



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 102 39 042 A1** 2004.03.04

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **102 39 042.8**

(22) Anmeldetag: **21.08.2002**

(43) Offenlegungstag: **04.03.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 239/46**

**C07D 401/12, C07D 403/12, C07D 405/12,
C07D 471/04, C07D 239/48, A61K 31/519**

(71) Anmelder:

Schering AG, 13353 Berlin, DE

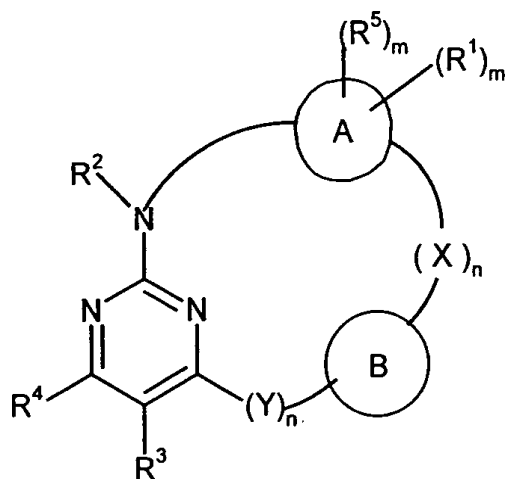
(72) Erfinder:

**Lücking, Ulrich, 10115 Berlin, DE; Siemeister,
Gerhard, 13503 Berlin, DE; Schäfer, Martina, 13187
Berlin, DE; Briem, Hans, 28279 Bremen, DE**

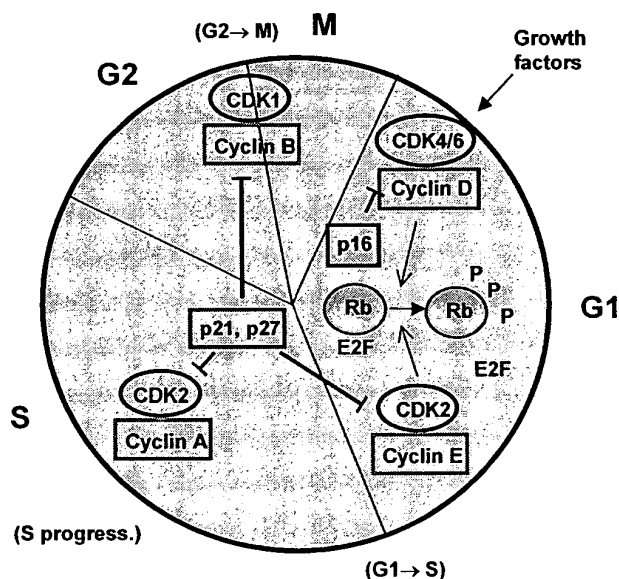
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Makrozyclische Pyrimidine, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel**

(57) Zusammenfassung: Es werden makrozyclische Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel I



in der R¹ bis R⁵, X, Y, A, B, m und n die in der Beschreibung enthaltenen Bedeutungen haben, als Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinase, deren Verfahren zur Herstellung sowie deren Verwendung als Medikament zur Behandlung verschiedener Erkrankungen beschrieben.



Beschreibung

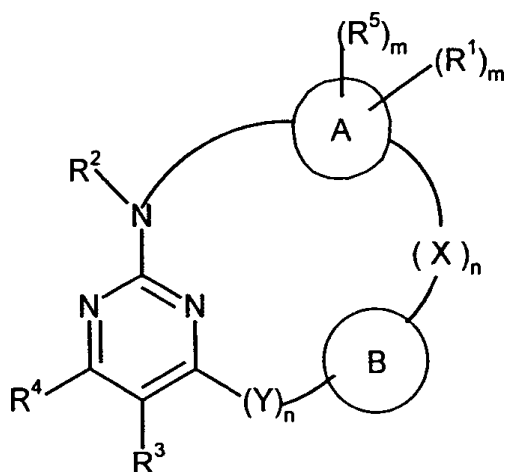
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft makrozyclische Pyrimidinderivate, deren Verfahren zur Herstellung sowie deren Verwendung als Medikament zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.

[0002] Die CDKs (cyclin-dependent kinase) ist eine Enzymfamilie, die eine wichtige Rolle bei der Regulation des Zellzyklus spielt und somit ein besonders interessantes Ziel für die Entwicklung kleiner inhibitorischer Moleküle ist. Selektive Inhibitoren der CDKs können zur Behandlung von Krebs oder anderen Erkrankungen, die Störungen der Zellproliferation zur Ursache haben, verwendet werden.

[0003] Pyrimidine und Analoga sind bereits als Wirkstoffe beschrieben wie beispielsweise die 2-Anilino-Pyrimidine als Fungizide (DE 4029650) oder substituierte Pyrimidinderivate zur Behandlung von neurologischen oder neurodegenerativen Erkrankungen (WO 99/19305). Als CDK-Inhibitoren werden unterschiedlichste Pyrimidinderivate beschrieben, beispielsweise Bis(anilino)pyrimidinderivate (WO 00/12486), 2-Amino-4-substituierte Pyrimidine (WO 01/14375), Purine (WO 99/02162), 5-Cyano-Pyrimidine (WO 02/04429), Anilinopyrimidine (WO 00/12486) und 2-Hydroxy-3-N,N-dimethylaminopropoxy-Pyrimidine (WO 00/39101).

[0004] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es Verbindungen bereitzustellen, die bessere Eigenschaften als die bereits bekannten Inhibitoren haben. Die hier beschriebenen Substanzen sind besser wirksam, da sie bereits im nanomolaren Bereich inhibieren und so von anderen bereits bekannten CDK-Inhibitoren wie z.B. Olomoucine und Roscovitine zu unterscheiden sind.

[0005] Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I),

in der

A für C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl steht,

B für eine Bindung oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹, -NR⁸COR⁹, -NR⁸CSR⁹, -NR⁸SOR⁹, -NR⁸SO₂R⁹, -NR⁸CONR⁹R¹⁰, -NR⁸COOR⁹, -NR⁸C(NH)NR⁹R¹⁰, -NR⁸CSNR⁹R¹⁰, -NR⁸SONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -COR⁸, -CSR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂NR⁸R⁹, -SO₃R⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁸R⁹, -CSNR⁸R⁹, -SR⁸ oder -CR⁸(OH)-R⁹ substituiertes C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl, C₂-C₁₂-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Heterocycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl steht,

X und Y jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe =NR¹¹, -NR¹¹O-, -ONR¹¹-, =CR⁶R⁷, =C=O, =C=S, =SO, =SO₂, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)O-, -OS(O)-, -S(O)₂O-, -OS(O)₂-, -CONR⁸-, -NR⁸CO-, -OCONR⁸-, -NR⁸C(O)O-, -CSNR⁸-, -NR⁸CS-, -OCSNR⁸-, -NR⁸CSO-, -SONR⁸-, -NR⁸SO-, -SO₂NR⁸-, -NR⁸SO₂-, -NR⁸CONR⁹-, -NR⁸CSNR⁹-, -NR⁸SONR⁹-, -NR⁸SO₂NR⁹-, -NR⁸C(O)NR⁹- oder -NR⁸C(S)NR⁹- stehen,

R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl oder für die Gruppe -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂, -NR⁸R⁹, -NR⁸COR⁹, -NR⁸CSR⁹, -NR⁸SOR⁹, -NR⁸SO₂R⁹, -NR⁸CONR⁹R¹⁰, -NR⁸COOR⁹, -NR⁸C(NH)NR⁹R¹⁰, -NR⁸CSNR⁹R¹⁰, -NR⁸SONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -COR⁸, -CSR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂NR⁸R⁹, -SO₃R⁸, -CO₂H, -CO₂R⁸,

-CONR⁸R⁹, -CSNR⁸R⁹, -SR⁸ oder -CR⁸(OH)-R⁹ stehen, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Phenyl oder mit der Gruppe -NR³R⁴ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl stehen und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl und -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

R² für Wasserstoff oder C₁-C₁₀-Alkyl steht,

R³ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₁₀-Alkyl, Halo-C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, -NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder für die Gruppe -NR⁸R⁹ steht,

oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, -NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl steht und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl und -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

R⁴ für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl steht,

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₁₂-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, -NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl stehen und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl und -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

m für 0 bis 8 steht und

n und p für 0 bis 6 steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salzen, die bekannten Nachteile überwinden.

[0006] Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und Decyl, zu verstehen.

[0007] Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, sek. Butoxy, Pentyloxy, Isopentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy, Nonyloxy, Decyloxy, Undecyloxy oder Dodecyloxy zu verstehen.

[0008] Unter Alkylthio ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthiorest, wie beispielsweise Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, sek. Butylthio, tert.-Butylthio, Pentylthio, Isopentylthio oder Hexylthio zu verstehen.

[0009] Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkylringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl, aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe wie zum Beispiel Adamantanyl zu verstehen.

[0010] Heterocycloalkyl steht für einen 3–12 Kohlenstoffatome umfassenden Alkylring, der anstelle des Koh-

- lenstoffes ein oder mehrere, gleich oder verschiedene Heteroatome, wie z. B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält.
- [0011] Als Heterocycloalkyle seien z. B. genannt: Oxiranyl, Oxethanyl, Aziridinyl, Azetidiny, Tetrahydrofuran, Pyrrolidinyl, Dioxolanyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Dioxanyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Dithianyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Trithianyl, Chinuclidinyl etc.
- [0012] Unter den Ringsystemen, bei denen gegebenenfalls ein- oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, sind zum Beispiel Cycloalkenyle wie Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.
- [0013] Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.
- [0014] Die Alkenyl- und Alkiny-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt, wobei beispielsweise folgenden Reste gemeint sind: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methylprop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-2-in-1-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.
- [0015] Der Arylrest hat jeweils 6 – 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl.
- [0016] Der Heteroarylrest umfaßt jeweils 3 – 18 Ringatome und kann anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel im Ring enthalten, und kann mono-, bi- oder tricyclisch sein, und kann zusätzlich jeweils benzokondensiert sein.
- [0017] Beispielsweise seien genannt:
Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzi-
midazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, etc.; oder Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Chinolyl, Isochinolyl, etc.; oder Azocinyl, Indoliziny, Purinyl, etc. und Benzoderivate davon; oder Cinnoliny, Phthalazinyl, Chinazoliny, Chinoxaliny, Naphthyridiny, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridiny, Phenazinyl, Phenothiaziny, Phenoxaziny, Xanthenyl, Oxepiny, etc.
- [0018] Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet, wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.
- [0019] Ist eine basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.
- [0020] Besonders wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
A für C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl steht,
B für eine Bindung oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkiny, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl(CH₂)_p R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹, -NR⁸COR⁹, -NR⁸CSR⁹, -NR⁸SOR⁹, -NR⁸SO₂R⁹, -NR⁸CONR⁹R¹⁰, -NR⁸COOR⁹, -NR⁸C(NH)NR⁹R¹⁰, -NR⁸CSNR⁹R¹⁰, -NR⁸SONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -COR⁸, -CSR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂NR⁸R⁹, -SO₃R⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁸R⁹, -CSNR⁸R⁹, -SR⁸ oder -CR⁸(OH)-R⁹ substituiertes C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl, C₂-C₁₂-Alkiny, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Heterocycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl steht,
X und Y jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff oder für die Gruppe =NR¹¹, -NR⁸CO-, -CONR⁸-, -SO₂NR⁸- oder -NR⁸SO₂- stehen,
R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe -SO₂NR⁸R⁹ stehen,
R² für Wasserstoff oder C₁-C₁₀-Alkyl steht,
R³ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₁₀-Alkyl, Halo-C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkiny, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, -NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder für die Gruppe -NR⁸R⁹ steht,
oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, -NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkiny, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkiny, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl steht und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl und -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder

-OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

R⁴ für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl steht,

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₁₂-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, -NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl stehen und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl und -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

m für 0 bis 8 steht und

n und p für 0 bis 6 steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salzen, die bekannten Nachteile überwinden.

[0021] Insbesondere wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der

A für Phenyl oder Thiophenyl steht,

B für eine Bindung oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹ substituiertes C₁-C₁₂-Alkyl steht,

X und Y jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff oder für die Gruppe =NR¹¹, -NR⁸CO-, -CONR⁸-, -SO₂NR⁸- oder -NR⁸SO₂- stehen,

R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe -SO₂NR⁸R⁹ stehen,

R² für Wasserstoff oder C₁-C₁₀-Alkyl steht,

R³ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₁₀-Alkyl oder für die Gruppe -CONR⁸R⁹ steht,

R⁴ für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl steht,

R⁸, R⁹, und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen,

m für 0 bis 8 steht und

n für 0 bis 6 steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

[0022] Ausgewählt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (1), in der

A für Phenyl oder Thiophenyl steht,

B für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiertes C₁-C₁₂-Alkyl steht,

X und Y jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff oder für die Gruppe =NR¹¹, -NR⁸CO-, -CONR⁸-, -SO₂NR⁸- oder -NR⁸SO₂- stehen,

R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe -SO₂NR⁸R⁹ stehen,

R² für Wasserstoff steht,

R³ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₁₀-Alkyl oder für die Gruppe -CONR⁸R⁹ steht,

R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁸ und R¹¹ für Wasserstoff stehen,

R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht,

m für 0 bis 8 steht und

n für 0 bis 6 steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

[0023] Soweit die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I nicht beschrieben ist, erfolgt diese analog bekannter Methoden.

[0024] Die Strukturaufklärung der macrocyclischen Riechstoffe Muskon und Zibeton durch Ruzicka ((a) Ruzicka, L. Helv. Chim. Acta 1926, 9, 715. (b) Ruzicka, L. Helv. Chim. Acta 1926, 9, 249) im Jahre 1926 markiert den Beginn der Chemie der Macrocyclen.

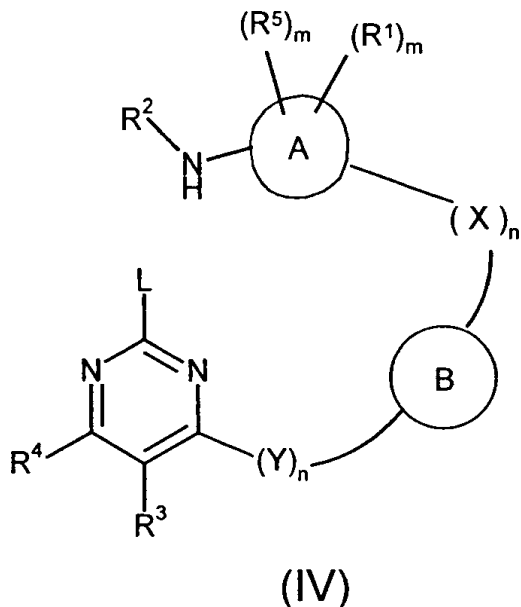
[0025] Im allgemeinen werden mittlere (8 – 11-gliedrige) und große (≥ 12-gliedrige) Ringe als Macrocyclen bezeichnet. Die etablierten Verfahren zur Synthese von Macrocyclen beruhen zum Teil auf Ringenverweiterungsreaktionen (Hesse, M. Ring Enlargement in Organic Chemistry, VCH, Weinheim, 1991), seltener auf Ringkontraktionen (Hayashi, T. J. Org. Chem. 1984, 49, 2326).

[0026] Die am häufigsten angewandte Methode ist die Cyclisierung von bifunktionellen acyclischen Vorläu-

fern (Reviews zur Synthese von Macrocyclen: (a) Roxburgh, C.J. Tetrahedron 1995, 51, 9767. (b) Meng, Q. Top. Curr. Chem. 1991, 161, 107. (c) Paterson, I. Tetrahedron 1985, 41, 3569. (d) Masamune, S. Angew. Chem. 1977, 89, 602. (e) Nicolaou, K.C. Tetrahedron 1977, 33, 683. (f) Ruggli, P. Liebigs Ann. Chem. 1912, 92).

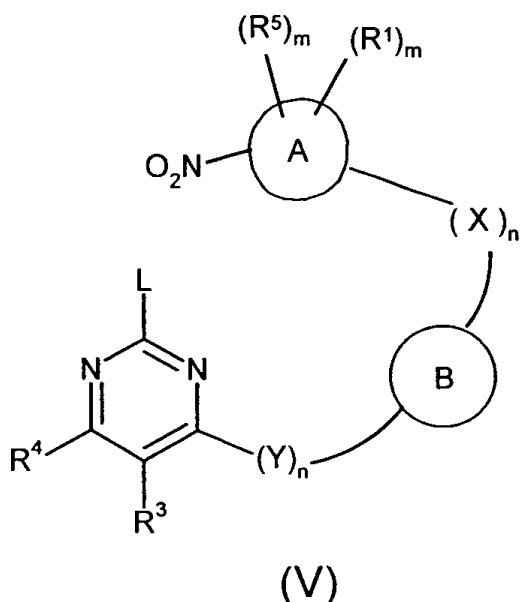
[0027] Schnell und mit sehr guten Ausbeuten kann die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I durch den Ringschluß über die 2-Position des Pyrimidins acyclischer Vorläufer der Formeln (IV) oder (V) erfolgen, indem man

a) Verbindungen der allgemeinen Formel IV



in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X , Y , A , B , m und n die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und L für eine Abgangsgruppe steht, mit einer geeigneten Säure zu Verbindungen der allgemeinen Formel I cyclisiert, oder

b) den acyclischen Vorläufer der allgemeinen Formel (V)



in der in der R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , X , Y , A , B , m und n die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und L für eine Abgangsgruppe steht, in einem geeigneten Lösungsmittel und einem geeigneten Reduktionsmittel bei 0 °C bis Reflux zunächst zum Amin reduziert und anschließend das intermediär gebildete Amin zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I cyclisiert.

[0028] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0029] Geeignete Lösungsmittel sind zum Beispiel einfachen Ketone wie Aceton, Alkohole wie z.B. Ethanol

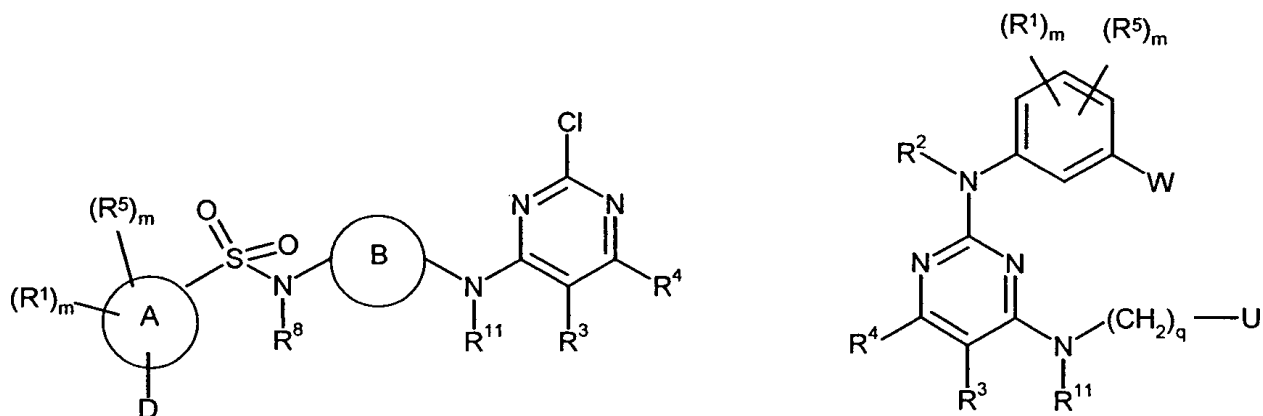
oder Butanol, Ester wie zum Beispiel Essigester, aromatische Lösungsmittel wie zum Beispiel Toluol oder Benzol sowie polar aprotischen Lösungsmittel wie Acetonitril, DMSO, DMF oder N-Methylpyrrolidine oder Gemischen dieser Lösungsmittel, auch unter Zusatz von Wasser.

[0030] Geeignete Reduktionsmittel sind zum Beispiel Ti(III)Cl oder Sn(II)Cl.

[0031] Unter Abgangsgruppen in der Bedeutung von L sind zum Beispiel eine Halogeno- oder Sulphonyloxy-Gruppe, wie Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methansulphonyloxy, Toluol-4-sulphonyloxy, Trifluormethylsulphonyloxy, etc. zu verstehen.

[0032] Für die Cyclisierung zur Anwendung kommende Säuren sind zum Beispiel geeigneten Lewis Säuren, wie anorganische Säuren wie Hydrogenchlorid, Hydrogenbromid, Schwefelsäure, organische Säuren wie Essigsäure, Ameisensäure, BBr₃, Metallsalze wie Ti(III)Cl, Sn(II)Cl, Ln(III)Otf, etc.

[0033] Die für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I vorzugsweise verwendeten Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln II und III

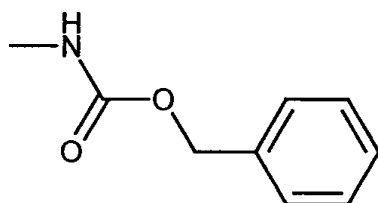


(II)

und

(III),

in denen R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, R¹¹, A, B und m die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und D für -NH₂ oder -NO₂, q für 1 bis 12, U für die Gruppe -OH oder



(= -NHZ)

und W für die Gruppe -OH oder -COOH steht, sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0034] Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren im wesentlichen Zyklin-abhängige Kinasen, worauf auch deren Wirkung zum Beispiel gegen Krebs, wie solide Tumoren und Leukämie, Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis, Alopezie, und Multiple Sklerose, Chemotherapeutika-induzierte Alopezie und Mukositis, kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, infektiöse Erkrankungen, wie z. B. durch unizelluläre Parasiten, wie Trypanosoma, Toxoplasma oder Plasmodium, oder durch Pilze hervorgerufen, nephrologische Erkrankungen, wie z. B. Glomerulonephritis, chronische neurodegenerative Erkrankungen, wie Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, akute neurodegenerative Erkrankungen, wie Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, vitale Infektionen, wie z. B. Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C, und HIV Erkrankungen basiert.

[0035] Der eukaryote Zellteilungszyklus stellt die Duplikation des Genoms und seine Verteilung auf die Tochterzellen sicher, indem er eine koordinierte und regulierte Abfolge von Ereignissen durchläuft. Der Zellzyklus wird in vier aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt: die G1 Phase repräsentiert die Zeit vor der DNA-Replikation, in der die Zelle wächst und für externe Stimuli empfänglich ist. In der S Phase repliziert die Zelle ihre DNA, und in der G2 Phase bereitet sie sich auf den Eintritt in die Mitose vor. In der Mitose (M Phase) wird die replizierte DNA getrennt und die Zellteilung vollzogen.

[0036] Die Zyklin-abhängigen Kinasen (CDKs), eine Familie von Serin/Threonin-Kinasen, deren Mitglieder die Bindung eines Zyklins (Cyc) als regulatorische Untereinheit zu ihrer Aktivierung benötigen, treiben die Zelle durch den Zellzyklus. Unterschiedliche CDK/Cyc Paare sind in den verschiedenen Phasen des Zellzyklus aktiv. Für die grundlegende Funktion des Zellzyklus bedeutende CDK/Cyc Paare sind beispielsweise CDK4(6)/CycD, CDK2/CycE, CDK2/CycA, CDK1/CycA und CDK1/CycB. Einige Mitglieder der CDK-Enzymfamilie haben eine regulatorische Funktion indem sie die Aktivität der vorgenannten Zellzyklus-CDKs beeinflussen, während anderen Mitgliedern der CDK-Enzymfamilie noch keine bestimmte Funktion zugeordnet werden konnte. Eine von diesen, CDKS, zeichnet sich dadurch aus, daß sie eine atypische, von den Zyklinen abweichende, regulatorische Untereinheit besitzt (p35), und ihre Aktivität im Gehirn am höchsten ist.

[0037] Der Eintritt in den Zellzyklus und das Durchlaufen des "Restriction Points", der die Unabhängigkeit einer Zelle von weiteren Wachstumssignalen für den Abschluß der begonnenen Zellteilung markiert, werden durch die Aktivität der CDK4(6)/CycD und CDK2/CycE Komplexe kontrolliert. Das wesentliche Substrat dieser CDK-Komplexe ist das Retinoblastoma-Protein (Rb), das Produkt des Retinoblastoma Tumorsuppressor Gens. Rb ist ein transkriptionelles Ko-Repressor Protein. Neben anderen noch weitgehend unverstandenen Mechanismen, bindet und inaktiviert Rb Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ, und bildet transkriptionelle Repressorkomplexe mit Histon-Deacetylasen (HDAC) (Zhang H.S. et al. (2000). Exit from G1 and S phase of the cell cycle is regulated by repressor complexes containing HDAC-Rb/HP1/SNF and Rb-hSWI/SNF. Cell 101, 79-89). Durch die Phosphorylierung des Rb durch CDKs werden gebundene E2F Transkriptionsfaktoren freigesetzt und führen zu transkriptioneller Aktivierung von Genen, deren Produkte für die DNA Synthese und die Progression durch die S-Phase benötigt werden. Zusätzlich bewirkt die Rb-Phosphorylierung die Auflösung der Rb-HDAC Komplexe, wodurch weitere Gene aktiviert werden. Die Phosphorylierung von Rb durch CDK's ist mit dem Überschreiten des "Restriction Points" gleichzusetzen. Für die Progression durch die S-Phase und deren Abschluß ist die Aktivität der CDK2/CycE und CDK2/CycA Komplexe notwendig, z. B. wird die Aktivität der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ mittels Phosphorylierung durch CDK2/CycA abgeschaltet sobald die Zellen in die S-Phase eingetreten sind. Nach vollständiger Replikation der DNA steuert die CDK1 im Komplex mit CycA oder CycB den Eintritt und das Durchlaufen der Phasen G2 und M (**Abb. 1**).

[0038] Entsprechend der außerordentlichen Bedeutung des Zellteilungszyklus ist das Durchlaufen des Zyklus streng reguliert und kontrolliert. Die Enzyme, die für die Progression durch den Zyklus notwendig sind, müssen zu dem richtigen Zeitpunkt aktiviert werden, und auch wieder abgeschaltet werden sobald die entsprechende Phase durchlaufen ist. Entsprechende Kontrollpunkte ("Checkpoints") arretieren die Progression durch den Zellzyklus falls DNA-Schäden detektiert werden, oder die DNA-Replikation, oder der Aufbau des Spindelapparates noch nicht beendet ist.

[0039] Die Aktivität der CDKs wird durch verschiedene Mechanismen, wie Synthese und Degradation der Zykline, Komplexierung der CDKs mit den entsprechenden Zyklinen, Phosphorylierung und Dephosphorylierung regulatorischer Threonin- und Tyrosin-Reste, und die Bindung natürlicher inhibitorischer Proteine, direkt kontrolliert. Während die Proteinmenge der CDKs in einer proliferierenden Zelle relativ konstant ist, oszilliert die Menge der einzelnen Zykline mit dem Durchlaufen des Zyklus. So wird zum Beispiel die Expression von CycD während der frühen G1 Phase durch Wachstumsfaktoren stimuliert, und die Expression von CycE wird nach Überschreiten des "Restriction Points" durch die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ induziert. Die Zykline selbst werden durch Ubiquitin-vermittelte Proteolyse abgebaut. Aktivierende und inaktivierende Phosphorylierungen regulieren die Aktivität der CDKs, zum Beispiel phosphorylieren CDK-aktivierende Kinasen (CAKs) Thr160/161 der CDK1, wohingegen die Familie der Wee1/Myt1 Kinasen CDK1 durch Phosphorylierung von Thr14 und Tyr15 inaktivieren. Diese inaktivierenden Phosphorylierungen können durch cdc25 Phosphatasen wieder aufgehoben werden. Sehr bedeutsam ist die Regulation der Aktivität der CDK/Cyc-Komplexe durch zwei Familien natürlicher CDK Inhibitorproteine (CKIs), den Proteinprodukten der p21 Genfamilie (p21, p27, p57) und der p16 Genfamilie (p15, p16, p18, p19). Mitglieder der p21 Familie binden an Zyklin-Komplexe der CDKs 1,2,4,6, inhibieren aber nur Komplexe die CDK1 oder CDK2 enthalten. Mitglieder der p16 Familie sind spezifische Inhibitoren der CDK4- und CDK6-Komplexe.

[0040] Oberhalb dieser komplexen direkten Regulation der Aktivität der CDKs liegt die Ebene der Kontrollpunkt-Regulation. Kontrollpunkte erlauben der Zelle das geordnete Ablaufen der einzelnen Phasen während des Zellzyklus zu verfolgen. Die wichtigsten Kontrollpunkte liegen am Übergang von G1 nach S und von G2 nach M. Der G1-Kontrollpunkt stellt sicher, daß die Zelle keine DNA-Synthese beginnt falls sie nicht entsprechend ernährt ist, mit anderen Zellen oder dem Substrat korrekt interagiert, und ihre DNA intakt ist. Der G2/M Kontrollpunkt stellt die vollständige Replikation der DNA und den Aufbau der mitotischen Spindel sicher, bevor die Zelle in die Mitose eintritt. Der G1 Kontrollpunkt wird von dem Genprodukt des p53 Tumorsuppressorgens aktiviert. p53 wird nach Detektion von Veränderungen im Metabolismus oder der genomischen Integrität der Zelle aktiviert und kann entweder einen Stopp der Zellzyklusprogression oder Apoptose auslösen. Dabei spielt die transkriptionelle Aktivierung der Expression des CDK Inhibitorproteins p21 durch p53 eine entscheidende Rolle. Ein zweiter Zweig des G1 Kontrollpunktes umfaßt die Aktivierung der ATM und Chk1 Kinasen nach DNA-Schädigung durch UV-Licht oder ionisierende Strahlung und schließlich die Phosphorylierung und den

nachfolgenden proteolytischen Abbau der cdc25A Phosphatase (Mailand N. et al. (2000). Rapid destruction of human cdc25A in response to DNA damage. *Science* 288, 1425-1429). Daraus resultiert eine Arretierung des Zellzykluses, da die inhibitorische Phosphorylierung der CDKs nicht entfernt wird. Nach Aktivierung des G2/M Kontrollpunktes durch Schädigung der DNA sind beide Mechanismen in ähnlicher Weise daran beteiligt, die Progression durch den Zellzyklus zu stoppen.

[0041] Der Verlust der Regulation des Zellzyklusses und der Verlust der Funktion der Kontrollpunkte sind Charakteristika von Tumorzellen. Der CDK-Rb-Signalweg ist in über 90% humaner Tumorzellen von Mutationen betroffen. Diese Mutationen, die schließlich zur inaktivierenden Phosphorylierung des RB führen, schließen die Überexpression von D- und E-Zyklinen durch Genamplifikation oder chromosomale Translokationen, inaktivierende Mutationen oder Deletionen von CDK-Inhibitoren des p16-Typs, sowie erhöhten (p27) oder verminderten (CycD) Proteinabbau ein. Die zweite Gruppe von Genen, die durch Mutationen in Tumorzellen getroffen sind, kodiert für Komponenten der Kontrollpunkte. So ist p53, das essentiell für die G1 und G2/M Kontrollpunkte ist, das am häufigsten mutierte Gen in humanen Tumoren (ca. 50%). In Tumorzellen, die p53 ohne Mutation exprimieren, wird es häufig aufgrund einer stark erhöhten Proteindegradation inaktiviert. In ähnlicher Weise sind die Gene anderer für die Funktion der Kontrollpunkte notwendiger Proteine von Mutationen betroffen, zum Beispiel ATM (inaktivierende Mutationen) oder cdc25 Phosphatasen (Überexpression).

[0042] Überzeugende experimentelle Daten deuten darauf hin, daß CDK2/Cyc-Komplexe eine entscheidende Position während der Zellzyklusprogression einnehmen: (1) Sowohl dominant-negative Formen der CDK2, wie die transkriptionelle Repression der CDK2 Expression durch anti-sense Oligonukleotide bewirken einen Stopp der Zellzyklusprogression. (2) Die Inaktivierung des CycA Gens in Mäusen ist letal. (3) Die Störung der Funktion des CDK2/CycA Komplexes in Zellen mittels zellpermeabler Peptide führte zur Tumorzell-selektiven Apoptose (Chen Y.N.P. et al. (1999). Selective killing of transformed cells by cyclin/cyclin-dependent kinase 2 antagonists. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 4325-4329).

[0043] Veränderungen der Zellzykluskontrolle spielen nicht nur bei Krebserkrankungen eine Rolle. Der Zellzyklus wird durch eine Reihe von Viren, sowohl durch transformierende, wie durch nicht-transformierende, aktiviert um die Vermehrung der Viren in der Wirtszelle zu ermöglichen. Der fälschliche Eintritt in den Zellzyklus von normalerweise post-mitotischen Zellen wird mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht.

[0044] Die Mechanismen der Zellzyklusregulation, ihrer Veränderungen in Krankheiten und eine Vielzahl von Ansätzen zur Entwicklung von Inhibitoren der Zellzyklusprogression und speziell der CDKs wurden bereits in mehreren Publikationen ausführlich zusammenfassend beschrieben (Sielecki T.M. et al. (2000). Cyclin-dependent kinase inhibitors: useful targets in cell cycle regulation. *J. Med. Chem.* 43, 1-18; Fry D.W. & Garrett M.D. (2000). Inhibitors of cyclin-dependent kinases as therapeutic agents for the treatment of cancer. *Curr. Opin. Oncol. Endo. Metab. Invest. Drugs* 2, 40-59; Rosania G.R. & Chang Y.T. (2000). Targeting hyperproliferative disorders with cyclin dependent kinase inhibitors. *Exp. Opin. Ther. Patents* 10, 215-230; Meijer L. et al. (1999). Properties and potential applications of chemical inhibitors of cyclindependent kinases. *Pharmacol. Ther.* 82, 279-284; Senderowicz A.M. & Sausville E.A. (2000). Preclinical and clinical development of cyclin-dependent kinase modulators. *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 376-387).

[0045] Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

[0046] Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0047] Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

[0048] Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet werden.

[0049] Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigelegt ist.

[0050] Die enteralen, parenteralen und oralen Applikationen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0051] Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt

0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

[0052] Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen, wobei unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinson'sche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

[0053] Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung der oben aufgeführten Erkrankungen, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I enthalten, sowie Arzneimittel mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

[0054] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind unter anderem hervorragende Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinasen, wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9, sowie der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 β).

[0055] Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. Es ist ebenfalls möglich, alle hier beschriebenen Umsetzungen in Parallel-Reaktoren oder mittels kombinatorischer Arbeitstechniken durchzuführen. Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

[0056] Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

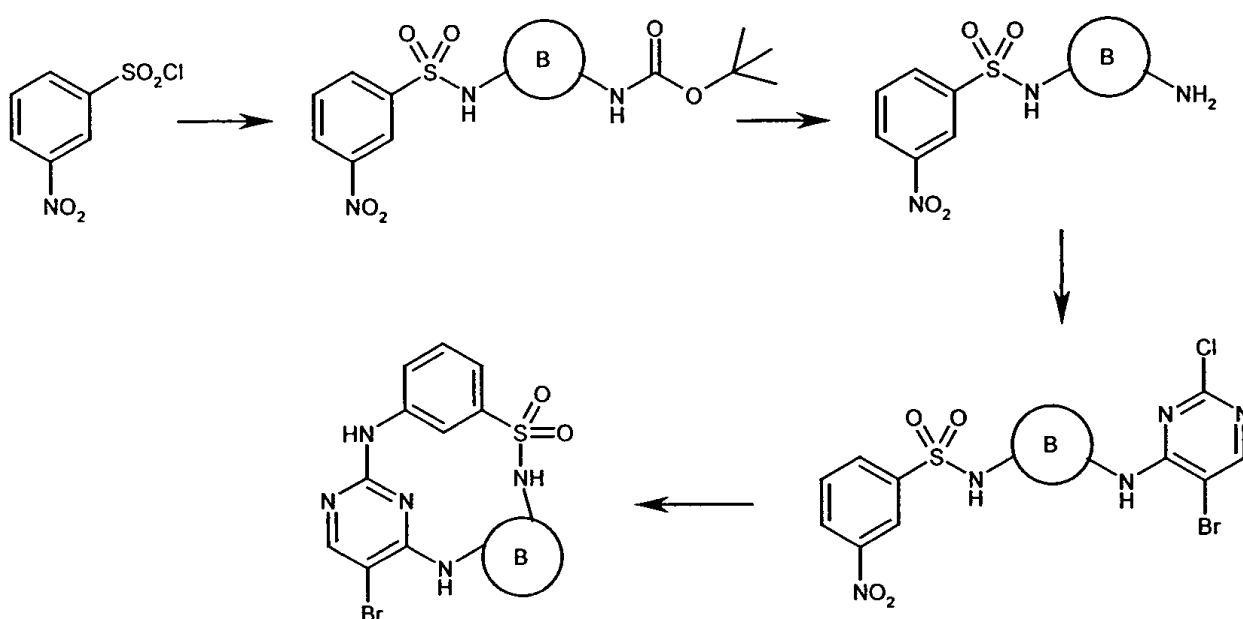
Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

[0057] Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

[0058] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich neben dem bereits oben beschriebenen erfindungsgemäßen Eintopfverfahren auch gemäß den folgenden allgemeinen Verfahrensvarianten herstellen:

Verfahrensvariante 1

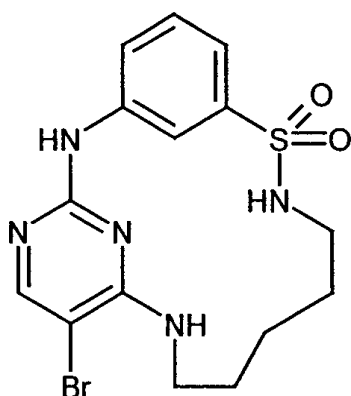
Herstellung der 5-Brom-Derivate



[0059] In den allgemeinen Formeln hat B die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

Beispiel 1.0

Herstellung von 1⁵-Brom-4-thia-2,5,11-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphane 4,4-dioxide



[0060] Eine Lösung von 100 mg (0,22 mmol) 3-Amino-N-[5-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-pentyl]-benzolsulfonamid in Acetonitril/Wasser/2-Butanol (8,5 ml/1,5 ml/ 0,5 ml) wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 2 Stunden zu einer refluxierenden Lösung von Acetonitril/Wasser/4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (45 ml/5 ml/0,6 ml) gegeben. Nach weiteren 60 min wird das Acetonitril am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit Wasser (30 ml) versetzt. Man extrahiert mit Essigester (3x). Die vereinten organischen Phasen werden mit 1M NaHCO₃-Lösung, 10% Zitronensäure, 1M NaHCO₃ Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeeengt. Man erhält 83 mg (0,20 mmol, entsprechend 90 der Theorie) des Produktes.

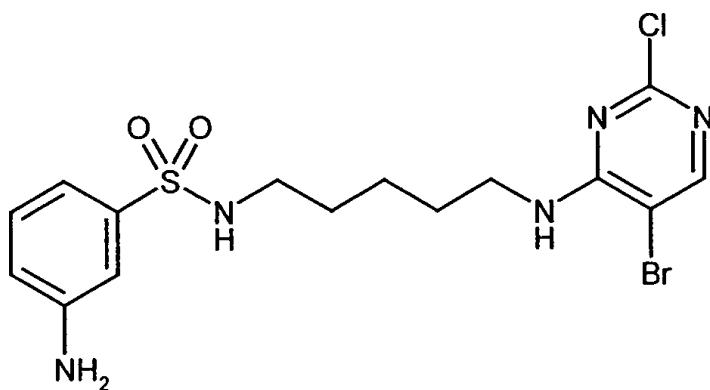
¹N-NMR (DMSO): 9.65 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.42 (m, 4H).

¹³C-NMR (DMSO): 158.5s, 158.3s, 156.1d, 140.9s, 139.7s, 130.0d, 122.7d, 118.8d, 117.9d, 93.1s, 66.7t, 41.0t, 27.0t, 26.1t, 22.8t.

MS: 412 (ES).

Herstellung der Zwischenprodukte

a) Herstellung von 3-Amino-N-[5-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-pentyl]-benzenesulfonamid

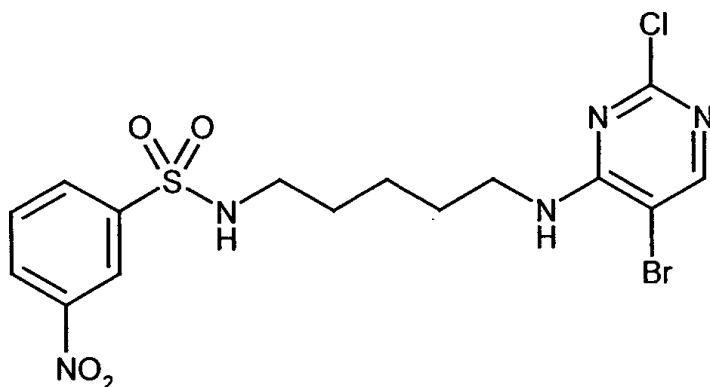


[0061] Eine Lösung von 300 mg (0,63 mmol) N-[5-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)pentyl]-3-nitro-benzenesulfonamid in 6 ml Ethanol wird mit 600 mg Zinn(II)chlorid versetzt und 30 min bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch vorsichtig auf Eiswasser gegeben und mit gesättigter NaHCO₃ Lösung basisch gestellt. Man extrahiert mit Essigester (3x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Essigester/Hexan 4:1). Man erhält 112 mg (0,25 mmol, entsprechend 40% der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 8.20 (s, 1H), 7.70 (br, 1H), 7.31 (br, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.21 (m, 2H).

MS: 448 (ES).

b) Herstellung von N-[5-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-pentyl]-3-nitro-benzenesulfonamid

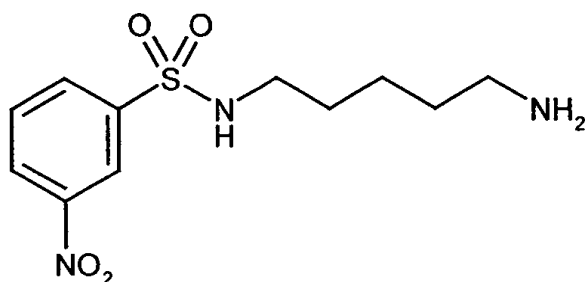


[0062] Eine Lösung von 1,2 g (5,3 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin in 30 ml Acetonitril wird zu einer Lösung von 1,5 g (5,2 mmol) N-(5-Amino-pentyl)-3-nitro-benzenesulfonamid in 50 ml Acetonitril gegeben. Das Reaktionsgemisch wird mit 1,0 ml (7,2 mmol) Triethylamin versetzt und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser (50 ml) wird mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 2:1, Flashmaster II). Man erhält 1,5 g (3,1 mmol, entsprechend 60% der Theorie) des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.49 (m, 2H), 8.19 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.21 (m, 2H).

MS: 478 (ES).

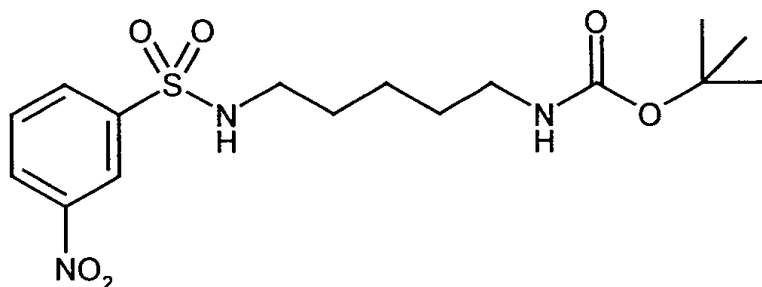
c) Herstellung von N-(5-Amino-pentyl)-3-nitro-benzenesulfonamid



[0063] 5,00 g (12,9 mmol) [5-(3-Nitro-benzenesulfonylamino)-pentyl]-carbamidsäure-tertbutylester werden mit 15 ml Trifluoressigsäure versetzt und 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der Rückstand mit gesättigter NaHCO_3 Lösung basisch gestellt. Anschließend wird mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeeengt. Man erhält 3,4 g (11,8 mmol, entsprechend 91 % der Theorie) des Produktes.

$^1\text{N-NMR}$ (DMSO): 8.49 (m, 2H), 8.19 (dd, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.60 (br, 3H), 2.73 (m, 4H), 1.35 (m, 6H).

d) Herstellung von [5-(3-Nitro-benzenesulfonylamino)-pentyl]-carbamidsäure-tert-butylester



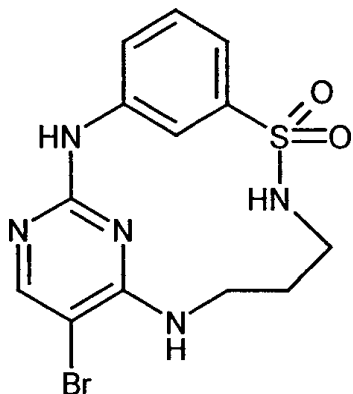
[0064] Zu einer Lösung von 3,21 g (14,5 mmol) 3-Nitrobenzolsulfonylchlorid und 3,0 ml (14,4 mmol) N-Boc-1,5-diaminopentan in 50 ml Aceton und 15 ml Wasser werden 4,2 ml (30,1 mmol) Triethylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Aceton am Rotationsverdampfer abgezogen. Nach der Zugabe von Wasser (20 ml) wird mit Essigester extrahiert (2x).

[0065] Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingengt. Man erhält 5,00 g (12,9 mmol, entsprechend 90% der Theorie) des Produktes als hell gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.49 (m, 2H), 8.19 (dd, 1H), 7.88 (m, 2H), 6.72 (t, 1H), 2.82 (m, 4H), 1.32 (m, 15H).

Beispiel 1.2

Herstellung von 1⁵-Brom-4-thia-2,5,9-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphane-4,4-dioxid



Methode A

[0066] Eine Lösung von 200 mg (0,48 mmol) 3-Amino-N-[3-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-benzenesulfonamid in Acetonitril/Wasser/2-Butanol (9,0 ml/1,0 ml/0,3 ml) wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 2,5 Stunden zu einer refluxierenden Lösung von Acetonitril/Wasser/4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (45 ml/5 ml/0,6 ml) gegeben. Nach weiteren 3 Stunden unter Rückfluss wird das Ölbad abgeschaltet und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 112 mg (0,31 mmol) des Produktes. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt. Der gebildete Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und abfiltriert. Nach dem Trocknen erhält man weitere 45 mg (0,12 mmol) des Produktes. Die Gesamtausbeute an Produkt beträgt somit 157 mg (0,41 mmol, entsprechend 85% der Theorie).

Methode B

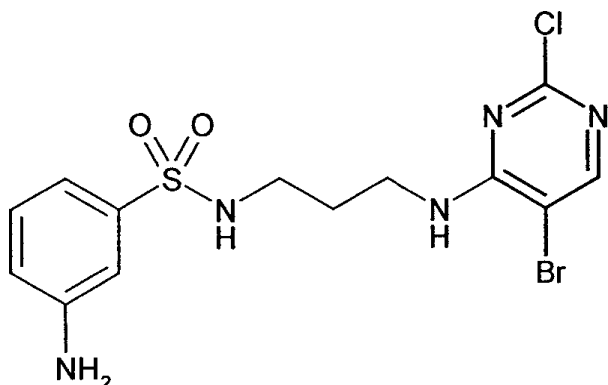
[0067] Eine Lösung von 450 mg (1,00 mmol) N-[3-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-3-nitro-benzenesulfonamid in 9,5 ml Ethanol wird mit 960 mg Zinn(II)chlorid versetzt und 30 min bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch vorsichtig auf Eiswasser gegeben und mit 1N NaOH Lösung basisch gestellt. Man extrahiert mit Essigester (3x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Essigester/Hexan 4:1). Man erhält 72 mg des Rohproduktes. Man versetzt mit 1N HCl und extrahiert mit Essigester. Aus der wässrigen Phase fällt ein farbloser Feststoff aus. Der Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Man erhält 20 mg (0,05 mmol, entsprechend 5% der Theorie) des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10.45 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.35 (br, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 1.82 (m, 2H).

MS: 384 (ES).

Herstellung der Zwischenprodukte

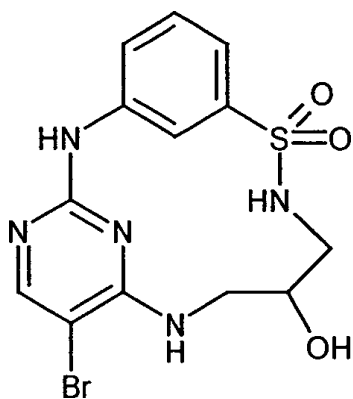
e) Herstellung von 3-Amino-N-[3-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-benzenesulfonamid



[0068] Eine Lösung von 1,35 g (2,99 mmol) N-[3-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-3-nitro-benzenesulfonamid in 100 ml Tetrahydrofuran wird unter Argon bei Raumtemperatur mit 15 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure versetzt. Nach 17 Stunden wird die Reaktionslösung erneut mit 1 ml der Ti(III)Cl-Lösung versetzt und weitere 3 h gerührt. Der Ansatz wird mit 1N NaOH Lösung basisch gestellt und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird 2x mit jeweils 100 ml Essigester/MeOH (30 ml/20 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und danach mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/MeOH 95:5, Flashmaster II). Man erhält 624 mg (1,48 mmol, entsprechend 49% der Theorie) des Produktes.

$^1\text{N-NMR}$ (DMSO): 8.21 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.65 (m, 2H).

Beispiel 1.3

Herstellung von rac-1⁵-Brom-4-thia-2,5,9-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphan-7-ol-4,4-dio-
xid

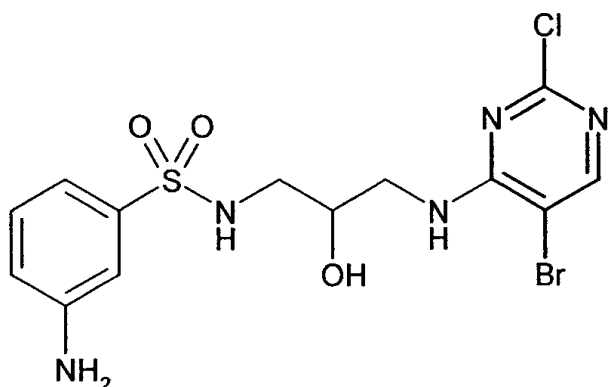
[0069] Eine Lösung von 150 mg (0,34 mmol) 3-Amino-N-[3-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-benzolsulfonamid in Acetonitril/Wasser (9,0 ml/1,0 ml) wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 2,5 Stunden zu einer refluxierenden Lösung von Acetonitril/Wasser/4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (45 ml/5 ml/0,6 ml) gegeben. Nach weiteren 4 Stunden unter Rückfluss wird das Ölbad abgeschaltet und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit MeCN gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 125 mg (0,31 mmol, entsprechend 91 % der Theorie) des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10.65 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.41 (br, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.88 (m, 2H).

MS: 402 (ES).

Herstellung der Zwischenprodukte

f) 3-Amino-N-[3-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-benzenesulfonamid

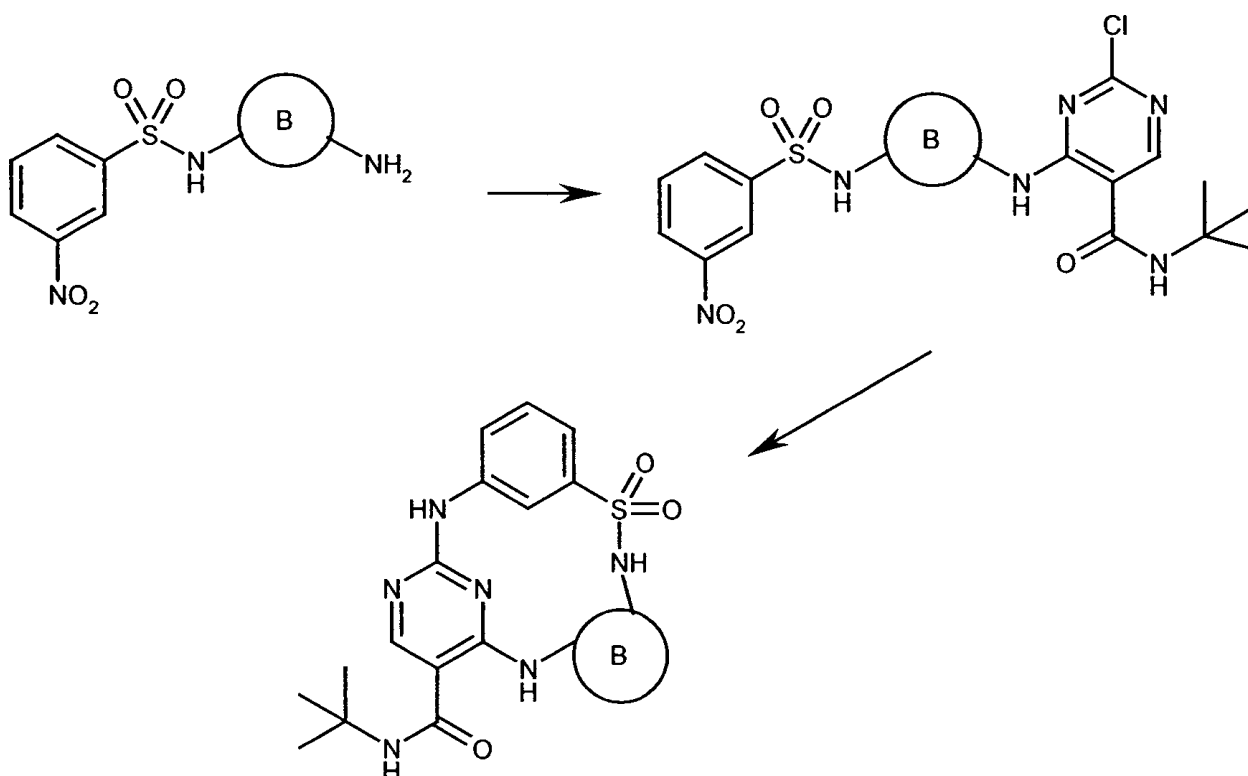


[0070] Eine Lösung von 258 mg (0,553 mmol) N-[3-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-3-nitro-benzenesulfonamid in 20 ml Tetrahydrofuran wird unter Argon bei Raumtemperatur mit 2,6 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%igen Salzsäure versetzt. Nach 2 Stunden wird die Reaktionslösung erneut mit 0,2 ml der Ti(III)Cl-Lösung versetzt und weitere 60 min gerührt. Der Ansatz wird mit 1 M NaOH Lösung basisch gestellt und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird 2x mit jeweils 50 ml Essigester/MeOH (30 ml/20 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingedunstet und danach mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedunstet. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/MeOH 95:5, Flashmaster III). Man erhält 155 mg (0,36 mmol, entsprechend 64% der Theorie) des Produktes.

$^1\text{N-NMR}$ (DMSO): 8.25 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.14 (d, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.72 (m, 2H).

Verfahrensvariante 2

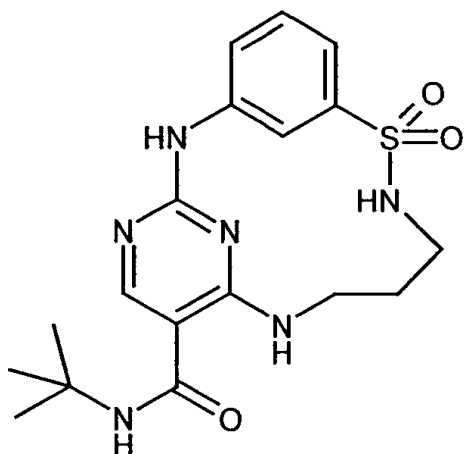
Herstellung der 5-Carboxamid-Derivate



[0071] B hat die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

Beispiel 2.0

Herstellung von N-tert-Butyl-4-thia-2,5,9-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphan-1⁵-carboxamid-4,4-dioxid



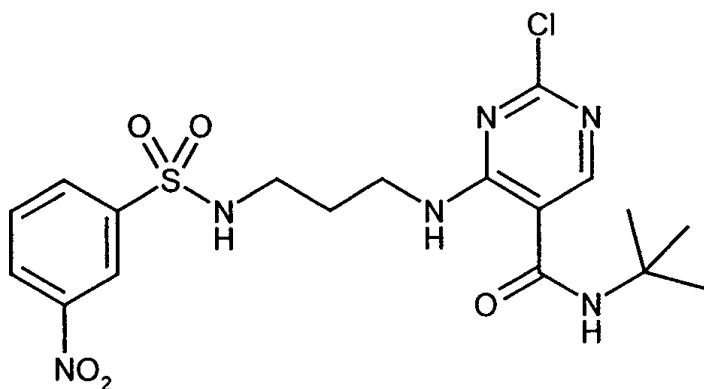
[0072] Eine Lösung von 150 mg (0,32 mmol) 2-Chloro-4-[3-(3-nitro-benzenesulfonylamino)-propylamino]-pyrimidin-5-carboxylsäure-tert-butylamid in 10 ml THF wird unter Argon bei Raumtemperatur mit 1,6 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure versetzt. Nach 17 Stunden wird die Reaktionslösung erneut mit 0,3 ml der Ti(III)Cl-Lösung versetzt und weitere 4 Stunden gerührt. Der Ansatz wird mit 1M NaOH Lösung basisch gestellt und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird 2x mit jeweils 50 ml Essigester/MeOH (30 ml/20 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingedunstet und danach mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedunstet. Beim Einengen fällt ein farbloser Feststoff aus, der abfiltriert und getrocknet wird. Man erhält 25 mg (0,06 mmol, entsprechen 18% der Theorie) des Produktes.

¹N-NMR (DMSO): 9.95 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.82 (t, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)

MS: 405 (ES)

Herstellung der Zwischenprodukte

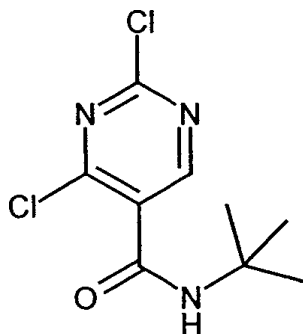
g) 2-Chlor-4-[3-(3-nitro-benzenesulfonylamino)-propylamino]-pyrimidin-5-carbonsäure-tert-butylamid



[0073] Eine Lösung von 0,95 g (3,83 mmol) 2,4-Dichlor-pyrimidin-5-carbonsäure-tert-butylamid in 6 ml THF wird bei Raumtemperatur unter Rühren mit einer Suspension aus 1,00 g (3,86 mmol) N-(3-Amino-propyl)-3-nitro-benzenesulfonamid in 9 ml THF/ 0,55 ml Triethylamin versetzt. Nach 19 Stunden wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und mit Essigester gewaschen. Das Filtrat wird einrotiert und der gebildete Rückstand chromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 2:1, Flashmaster II). Man erhält 0,79 g (1,67 mmol, entsprechend 44% der Theorie) des Produktes.

¹N-NMR (DMSO): 8.74 (t, 1H), 8.47 (m, 3H), 8.18 (dd, 1H), 8.04 (t, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)

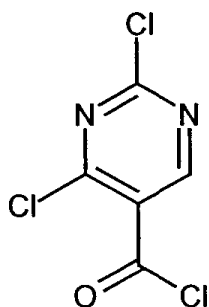
h) Herstellung von 2,4-Dichlor-pyrimidin-5-carbonsäure-tert-butylamide



[0074] Eine Lösung von 24,85 g (117,5 mmol) 2,4-Dichlor-pyrimidin-5-carbonylchlorid in 125 ml THF wird auf -15°C abgekühlt. Man versetzt langsam mit einer Lösung von 13,2 ml (124,5 mmol) tert-Buylamin und 17,4 ml (125,7 mmol) Triethylamin in 50 ml THF, so dass die Temperatur des Reaktionsgemisches kleiner -10°C bleibt. Es wird weitere 2 Stunden bei -10°C gerührt, dann wird das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1 Stunde wird der gebildete Niederschlag abfiltriert und das Filtrat vollständig eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Hexan/Esigester 4:1). Man erhält 14,01 g (56,6 mmol, entsprechend 50% der Theorie) des Produktes.

$^1\text{N-NMR}$ (DMSO): 8.81 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 1.36 (s, 9H)

i) Herstellung von 2,4-Dichlor-pyrimidin-5-carbonylchlorid

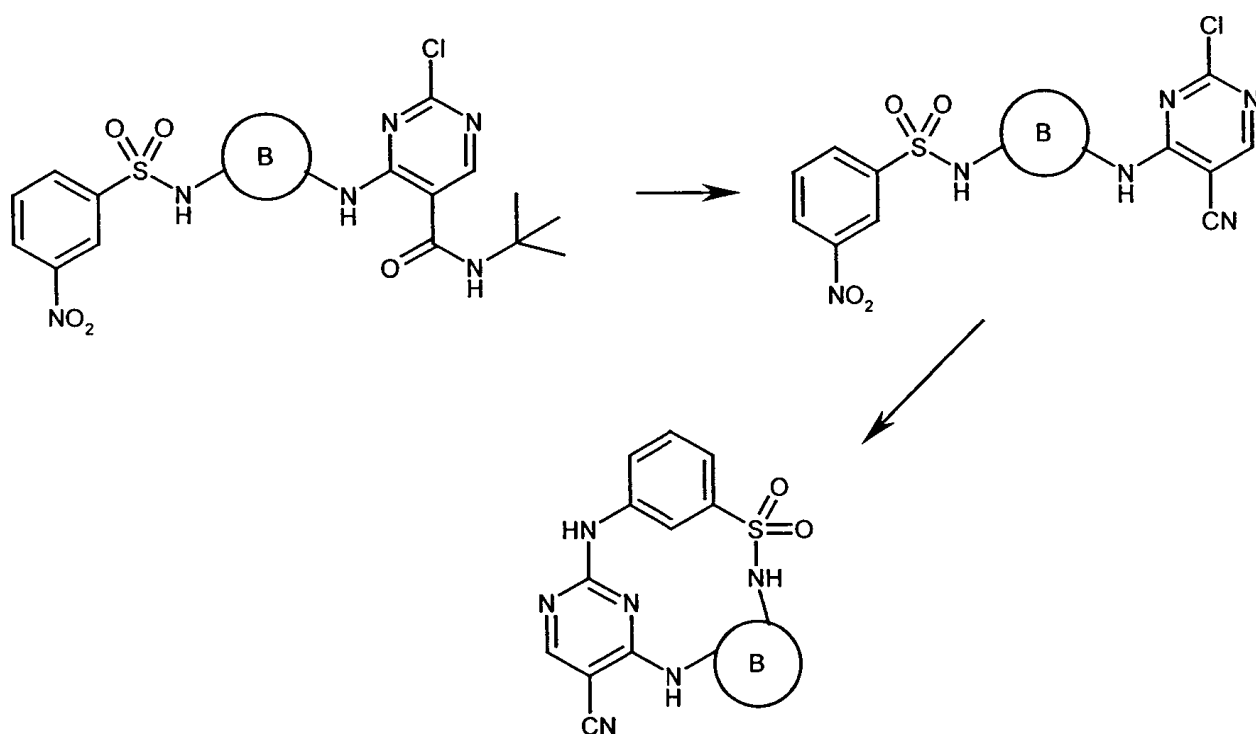


[0075] Eine Suspension von 21,7 g (139 mmol) 2,4-Dihydroxy-5-carbonsäure-pyrimidin, 96,7 g (463 mmol) Phosphorpentachlorid und 33 ml (348 mmol) Phosphoroxydchlorid wird 5 Stunden bei 115°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der gebildete Rückstand wird durