF : n-Butanolgemisch (1 : 30) bei 80°C für 18 h gerührt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat behandelt und 2-Chlor-6-(3-cyanophenylamino)-purin fällt aus. Die Kristallmasse wird abfiltriert und getrocknet.

[0351] Smp. > 250°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 271. Rf = 0,45 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

Schritt 94.2:

[0352] Es werden 1,5 g (3,95 mmol) an 2-Chlor-6-(3-cyanophenylamino)-purin, 2,1 g (6,3 mmol) Cäsiumcarbonat und 2,6 ml (31,6 mmol) an lodethan in 66 ml eines Gemisches, das Dioxan : Wasser : DMF in einem Verhältnis von 1 : 2 : 3 enthält, bei RT für 19 h gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat der Rückstand über Silicagel (mobile Phase: Ethylacetat : Hexan = 4 : 1) chroma-

tographiert. Nach dem Entfernen des Lösemittels wird 2-Chlor-9-ethyl-6-(3-cyanophenylamino)-9H-purin als kristalliner Niederschlag erhalten. Dieser Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet.

[0353] Smp. 189°C. FAB-MS: (M + H)⁺ 299. Rf = 0,9 (CH₂Cl₂ : Methanol 9 : 1).

Beispiel 95:

[0354] Es werden 0,19 g (0,55 mmol) an 2-Chlor-9-ethyl-6-(3-trifluormethylphenylamino)-9H-purin in 0,6 ml Ethylendiamin bei 140°C für 2 h gerührt und das Gemisch wird dann abgekühlt und mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösemittels wird der Rückstand in Isopropanol gelöst. Nach der Zugabe von 4 N HCl in Dioxan fällt 2-(2-Aminoethylamino)-9-ethyl-6-(3-trifluormethylphenylamino)-9H-purin als Kristalle aus und wird abfiltriert und getrocknet.

[0355] Smp. > 250°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 366. Rf = 0,4 (CH₂Cl₂ : Methanol : Wasser = 70 : 30 : 5).

[0356] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 95.1:

[0357] Es werden 1,9 g (10 mmol) an 2,6-Dichlorpurin in 60 ml Butanol und 3 ml DMF mit 8,05 g (50 mmol) an 3-Aminobenzotrifluorid bei 60°C für 3 h gerührt. Während dem Kühlen wird 2-Chlor-6-(3-trifluormethylphenylamino)-purin als kristalline Masse erhalten. Diese wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

[0358] Smp. 248°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 314. Rf = 0,45 (CH₂Cl₂ : Methanol = 95 : 5).

Schritt 95.2:

[0359] Es werden 1 g (3,2 mmol) an 2-Chlor-6-(3-trifluormethylphenylamino)purin, 1,7 g (5,1 mmol) Cäsiumcarbonat und 2,1 ml (25,6 mmol) Ethyliodid in 7 ml eines Gemisches, das Dioxan, Wasser und DMF in einem Verhältnis von 8 2 : 2 enthält, bei RT für 18 h gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Entfernung des Lösemittels wird 2-Chlor-9-ethyl-6-(3-trifluormethylphenylamino)-9H-purin als kristalline Verbindung erhalten. Diese wird abfiltriert und getrocknet. Smp. 129°C. FAB-MS: (M + H)⁺ 342. Rf = 0,6 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

Beispiel 96:

[0360] Analog zu Beispiel 92 wird 6-(4-Fluorphenylamino)-2-(2-hydroxyethylamino)-9-isopropyl-9H-purin als kristalline Verbindung aus 0,2 g (0,52 mmol) an

2-Chlor-9-isopropyl-6-(4-fluorphenylamino)-9H-purin in 1 ml Ethanolamin bei 150°C für 48 h erhalten.

[0361] Smp. 139°C. FAB-MS: (M + H)⁺ 331. Rf = 0,45 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

[0362] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 96.1:

[0363] Es werden 2 g (10,6 mmol) an 2,6-Dichlorpurin in 50 ml n-Butanol mit 5,1 ml (52,9 mmol) an 4-Fluoranilin bei 70°C für 10 h gerührt. Die unter Kühlung ausgefallene Kristallmasse ist das gewünschte 2-Chlor-6-(4-fluorphenylamino)purin. Dieses wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

[0364] Smp. > 250°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 264. Rf = 0,5 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

Schritt 96.2:

[0365] Ein Gemisch das 1 g (3,3 mmol) an 2-Chlor-6-(4-fluorphenylamino)purin, 2,1 g (6,6 mmol) Cäsiumcarbonat und 2 ml Isopropyliodid enthält, wird in 32 ml eines Gemisches, das Dioxan, Wasser und DMF in einem Verhältnis von 2 3 : 7 enthält bei 100°C für 20 h gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Entfernung des Lösemittels wird der Rückstand über Silicagel chromatographiert (mobile Phase: Ethylacetat : Hexan = 4 : 1). Durch Konzentration wird 2-Chlor-9-isopropyl-6-(4-fluorphenylamino)-9H-purin als kristalline Verbindung erhalten. Smp. 154°C. FAB-MS: (M + H)⁺ 306. Rf = 0,2 (Ethylacetat : Hexan = 4 : 1).

Beispiel 97:

[0366] Analog zu Beispiel 90 wird 2-(2-Aminoethylamino)-6-(4-fluorphenylamino)-9-isopropyl-9H-purinhydrochlorid aus 0,2 g (0,52 mmol) an 2-Chlor-9-isopropyl-6-(4-fluorphenylamino)-9H-purin in 2,5 ml Ethylendiamin nach 48 h bei 75°C erhalten. Smp. > 250°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 330. Rf = 0,7 (Ethylacetat : Isopropanol : Wasser : 22% wäßrige Ammoniumhydroxidlösung = 40 : 60 : 15 : 10).

Beispiel 98:

[0367] Analog zu Beispiel 91 wird 2-(2-Aminoethylamino)-9-ethyl-6-(4-fluorphenylamino)-9H-purinhydrochlorid in kristalliner Form aus 0,24 g (0,68 mmol) an 2-Chlor-9-ethyl-6-(4-fluorphenylamino)-9H-purin in 2,5 ml Ethylendiamin nach 48 h bei 75°C erhalten. Smp. > 250°C. FAB-MS: (M + H)⁺ 316. Rf = 0,6 (Ethylacetat : Isopropanol : Wasser 22% wäßrige Ammoniumhydroxidlösung = 40 : 60 : 15 : 10).

[0368] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 98.1:

[0369] Analog zu Schritt 96.2 wird 2-Chlor-9-ethyl-6-(4-fluorphenylamino)-9H-purin in kristalliner Form aus 1 g (3,3 mmol) an 2-Chlor-6-(4-fluorphenylamino)-purin (hergestellt gemäß Schritt 96.1), 1,7 g (5,2 mmol) Cäsiumcarbonat und 2,1 ml Ethyliodid mit zusätzlicher Reinigung der entstehenden Verbindung über Silicagel erhalten (mobile Phase: Ethylacetat : Hexan = 4 : 1). Smp. = 184°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 292. Rf = 0,8 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

Beispiel 99:

[0370] Analog zu Beispiel 92 wird 9-Ethyl-6-(4-fluorphenylamino)2-(2-hydroxyethylamino)-9H-purin aus 0,24 g (0,68 mmol) an 2-Chlor-9-ethyl-6-(4-fluorphenylamino)-9H-purin (hergestellt gemäß Schritt 98.1) in 1 ml Ethanolamin nach 48h bei 150°C erhalten und wird weiter durch Chromatographie über Silicagel gereinigt und dann als kristalline Masse erhalten. Smp. = 152°C. FAB-MS: (M + H)⁺ 317. Rf = 0,3 (CH₂Cl₂ : Methanol 9 : 1).

Beispiel 100:

[0371] Analog zu Beispiel 92 wird 9-Ethyl-2-(3-hydroxypropylamino)-6-(3-trifluormethylphenylamino)-9H-purin als farblose Kristalle aus 0,2 g (0,58 mmol) an 2-Chlor-9-ethyl-6-(3-trifluormethylphenylamino)-9H-purin (hergestellt gemäß Schritt 95.2) in 2 ml 3-Amino-1-propanol nach 2 h bei 140°C erhalten. Smp. = 136°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 381. Rf = 0,3 (CH₂Cl₂ : Methanol 95 : 5).

Beispiel 101:

[0372] Analog zu Beispiel 90 wird 2-(2-Aminoethylamino)-9-isopropyl-6-(3-methoxyphenylamino)-9H-purin in kristalliner Form aus 0,2 g (0,63 mmol) an 2-Chlor-9-isopropyl-6-(3-methoxyphenylamino)-9H-purin in 4 ml Ethylendiamin nach 16 h bei 75°C erhalten.

[0373] Smp. 181°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 342. Rf = 0,1 (CH₂Cl₂ : Methanol = 7 : 3).

[0374] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 101.1:

[0375] Es werden 2 g (7,25 mmol) an 2-Chlor-6-(3-methoxyphenylamino)-purin (hergestellt gemäß Schritt 26.1), 4,7 g (14,5 mmol) Cäsiumcarbonat und 3,8 ml (38,2 mmol) Isopropyljodid in 60 ml eines Gemisches, das Dioxan : Wasser : DMF in einem Verhältnis von 9 : 1 : 1 enthält, bei 60°C für 6 h gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrock-

net. Nach der Entfernung des Lösemittels wird der Rückstand über Silicagel (mobile Phase: CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1) chromatographiert. Der kristalline Niederschlag wird durch Konzentration aus 2-Chlor-9-isopropyl-6-(3-methoxyphenylamino)-9H-purin erhalten.

[0376] Smp. 101°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 318. Rf = 0,8 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

Beispiel 102:

[0377] Es werden 0,15 g (0,4 mmol) an 2-Chlor-9-isopropyl-6-(3-methoxyphenylamino)-9H-purin (hergestellt gemäß Schritt 101.1) und 23 g (0,44 mmol) an Hydrazinmonohydrat in 1 ml n-Butanol/Pyridin (4 : 1) bei 70°C für 6 h gerührt. Das Gemisch kann sich abkühlen und wird mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Lösemittels wird der Rückstand in Dioxan gelöst. Der kristalline Niederschlag, der nach der tropfenweisen Zugabe von 4 N HCl in Dioxan erhalten wird, ist 2-Hydrazino-6-(3-methoxyphenylamino)-9-isopropyl-9H-purinhydrochlorid und wird abfiltriert und getrocknet.

[0378] Smp. 250°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 314. Rf = 0,5 (CH₂Cl₂ : Methanol = 95 : 5).

Beispiel 103:

[0379] Analog zu Beispiel 91 wird 2-(2-Aminoethylamino)-9-ethyl-6-(3-nitrophenylamino)-9H-purinhydrochlorid als kristalline Verbindung aus 0,22 g (0,7 mmol) an 2-Chlor-9-isopropyl-6-(4-nitrophenylamino)-9H-purin in 3 ml Ethylendiamin nach 2 h bei 75°C erhalten.

[0380] Smp. > 250°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 357. Rf = 0,1 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

[0381] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 103.1:

[0382] Es werden 1,9 g (10 mmol) an 2,6-Dichlorpurin in 40 ml DMF/n-Butanol (1 : 3) mit 4,1 g (30 mmol) an 4-Nitroanilin bei 130°C für 24 h gerührt und die kristalline Masse, die während dem Köhlen ausfällt, wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wird 2-Chlor-6-(4-nitrophenylamino)purin erhalten.

[0383] Smp. > 270°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 291. Rf = 0,6 (CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1).

Schritt 103.2:

[0384] Ein Gemisch das 0,87 g (3 mmol) an 2-Chlor-6-(4-nitrophenylamino)-purin , 0,15 g (4,5 mmol) Cäsiumcarbonat und 1,8 ml (18 mmol) Isopropyljodid enthält, wird in 22 ml eines Gemisches, das Dioxan : Wasser ; DMF in einem Verhältnis von 2 : 1 : 4 enthält, bei 100°C für 48 h gerührt. Danach wird

das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Lösemittels wird der Rückstand über Silicagel (mobile Phase: CH_2Cl_2 : Methanol = 9 : 1) chromatographiert. Der während der Konzentration erhaltene kristalline Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. Es wird 2-Chlor-4-isopropyl-6-(4-nitrophenylamino)-9H-purin erhalten.

[0385] Smp. > 260°C. FAB-MS: $(M + H)^+ = 333$. Rf = 0,8 (CH_2Cl_2 : Methanol = 4 : 1).

Beispiel 104:

[0386] Es werden 25 mg (0,1 mmol) an 1-(2-Hydroxyethylamino)-6-thiomethyl-9-ethyl-9H-purin und 38 ml (0,3 mmol) an 4-Aminobenzotrifluorid in 2 ml Methylenchlorid gelöst und 52 mg (0,3 mmol) an 3-Chlorperbenzoesäure, gelöst in 3 ml Methylenchlorid, werden tropfenweise bei RT über 1 h zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei RT für 3 h gerührt und mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Lösemittels wird der Rückstand über Silicagel chromatographiert (mobile Phase: Methylenchlorid : Methanol = 95 : 5). Es wird 9-Ethyl-2-(2-hydroxyethylamino)-6-(4-trifluormethylphenylamino)-9H-purin als kristalline Verbindung erhalten.

[0387] Smp. 191–192°C. FAB-MS: $(M + H)^+ = 367$. Rf = 0,5 (Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1).

[0388] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 104.1:

[0389] Es werden 3 g (15,9 mmol) an 2,6-Dichlorpurin in 15 ml n-Butanol mit 2,4 g (31,8 mmol) an Natriummethanethiolat bei 100°C für 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und mit Ethylacetat verdünnt. Die gewünschte Verbindung, 2-Chlor-6-thiomethylpurin, fällt als kristalline Verbindung durch tropfenweise Zugabe von 1 N HCl aus und wird abfiltriert und getrocknet.

[0390] Smp. 289°C. FAB-MS: $(M + H)^+ = 201$. Rf = 0,3 (Ethylacetat : Hexan = 4 : 1).

Schritt 104.2:

[0391] Es werden 0,6 g (3 mmol) an 2-Chlor-6-thiomethylpurin, 1,5 g (4,5 mmol) an Cäsiumcarbonat und 1,5 ml (18 mmol) an Ethyliodid in 30 ml eines Gemisches, das Dioxan : Wasser : DMF in einem Verhältnis von 2 : 1 : 4 bei RT für 16 h enthält, gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Nachdem die organische Phase abgetrennt ist, wird sie über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Die gewünschte Verbindung, das kristalline 2-Chlor-9-ethyl-6-thi-

omethyl-9H-purin wird vom Nebenprodukt, 2-Chlor-7-ethyl-6-thiomethyl-7H-purin durch Chromatographie über Silicagel (mobile Phase: Methylenchlorid : Methanol = 95 : 5) abgetrennt.

[0392] Smp. 119°C. FAB-MS: $(M + H)^+ = 229$. Rf = 0,8 (Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1).

[0393] Die disubstituierte Verbindung, 2,6-Di-(2-hydroxyethylamino)-9-ethyl-9H-purin kann als Nebenprodukt isoliert werden.

Schritt 104.3:

[0394] Es werden 0,2 g (0,9 mmol) an 2-Chlor-9-ethyl-6-thiomethyl-9H-purin in 1 ml Ethanolamin bei 105°C für 18 h gerührt. Nach der Entfernung des Ethanolamins unter einem Hochvakuum wird der Rückstand über Silicagel (mobile Phase: Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1) chromatographiert und die gewünschte Verbindung, 2-(2-Hydroxyethylamino)-6-thiomethyl-9-ethyl-9H-purin wird als kristalliner Feststoff isoliert.

[0395] Smp. 115°C. FAB-MS: $(M + H)^+ = 254$, Rf = 0,5 (Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1).

Beispiel 105:

[0396] Analog zu Beispiel 92 wird 9-Ethyl-2-(2-hydroxyethylamino)-6-(3,5-ditrifluormethylphenylamino)-9H-purin aus 360 mg (0,6 mmol) an 2-(Chlor-9-ethyl-6-(3,5-ditrifluormethylphenylamino)-9H-purin in 2,03 ml (32 mmol) an Ethanolamin nach 21 h bei 100°C erhalten. Die Reinigung wird durch Chromatographie über Silicagel (mobile Phase: Aceton : Hexan = 1 : 1) ausgeführt. Die Substanz ist kristallin.

[0397] Smp. 202°C. FAB-MS: $(M + H)^+ = 435$. Rf = 0,11 (Ethylacetat : Hexan = 4 : 1).

[0398] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 105.1:

[0399] Analog zu Schritt 96.1, wird 2-Chlor-6-(3,5-ditrifluormethylphenylamino)-purin aus 1,5 g (7,7 mmol) an 2,6-Dichlorpurin und 1,9 g (7,78 mmol) in 45 ml an n-Butanol nach 13 h bei 100°C erhalten. Die Reinigung wird durch Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan ausgeführt. Es werden farblose Kristalle erhalten.

[0400] Smp. 265°C: FAB-MS: $(M + H)^+ = 382$. Rf = 0,26 (Ethylacetat : Hexan = 4 : 1).

Schritt 105.2:

[0401] Analog zu Schritt 96.2 werden 2-Chlor-9-ethyl-6-(3,5-di-trifluormethylphenylamino)-9H-purin aus 1 g (2,36 mmol) an 2-Chlor-6-(3,5-di-trifluormethylphenylamino)-purin, 2,4 g (7,54 mmol) an Cäsiumcarbonat und 3 ml (37,6 mmol) an Ethyliodid nach dem Rühren bei RT für 21

h in 60 ml DMF/Wasser (8 : 2) und 15 ml Dioxan erhalten. Die Reinigung wird mittels Chromatographie über Silicagel (mobile Phase: Ethylacetat : Hexan = 4 : 1) und Umkristallisation aus t-Butylmethylether ausgeführt. Es werden farblose Kristalle erhalten. Smp. 158°C, FAB-MS (M + H)⁺ = 410, Rf = 0,26 (Ethylacetat : Hexan = 4 : 1).

Beispiel 106:

[0402] Analog zu Beispiel 92 wird 6-(4-Chlor-3-trifluormethylphenylamino)-9-ethyl-2-(2-hydroxyethylamino)-9H-purin aus 340 mg (0,68 mmol) an 2-Chlor-9-ethyl-6-(4-chlor-3-trifluormethylphenylamino)-9H-purin in 2,03 ml Ethanolamin nach 21 h bei 65°C erhalten. Die Reinigung wird durch Chromatographie über Silicagel (mobile Phase: Aceton : Hexan = 1 : 1) ausgeführt.

[0403] Smp. 194°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 401. Rf = 0,04 (Ethylacetat : Hexan = 4 : 1).

[0404] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 106.1:

[0405] Analog zu Beispiel 96.1 wird 2-Chlor-6-(4-Chlor-3-trifluormethylphenylamino)-purin aus 1,5 g (7,78 mmol) an 2,6-Dichlorpurin und 1,6 g (7,78 mmol) an 5-Amino-2-chlorbenzotrifluorid in 45 ml n-Butanol nach 13 h bei 100°C erhalten. Die Reinigung wird durch Behandlung des rohen Produkts in t-Butylmethylether ausgeführt. Es werden farblose Kristalle erhalten.

[0406] Smp. 283°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 348. Rf = 0,1 (Ethylacetat : Hexan = 4 ; 1).

Schritt 106.2:

[0407] Analog zu Beispiel 96.2 wird 2-Chlor-9-ethyl-6-(4-chlor-3-trifluormethylphenylamino)-9H-purin aus 400 mg (1,03 mmol) an 2-Chlor-6-(4-chlor-3-trifluormethylphenylamino)-purin, 1,1 g (3,3 mmol) an Cäsiumcarbonat und 1,37 ml (16,8 mmol) an Ethyliodid nach 25 h bei RT in 40 ml DMF/Wasser (8 : 2) und 10 ml an Dioxan erhalten. Die Reinigung wird durch Umkristallisation aus t-Butylmethylether ausgeführt. Es werden farblose Kristalle erhalten. Smp. 167°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 376. Rf = 0,2 (Ethylacetat : Hexan = 4 : 1).

Beispiel 107:

[0408] Analog zu Beispiel 92 wird 6-(4-Benzyloxycarbonylaminophenylamino)-9-ethyl-2-(2-hydroxyethylamino)-9H-purin aus 1 g (2,36 mmol) an 2-Chlor-9-ethyl-6-(4-benzyloxycarbonylaminophenylamino)-9H-purin in 10 ml Ethanolamin nach 2 h bei 120°C erhalten. Die Reinigung wird durch Chromatographie über Silicagel (mobile Phase: Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1) ausgeführt.

[0409] Smp. 148°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 448. Rf = 0,3 (Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1).

[0410] Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:

Schritt 107.1:

[0411] Es werden 5,4 g (50 mmol) an 1,4-Phenyldiamin in 100 ml Ethylacetat gelöst und 14,3 g (50 mmol) an Dibenzylidencarbonat in 20 ml Dioxan werden tropfenweise bei RT über 15 min zugegeben. Nachdem das Reaktionsgemisch bei RT für 3 h gerührt wurde, wird es mit Ethylacetat verdünnt und mit 4 N NaOH und mit Wasser bis zur Neutralität gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird einiges Lösemittel entfernt. Die gewünschte Verbindung, 4-Benzyloxycarbonylaminophenylamin, kristallisiert durch die Zugabe von Diethylether/Hexan (1 : 4) aus.

[0412] Smp. 85°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 243. Rf = 0,3 (Methylenchlorid : Methanol = 97 : 3).

Schritt 107.2:

[0413] Analog zu Schritt 96.1 wird die gewünschte Verbindung, 2-Chlor-6-(4-benzyloxycarbonylaminophenylamino)-purin aus 2,7 g (14 mmol) an 2,6-Dichlorpurin und 4,4 g (18 mmol) an 4-Benzyloxycarbonylaminophenylamin in 42 ml an n-Butanol : DMF (20 : 1) nach 18 h bei 50°C erhalten. Die Verbindung ist kristallin.

[0414] Smp. > 320°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 395. Rf = 0,3 (Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1).

Schritt 107.3:

[0415] Analog zu Schritt 96.2 wird 2-Chlor-9-ethyl-6-(4-benzyloxycarbonylaminophenylamino)-9H-purin aus 2,5 g (6,3 mmol) an 2-Chlor-6-(4-benzyloxycarbonylaminophenylamino)-purin, 3,1 g (0,45 mmol) an Cäsiumcarbonat und 3,05 ml (37,8 mmol) an Ethyliodid nach 16 h bei RT in 40 ml DMF/Wasser/Dioxan (2 : 1 : 4) erhalten. Die Reinigung wird durch Chromatographie über Silicagel (mobile Phase: Ethylacetat : Hexan = 4 : 1) ausgeführt.

[0416] Smp. 202°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 423. Rf = 0,6 (Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1).

Beispiel 108:

[0417] Es werden 0,45 g (1 mmol) an 2-(2-Hydroxyethylamino)-6-(4-benzyloxycarbonylaminophenylamino)-9-ethyl-9H-purin (hergestellt gemäß Beispiel 107) mit 0,1 g an 10% Pd/C in 8 ml Methanol bei RT für 5 ml hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, der Rückstand auf dem Filter wird mit Dioxan/Wasser (95 : 5) gespült und das Lösemittel wird im Vakuum entfernt. Die gewünschte Verbindung, 6-(4-Aminophenylamino)-9-ethyl-2-(2-hydroxyethylamino)-9H-purin kann in kristalliner Form durch dieses Verfahren iso-

liert werden.

[0418] Smp. 210°C. FAB-MS: (M + H)⁺ = 314. Rf = 0,15 (Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1).

Beispiel 109:

[0419] Es werden 63 g (0,2 mmol) an 2-(2-Hydroxyethylamino)-6-(4-aminophenylamino)-9-ethyl-9H-purin (hergestellt gemäß Beispiel 108) in 1 ml Pyridin gelöst und mit 139 µl (1 mmol) an Trifluoressigsäureanhydrid bei RT behandelt. Das Reaktionsgemisch wird bei RT für 30 min gerührt. Es wird mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Während der Konzentration wird die gewünschte Verbindung, 9-Ethyl-2-(2-hydroxyethylamino)-6-(4-trifluoracetylaminophenylamino)-9H-purin in kristalliner Form erhalten.

[0420] Smp. 185°C. (M + H)⁺ = 410. Rf = 0,15 (Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1).

Beispiel 110:

[0421] Es werden 62 mg (0,2 mmol) an 6-(4-Aminophenylamino)-9-ethyl-2-(2-hydroxyethylamino)-9H-purin (hergestellt gemäß Beispiel 108), 0,18 g (0,4 mmol) an (Benzotriazol-1-yloxy)-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), 54 mg (0,4 mmol) an 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und 68 µl Diisopropylamin in 6 ml Dimethylacetamid bei RT für 5 min gerührt und dann mit 63 mg (0,4 mmol) an 3-Chlorbenzoesäure behandelt. Nachdem das Reaktionsgemisch bei RT für 30 min gerührt wurde, wird es mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Das rohe Produkt wird durch Chromatographie über Silicagel (mobile Phase: Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1) gereinigt, Es wird 6-(4-[3-Chlorbenzoylamino]-phenylamino)-9-ethyl-2-(2-hydroxyethylamino)-9H-purin erhalten.

[0422] FAB-MS: (M + H)⁺ = 452. Rf = 0,45 (Methylenchlorid : Methanol = 9 : 1).

Beispiel 111:

[0423] Die folgenden Verbindungen werden analog zu denen in diesem Text beschriebenen Verfahren erhalten:

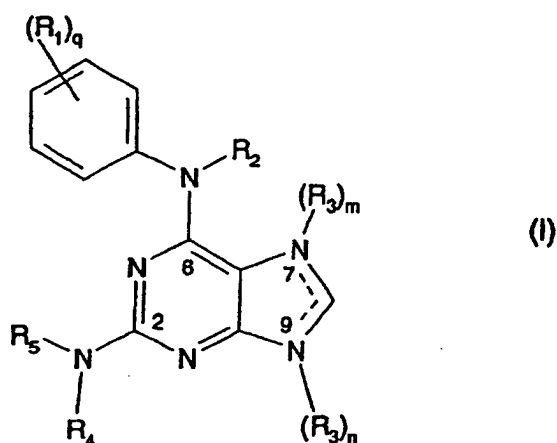
- a1) 2-(cis-2-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-6-(3-trifluormethylphenylamino)-9H-purin
 ifluormethya2) 9-Ethyl-2-[(R)-1-hydroxybut-2-yl-amino]-6-(3-triphenylamino)-9H-purin
 a3) 9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-6-(3-trifluormethylphenylamino)-9H-purin
 a4) 2-(trans-4-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-6-(3-trifluormethylphenylamino)-9H-purin
 a5) 2-(2-Aminoethylamino)-9-ethyl-6-(3-trifluormethylphenylamino)-9H-purin
 a6) 2-(cis-4-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-6-(3-trifluormethylphenylamino)-9H-purin
 b1) 2-(cis-2-Aminocyclohexylamino)-6-(4-fluorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin

- b2) 6-(4-Fluorphenylamino)-9-ethyl-2-[(R)-1-hydroxybut-2-yl-amino]-9H-purin
 b3) 6-(4-Fluorphenylamino)-9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin
 b4) 2-(trans-4-Aminocyclohexylamino)-6-(4-fluorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 b5) 2-(2-Aminoethylamino)-6-(4-fluorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 b6) 2-(cis-4-Aminocyclohexylamino)-6-(4-fluorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 c1) 2-(cis-2-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-6-(4-trifluormethylphenylamino)-9H-purin
 c2) 9-Ethyl-2-[(R)-1-hydroxybut-2-yl-amino]-6-(4-trifluormethylphenylamino)-9H-purin
 c3) 9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-6-(4-trifluormethylphenylamino)-9H-purin
 c4) 2-(trans-4-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-6-(4-trifluormethylphenylamino)-9H-purin
 c5) 2-(2-Aminoethylamino)-9-ethyl-6-(4-trifluormethylphenylamino)-9H-purin
 c6) 2-(cis-4-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-6-(4-trifluormethylphenylamino)-9H-purin
 d1) 2-(cis-2-Aminocyclohexylamino)-6-(3-fluorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 d2) 6-(3-Fluolamino)-9-ethyl-2-[(R)-1-hydroxybut-2-yl-amino]-9H-purin
 d3) 6-(3-Fluorphenylamino)-9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin
 d4) 2-(trans-4-Aminocyclohexylamino)-6-(3-fluorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 d5) 2-(2-Aminoethylamino)-6-(3-fluorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 d6) 2-(cis-4-Aminocyclohexylamino)-6-(3-fluorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 e1) 2-(cis-2-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-6-(3-methoxyphenylamino)-9H-purin
 e2) 9-Ethyl-2-[(R)-1-hydroxybut-2-yl-amino]-6-(3-methylamino)-9H-purin
 e3) 9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-6-(3-methoxyphenylamino)-9H-purin
 e4) 2-(trans-4-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-6-(3-methoxyphenylamino)-9H-purin
 e5) 2-(2-Aminoethylamino)-9-ethyl-6-(3-methoxyphenylamino)-9H-purin
 e6) 2-(cis-4-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-6-(3-methoxyphenylamino)-9H-purin
 f1) 2-(cis-2-Aminocyclohexylamino)-6-(3-cyanophenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 f2) 6-(3-Cyanophenylamino)-9-ethyl-2-[(R)-1-hydroxybut-2-yl-amino]-9H-purin
 f3) 6-(3-Cyanophenylamino)-9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin
 f4) 2-(trans-4-Aminocyclohexylamino)-6-(3-cyanophenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 f5) 2-(2-Aminoethylamino)-6-(3-cyanophenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 f6) 2-(cis-4-Aminocyclohexylamino)-6-(3-cyanophenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 g1) 2-(cis-2-Aminocyclohexylamino)-6-(4-aminophenylamino)-9-ethyl-9H-purin

- g2) 6-(4-Aminophenylamino)-9-ethyl-2-[(R)-1-hydroxybut-2-yl-amino]-9H-purin
 g3) 6-(4-Aminophenylamino)-9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin
 g4) 2-(trans-4-Aminocyclohexylamino)-6-(4-aminophenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 g5) 2-(2-Aminoethylamino)-6-(4-aminophenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 g6) 2-(cis-4-Aminocyclohexylamino)-6-(4-aminophenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 h1) 2-(cis-2-Aminocyclohexylamino)-6-(4-chlor-3-trifluormethylphenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 h2) 6-(4-Chlor-3-trifluormethylphenylamino)-9-ethyl-2-[(R)-1-hydroxybut-2-yl-amino]-9H-purin
 h3) 6-(4-Chlor-3-trifluormethylphenylamino)-9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin
 h4) 2-(trans-4-Aminocyclohexylamino)-6-(4-chlor-3-trifluormethylphenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 h5) 2-(2-Aminoethylamino)-6-(4-chlor-3-trifluormethylphenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 h6) 2-(cis-4-Aminocyclohexylamino)-6-(4-chlor-3-trifluormethylphenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 i1) 2-(cis-2-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-6-(3,5-ditrifluormethylphenylamino)-9H-purin
 i2) 9-Ethyl-2-[(R)-1-hydroxybut-2-yl-amino]-6-(3,5-ditrifluormethylphenylamino)-9H-purin
 i3) 9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-6-(3,5-ditrifluormethylphenylamino)-9H-purin
 i4) 2-(trans-4-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-6-(3,5-ditrifluormethylphenylamino)-9H-purin
 i5) 2-(2-Aminoethylamino)-9-ethyl-6-(3,5-ditrifluormethylphenylamino)-9H-purin
 i6) 2-(cis-4-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-6-(3,5-ditrifluormethylphenylamino)-9H-purin
 k) 9-Ethyl-2-[2-(2-hydroxyethylhexahydropyridazino)-6-(3-chlorphenylamino)-9H-purin
 l) 9-Ethyl-2-[2(2-cyanoethylhexahydropyridazino)-6-(3-chlorphenylamino)-9H-purin
 m) 2-[2-(3-Aminopropylhexahydropyridazino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin
 n) 9-Ethyl-2-[(R)-1-amino-but-2-yl-amino]-6-(3-chlorphenylamino)-9H-purin
 o) 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-[2-guanidinoethylamino]-9H-purin
 p) 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-guanidino-9H-purin und
 q) 6-(3-Chlorphenylamino)-9-ethyl-2-(cis-2-guanidinocyclohexylamino)-9H-purin.

Patentansprüche

1. 2-Amino-6-anilinopurinderivat der Formel I



worin q für 1-5 steht,

R, steht für Halogen, Niederalkyl, Hydroxyl oder Niederalkanoyloxy, Niederalkoxy, das unsubstituiert oder durch Hydroxyl, Niederalkoxy oder Carboxyl substituiert ist, einen Rest der Formel $-O(CH_2-CH_2-O)_t-R_6$, worin t für 2-5 steht und R_6 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, Carboxyl, Niederalkoxycarbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl oder Carbamoyl, N-Niederalkyl-carbamoyl, das im Niederalkylteil unsubstituiert oder durch Hydroxyl oder Amino substituiert ist, N,N-Diniederalkylcarbamoyl, Cyano, Nitro, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Aminosulfonyl oder Trifluormethyl, worin, wenn mehr als ein Rest R, im Molekül vorhanden ist, diese identisch oder unterschiedlich zueinander sein können,

R_2 für Wasserstoff Carbamoyl oder N-Niederalkylcarbamoyl steht,

m und n jeweils für 0 oder 1 stehen, worin m für 0 steht, falls n für 1 steht und m für 1 steht, falls für n für 0 steht,

R_3 für Niederalkyl oder Phenyl steht, die unsubstituiert oder in jedem Fall durch Hydroxyl, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder N,N-Diniederalkylamino substituiert sind, und

a) R_4 steht für Wasserstoff, Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxyl, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 2-30 C-Atomen, einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, der substituiert ist durch Halogen, Amino, Niederalkylamino, ω -Aminoniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Benzoylamino, Hydroxylamino, Hydroxylimino, Niederalkoxyamino, Phenoxyamino, Aminocyclohexylamino, Aminophenylamino, Carbamoylamino, (N-Niederalkylcarbamoyl)-amino, (N-[ω -Aminoniederalkyl]-carbamoyl)-amino, (N-Phenylcarbamoyl)-amino, Thio, Niederalkylthio, Thiocarbamoyl, Thioureido, N-Niederalkylthioureido, N-Phenylthioureido, Guanidino, N-Niederalkylguanidino, Carboxyl, Niederalkoxycarbonyl, Phenoxy-carbonyl, Benzoyloxycarbonyl, Hydroxylaminocarbonyl, Carbamoyl, Amidino, Cyano, Hydroxyl, Niederalkoxy, Phenoxy, Aminocarbonyloxyn, Oxo, Aminosulfonyl, Niederalkylsulfonylamino, Glycylamino, Alanyl-amino, Phenylalanyl-amino, Prolylamino, Valylamino, Leucylamino,

Isoleucylamino, Serylamino, Threonylamino, Cysteinylamino, Methionylamino, Tyrosylamino, Tryptophanylamin, Arginylamino, Histidylamino, Lysylamino, Glutamylamino, Glutaminylamino, Asparagylamino, Asparaginylamino oder Phenylglycylamino, für Benzyl, 2-Phenylethyl, 2-Aminobenzyl, 3-Aminomethylbenzyl, (1-Hydroxycyclohex-1-yl)-methyl, (2-Amino-3,5,5-trimethylcyclopentyl)-methyl, 1-[N-(1-Carboxy-2-phenylethyl)-Carbamoyl]-2-carbamoyl-1-yl, 1-Carbamoyl-1-phenylmethyl, 1-Carbamoyl-2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl-1-yl, 1-Carbamoyl-2-phenyleth-1-yl, 2-Amino-1,2-diphenyleth-1-yl, 2-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoyl-1-yl, 3-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoylprop-1-yl, 1-Adamantyl-2-aminoprop-1-yl, 1-Adamantyl-1-aminoprop-2-yl, (2-Furyl)-methyl, (2-Tetrahydrofuryl)-methyl, 2-Pyrid-2-ylethyl, 2-Piperidinoethyl, 2-(Morpholin-4-yl)-ethyl, 2-(3-Indolyl)-ethyl, 2-(4-Imidazolyl)-ethyl, 1-Carbamoyl-2-(β -indolyl)-ethyl-1-yl, 1-Carbamoyl-2-imidazol-4-yleth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-indol-3-yleth-1-yl, 3-Aminomethyloxetan-3-ylmethyl, 1-(Acetoxymino)-1-(4-amino-2-oxa-1,3-diazol-5-yl)-methyl, einen carbocyclischen Rest mit nicht mehr als 29 C-Atomen oder einen heterocyclischen Rest mit nicht mehr als 20 C-Atomen und nicht mehr als 9 Heteroatomen und

R₅ unabhängig von R₄ wie oben für R, definiert ist, mit der Ausnahme von Wasserstoff oder

b) R₄ und R₅ zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkylen- oder Alkenylenrest mit nicht mehr als 15 C-Atomen stehen, worin 1-3 C-Atome durch Sauerstoff Schwefel oder Stickstoff ersetzt werden können,

und die oben erwähnte Vorsilbe "Nieder" einen Rest bezeichnet, der bis zu 7 Kohlenstoffatome enthält, oder ein Salz hiervon.

2. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin

q für 1-5 steht,

R, steht für Halogen, Niederalkyl, Hydroxyl oder Niederalkanoyloxy, Niederalkoxy, das unsubstituiert oder durch Hydroxyl, Niederalkoxy oder Carboxyl substituiert ist, einen Rest der Formel $-O(CH_2-CH_2-O)_t-R_6$, worin t für 2-5 steht und R₆ für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, Carboxyl, Niederalkoxycarbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl oder Carbamoyl, N-Niederalkyl-carbamoyl, das im Niederalkylteil unsubstituiert oder durch Hydroxyl oder Amino substituiert ist, N,N-Diniederalkylcarbamoyl, Cyano, Nitro, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Aminosulfonyl oder Trifluormethyl, worin, wenn mehr als ein Rest R, im Molekül vorhanden ist, diese identisch oder unterschiedlich zueinander sein können,

R₂ für Wasserstoff Carbamoyl oder N-Niederalkylcarbamoyl steht,

m und n jeweils für 0 oder 1 stehen, worin m für 0 steht, falls n für 1 steht und m für 1 steht, falls n für 0 steht,

R₃ für Niederalkyl oder Phenyl steht, die unsubstituiert oder in jedem Fall durch Hydroxyl, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder N,N-Diniederalkylamino substituiert sind, und

a) R₄ steht für Wasserstoff, Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxyl, Phenoxy oder Niederalkoxy, einen Acylrest der Teilformel Z-C(=W)-, worin W für Sauerstoff Schwefel oder Imino steht und Z für Hydrocarbyl-R⁰, Hydrocarbyloxy-R⁰-O- oder eine Aminogruppe der Formel R₇(R₈)N- steht, worin R⁰ in jedem Fall für C₁-C₄ Alkyl, Hydroxy-C₂-C₁₄-Alkyl, Cyano-C₁-C₄ Alkyl, Carboxy-C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy-carbonyl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C⁷ Alkenyl oder Phenyl steht und R₇ und R₈ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff Niederalkyl, ω -Aminoniederalkyl, Niederalkylsulfonyl oder Phenyl stehen,

für einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, der substituiert ist durch Halogen, Amino, Niederalkylamino, ω -Aminoniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Benzoylamino, Hydroxylamino, Hydroxylimino, Niederalkoxyamino, Phenyloxyamino, Aminocyclohexylamino, Aminophenylamino, Carbamoylamino, (N-Niederalkylcarbamoyl)-amino, (N-[ω -Aminoniederalkyl]-carbamoyl)-amino, (N-Phenylcarbamoyl)-amino, Thio, Niederalkylthio, Thiocarbamoyl, Thioureido, N-Niederalkylthioureido, N-Phenylthioureido, Guanidino, N-Niederalkylguanidino, Carboxyl, Niederalkoxycarbonyl, Phenylloxycarbonyl, Benzoyloxycarbonyl, Hydroxylaminocarbonyl, Carbamoyl, Amidino, Cyano, Hydroxyl, Niederalkoxy, Phenyloxy, Aminocarbonyloxy, Oxo, Aminosulfonyl, Niederalkylsulfonylamino, Glycylamino, Alanylamin, Phenylalanylamin, Propylamin, Valylamin, Leucylamin, Isoleucylamin, Serylamino, Threonylamino, Cysteinylamin, Methionylamin, Tyrosylamin, Tryptophanylamin, Arginylamin, Histidylamin, Lysylamin, Glutamylamin, Glutaminylamin, Asparagylamin, Asparaginylamino oder Phenylglycylamin, für Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-Aminomethylbenzyl, (1-Hydroxycyclohex-1-yl)-methyl, (2-Amino-3,5,5-trimethylcyclopentyl)-methyl, 1-[N-(1-Carboxy-2-phenylethyl)-carbamoyl]-2-carbamoyl-1-yl, 1-Carbamoyl-1-phenylmethyl, 1-Carbamoyl-2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl-1-yl, 1-Carbamoyl-2-phenyleth-1-yl, 2-Amino-1,2-diphenyleth-1-yl, 2-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoyl-1-yl, 3-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoylprop-1-yl, 1-Adamantyl-2-aminoprop-1-yl, 1-Adamantyl-1-aminoprop-2-yl, für (2-Furyl)-methyl, (2-Tetrahydrofuryl)-methyl, 2-Pyrid-2-ylethyl, 2-Piperidinoethyl, 2-(Morpholin-4-yl)-ethyl, 2-(3-Indolyl)-ethyl, 2-(4-Imidazolyl)-ethyl, 1-Carbamoyl-2-(β -indolyl)-ethyl-1-yl, 1-Carbamoyl-2-imidazol-4-yleth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-indol-3-yleth-1-yl, 3-Aminomethyloxetan-3-ylmethyl, 1-(Acetoxymino)-1-(4-amino-2-oxa-1,3-diazol-5-yl)-methyl, 2-Aminocyclohex-1-yl, 3-Aminocyclohex-1-yl, 2-Aminomethyl-3,3,5-trimethylcyclopent-1-yl, 3-Aminoadamantan-1-yl, 2-Carbamoylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-yl, 2-Carbamoylcyclo-

hex-1-yl, 9-Aminospiro[4.4]non-1-yl, für 5-Amino-2-oxa-1,3-diazol-4-yl, 4-Aminotien-3-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[2,4-dichlorphenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[4-trifluorphenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 4-Amino-2-(4-carboxybutyl)-tetrahydrothiophen-3-yl, 3-Amino-2-(4-carboxybutyl)-tetrahydrothiophen-4-yl, [1,2,5]-Oxadiazolo[3,4-b](6-aminopyrazin-5-yl), 2,5'-Diacetyl-3-aminothieno[2,3-b]thiophen-4'-yl oder 3-Amino-2,5'-dipivaloylthieno[2,3-b]thiophen-4'-yl und

R₅ unabhängig von R₄ wie oben für R₄ definiert ist, mit der Ausnahme von Wasserstoff oder

b) R₄ und R₅ zusammen stehen für 1,2-Ethylen, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, 3-(3-Aminopropionyl)-3-azapentan-1,5-diyl, 1-Aminomethylbutan-1,4-diyl, 1-Hydroxymethylbutan-1,4-diyl, 3(2-Aminoethyl)pentan-1,5-diyl, 3-Azapentan-1,5-diyl oder 3-(2-Aminoethyl)-3-azapentan-1,5-diyl, und die oben erwähnte Vorsilbe "Nieder" einen Rest bezeichnet, der bis zu 7 Kohlenstoffatome enthält, oder ein Salz hiervon.

3. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, worin q für 1-3 steht, und R₄ für Wasserstoff steht, oder ein Salz hiervon.

4. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin q für 1 steht, R₁ für Chlor steht, das an der Position 3 ist, R₂ für Wasserstoff steht, m für 0 steht und n für 1 steht

R₃ für Ethyl steht und

a) R₄ für Wasserstoff steht und

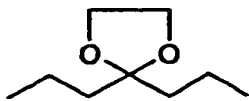
R₅ steht für Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxyl, Phenoxy oder Niederalkoxy, einen Acylrest der Teilformel Z-C(=W)-, worin W für Sauerstoff, Schwefel oder Imino steht und Z für Hydrocarbyl-R^o, Hydrocarbyloxy-R^o-O- oder eine Aminogruppe der Formel R₇(R₈)N- steht, worin R^o in jedem Fall für C₁-C₄ Alkyl, Hydroxy-C₁-C₁₄-Alkyl, Cyano-C₁-C₄ Alkyl, Carboxy-C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₁ Alkenyl oder Phenyl steht und R₇ und R₈ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Niederalkyl, ω-Aminoniederalkyl, Niederalkylsulfonyl oder Phenyl stehen,

für 2-Carbamoyl-1-carboxyeth-1-yl, 3-Amino-2-hydroxyprop-1-yl, 3-Aminoprop-1-yl, 3-Amino-2,2-dimethylprop-1-yl, 3-Amino-2-oxoprop-1-yl, 3-Amino-1-carboxyprop-1-yl, 3-Amino-3-carboxyprop-1-yl, 1,1-Dicarbamoylmethyl, 2-Carbamoyleth-1-yl, 3-Amino-1,3-dihydroxyliminoprop-1-yl, 2-Carbamoyl-1-hydroxyliminoeth-1-yl, 1-Hydroxylimino-2-thiocarbamoyleth-1-yl, 3-Amino-3-hydroxylimino-1-thioprop-1-yl, 3-Aminopent-1-yl, 1-Aminopent-3-yl, 1-Amidi-

no-1-carbamoylmethyl, 4-Amino-1,1,1,3,5,5,5-heptafluorpent-2-yl, 3-Amino-1,3-dicarboxyprop-1-yl, 2-Carbamoyl-1-ethoxycarbonyleth-1-yl, 2-Amino-1,2-dithioeth-1-yl, 2-Amino-1,2-dioxoeth-1-yl, 2-Amino-2-methylprop-1-yl, 1-Amino-2-methylprop-2-yl, 2-Aminoprop-1-yl, 1-Aminoprop-2-yl, 2-Aminoeth-1-yl, 2-Amino-2-carboxyeth-1-yl, 2-Amino-1-carboxyeth-1-yl, Carbamoylmethyl, 1-Carbamoyl-3-methylbut-1-yl, 2-Amino-1,2-dicarboxyeth-1-yl, 1-Carbamoyl-3-methylthioprop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-methylprop-1-yl, 1-Carbamoyleth-1-yl, 1-Carbamoyl-1-cyanomethyl, 1-Carbamoyl-3-carboxy-3-fluorprop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-carboxyeth-1-yl, 2-Amino-4-carboxybut-1-yl, 1-Amino-4-carboxybut-2-yl, 1-Carbamoyl-4-guanidinobut-1-yl, 1-Carbamoyl-5-aminopent-1-yl, 1-Carbamoyl-2-hydroxyprop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-methylbut-1-yl, 1-Carbamoyl-2-hydroxyeth-1-yl, 1,3-Dicarbamoylprop-1-yl, 2-Aminobut-1-yl, 1-Aminobut-2-yl, 1-Carbamoylpent-1-yl, 1-Carbamoylbut-1-yl, Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-Aminomethylbenzyl, (1-Hydroxycyclohex-1-yl)-methyl, (2-Amino-3,5,5-trimethylcyclopentyl)-methyl, 1-[N-(1-Carboxy-2-phenylethyl)-carbamoyl]-2-carbamoyleth-1-yl, 1-Carbamoyl-1-phenylmethyl, 1-Carbamoyl-2-(4-hydroxyphenyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-phenyleth-1-yl, 2-Amino-1,2-diphenyleth-1-yl, 2-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoyleth-1-yl, 3-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoylprop-1-yl, 1-Adamantyl-2-aminoprop-1-yl, 1-Adamantyl-1-aminoprop-2-yl, für (2-Furyl)-methyl, (2-Tetrahydrofuryl)-methyl, 2-Pyrid-2-ylethyl, 2-Piperidinoethyl, 2-(Morpholin-4-yl)-ethyl, 2-(3-Indolyl)-ethyl, 2-(4-Imidazolyl)-ethyl, 1-Carbamoyl-2-(β-indolyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-imidazol-4-yleth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-indol-3-yleth-1-yl, 3-Aminomethyloxetan-3-ylmethyl, 1-(Acetoxylimino)-1-(4-amino-2-oxa-1,3-diazol-5-yl)-methyl, 2-Aminocyclohex-1-yl, 3-Aminocyclohex-1-yl, 2-Aminomethyl-3,3,5-trimethylcyclopent-1-yl, 3-Aminoadamantan-1-yl, 2-Carbamoylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-yl, 2-Carbamoylcyclohex-1-yl, 9-Aminospiro[4.4]non-1-yl, für 5-Amino-2-oxa-1,3-diazol-4-yl, 4-Aminotien-3-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[2,4-dichlorphenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[trifluorphenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 4-Amino-2-(4-carboxybutyl)-tetrahydrothiophen-3-yl, 3-Amino-2-(4-carboxybutyl)-tetrahydrothiophen-4-yl, [1,2,5]-Oxadiazolo[3,4-b](6-aminopyrazin-5-yl), 2,5'-Diacetyl-3-aminothieno[2,3-b]thiophen-4'-yl oder 3-Amino-2,5'-dipivaloylthieno[2,3-b]thiophen-4'-yl oder

b) R₄ und R₅ zusammen stehen für 1,2-Ethylen, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, 3-(3-Aminopropionyl)-3-azapentan-1,5-diyl, 1-Aminomethylbutan-1,4-diyl, 1-Hydroxymethylbutan-1,4-diyl, 3(2-Aminoethyl)pentan-1,5-diyl, 3-Azapentan-1,5-diyl oder 3-(2-Aminoethyl)-3-azapentan-1,5-diyl, oder ein Salz hiervon.

5. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin
 q für 1-3 steht,
 R₁ steht für Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy, Cyano, Nitro, Amino, Trifluoracetyl-amino oder Benzoyloxycarbonylamino, Benzoylamino, das unsubstituiert oder im Phenylrest durch Chor substituiert ist, N-Niederalkylcarbamoyl, das unsubstituiert oder im Alkylrest durch Hydroxyl substituiert ist, oder Trifluormethyl, worin, wenn mehr als ein Rest R, im Molekül vorhanden ist, diese identisch oder unterschiedlich zueinander sein können,
 R₂ für Wasserstoff steht,
 m und n jeweils für 0 oder 1 stehen, worin m für 0 steht, falls n m 1 steht und m für 1 steht, falls für n für 0 steht,
 R₃ für Niederalkyl steht, das unsubstituiert oder durch Hydroxyl substituiert ist, und
 a) R₄ steht für Wasserstoff, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl, und
 R₅ steht für Cyclohexyl, Niederalkylcyclohexyl, Hydroxycyclohexyl, Aminocyclohexyl, Aminophenyl, Hydroxymethylcyclopentyl, Adamantyl oder Amino oder Niederalkyl, das substituiert ist durch Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino, ω-Aminoniederalkylamino, Hydroxyl, Niederalkoxy, Phenyl, Aminophenyl, Aminomethylphenyl, 2-Furyl, 2-Tetrahydrofuryl, 2-Pyridyl, Piperidino, Morpholin-4-yl, 3-Indolyl, Mercapto, 1-Hydroxycyclohex-1-yl, Cyano, Carbamoyl oder durch 4-Imidazolyl, oder
 b) R₄ und R₅ zusammen für einen Alkyl- oder Alkenylrest mit nicht mehr als 10 C-Atomen im Alkyl- oder Alkenylrest stehen, der unsubstituiert ist oder substituiert ist durch Cyano, Hydroxyl, Cyclohexylaminocarbonyl, Tolyllaminocarbonyl, 1-Hydroxy-1-(methoxyphenylamino)-methyl, Niederalkylaminocarbonyl, Niederalkylaminothiocarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylamino oder Amino, und worin 1 C-Atom durch Stickstoff ersetzt sein kann,
 oder für einen Rest der folgenden Formel



worin die zwei terminalen Bindungen der Alkylkette freie Valenzen sind,
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.

6. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin
 q für 1-3 steht,
 R, für Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy, N-Niederalkylcarbamoyl, das im Niederalkylteil durch Hydroxyl substituiert ist, oder Trifluormethyl steht, worin, wenn mehr als ein Rest R₁ im Molekül vorhanden ist, diese identisch oder unterschiedlich zueinander sein können,
 R₂ für Wasserstoff steht,
 m und n jeweils für 0 oder 1 stehen, worin m für 0

steht, falls n für 1 steht und m für 1 steht, falls für n für 0 steht,
 R₃ für Niederalkyl steht, das unsubstituiert oder durch Hydroxyl substituiert ist, und
 a) R₄ für Wasserstoff oder Hydroxyniederalkyl steht, und
 R₅ steht für 2-Aminocyclohexyl oder Niederalkyl, das substituiert ist durch Amino, Niederalkylamino, ω-Aminoniederalkylamino, Hydroxyl, Niederalkoxy, Phenyl, 3-Aminomethylphenyl, 2-Furyl, 2-Tetrahydrofuryl, 2-Pyridyl, Piperidino, Morpholin-4-yl, 3-Indolyl, Mercapto; 1-Hydroxycyclohex-1-yl oder durch 4-Imidazolyl, oder
 b) R₄ und R₅ zusammen für einen Alkylrest mit nicht mehr als 10 C-Atomen stehen, der unsubstituiert ist oder durch Hydroxyl oder Amino substituiert ist, und worin 1 C-Atom durch Stickstoff ersetzt sein kann, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.

7. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, ausgewählt aus
 6-(4-Benzyloxycarbonylamino-phenylamino)-9-ethyl-2-(2-hydroxyethylamino)-9H-purin,
 6-(4-Fluorphenylamino)-9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin,
 9-Ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-6-(4-trifluormethylphenylamino)-9H-purin,
 2-(trans-4-Aminocyclohexylamino)-9-ethyl-6-(4-trifluormethylphenylamino)-9H-purin,
 6-(3-Fluorphenylamino)-9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin,
 6-(3-Cyanophenylamino)-9-ethyl-2-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-9H-purin,
 2-(cis-3-Aminocyclohexylamino)-6-(3-chlorphenylamino)-9-ethyl-9H-purin, und
 6-(4-Fluorphenylamino)-2-(2-hydroxyethylamino)-9-isopropyl-9H-purin,
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer solchen Verbindung.

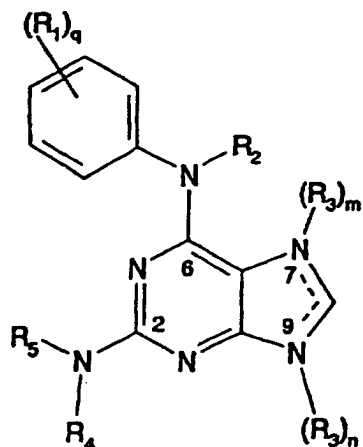
8. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1-7 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer solchen Verbindung zur Verwendung in einem Verfahren bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1-7 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer solchen Verbindung zusammen mit einem pharmazeutischen Träger enthält.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Tumoren bei Warmblütern einschließlich dem Menschen, die eine gegen Tumoren wirksame Dosis einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1-7 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer solchen Verbindung zusammen mit einem pharmazeutischen Träger enthält.

11. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1-7 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes einer solchen Verbindung zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verwendung bei der Chemotherapie von Tumoren.

12. Verfahren zur Herstellung eines 2-Amino-6-anilinopurinderivats der Formel I



(I)

worin q für 1-5 steht,

R_1 steht für Halogen, Niederalkyl, Hydroxyl oder Niederalkanoyloxy, Niederalkoxy, das unsubstituiert oder durch Hydroxyl, Niederalkoxy oder Carboxyl substituiert ist, einen Rest der Formel $-O(CH_2-CH_2-O)_t-R_6$, worin t für 2-5 steht und R_5 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, Carboxyl, Niederalkoxycarbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl oder Carbamoyl, N-Niederalkyl-carbamoyl, das im Niederalkylteil unsubstituiert oder durch Hydroxyl oder Amino substituiert ist, N,N-Diniederalkylcarbamoyl, Cyano, Nitro, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Aminosulfonyl oder Trifluormethyl, worin, wenn mehr als ein Rest R_1 im Molekül vorhanden ist, diese identisch oder unterschiedlich zueinander sein können,

R_2 für Wasserstoff, Carbamoyl oder N-Niederalkyl-carbamoyl steht,

m und n jeweils für 0 oder 1 stehen, worin m für 0 steht, falls n für 1 steht und m für 1 steht, falls für n für 0 steht,

R_3 für Niederalkyl oder Phenyl steht, die unsubstituiert oder in jedem Fall durch Hydroxyl, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder N,N-Diniederalkylamino substituiert sind, und

a) R_4 steht für Wasserstoff Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxyl, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 2-30 C-Atomen, einen substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, einen carbocyclischen Rest mit nicht mehr als 29 C-Atomen oder einen heterocyclischen Rest mit nicht mehr als 20 C-Atomen und nicht mehr als 9 Heteroatomen

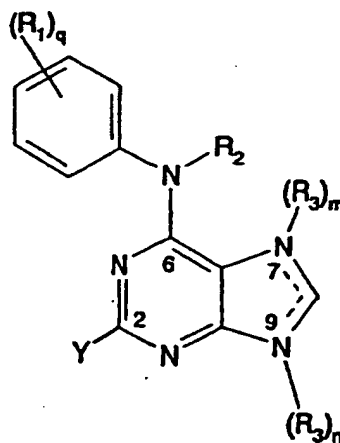
R_5 steht für Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxyl, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 2-30

C-Atomen, einen substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 29 C-Atomen, einen carbocyclischen Rest mit nicht mehr als 29 C-Atomen oder einen heterocyclischen Rest mit nicht mehr als 20 C-Atomen und nicht mehr als 9 Heteroatomen, oder

b) R_4 und R_5 zusammen für einen substituierten oder unsubstituierten Alkylen- oder Alkenylenrest mit nicht mehr als 15 C-Atomen stehen, worin 1-3 C-Atome durch Sauerstoff Schwefel oder Stickstoff ersetzt werden können, und die oben erwähnte Vorsilbe "Nieder" einen Rest bezeichnet, der bis zu 7 Kohlenstoffatome enthält, oder ein Salz hiervon.

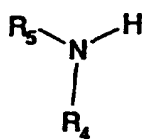
gekennzeichnet durch

a) Umsetzung einer Verbindung der Formel II



(II)

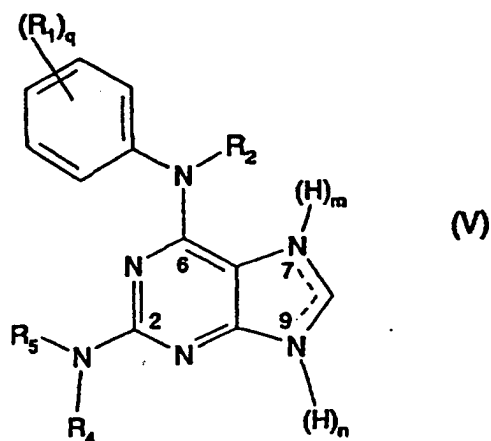
worin Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht und die anderen Substituenten und Symbole wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert sind, hierin vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden, mit einem Amin der Formel III



(III)

worin die Substituenten und Symbole wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert sind, hierin vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden, oder gemäß dem Prinzip der latenten Funktionalität in einer Form vorliegen, die in die funktionellen Gruppen umgewandelt werden können, und Abspaltung der vorhandenen Schutzgruppen und erforderlichenfalls Umwandlung der funktionellen Gruppen in die schließliche Form gemäß Formel I, oder

b) Umsetzung einer Verbindung der Formel V

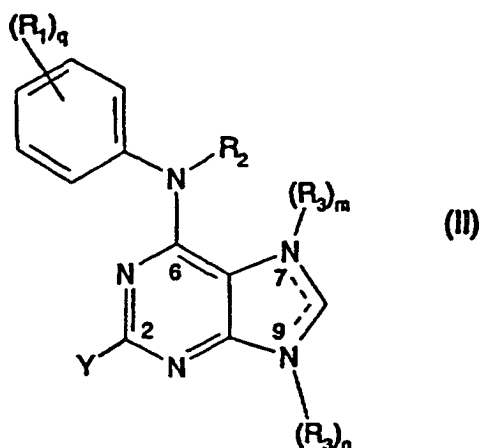


worin die Substituenten und Symbole wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert sind, hierin vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden, mit einer Verbindung der Formel VI R_3-Y

(VI)

worin Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht, und R_3 wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert ist, freie funktionelle Gruppen, die in R_3 vorhanden sind, erforderlichenfalls durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden, und Abspaltung der vorhandenen Schutzgruppen, und nach Ausführung des Verfahrens a) oder b) erforderlichenfalls zur Herstellung eines Salzes, Umwandlung einer entstehenden freien Verbindung der Formel I in ein Salz oder erforderlichenfalls zur Herstellung einer freien Verbindung, Umwandlung eines entstehenden Salzes einer Verbindung der Formel I in die freie Verbindung.

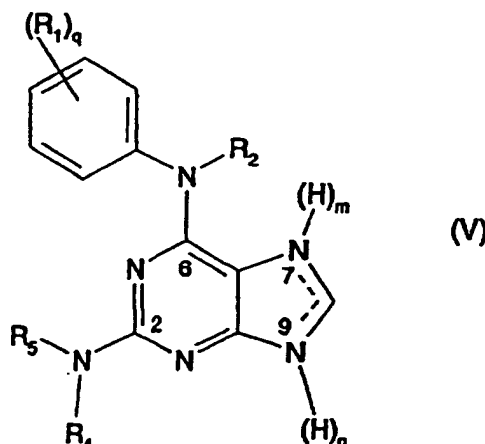
13. Verbindung der Formel II



worin Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht und die anderen Substituenten und Symbole wie in Anspruch 1 für die Verbindungen der Formel I definiert sind, wobei es möglich ist, daß hierin vorhandene freie funktionelle Gruppen durch leicht entfernbare

Schutzgruppen geschützt werden, oder ein Salz hiervon.

14. Verbindung der Formel V



worin die Substituenten und Symbole wie in Anspruch 1 für die Verbindungen der Formel I definiert sind, wobei es möglich ist, daß hierin vorhandene freie funktionelle Gruppen durch leicht entfernbare Schutzgruppen geschützt werden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen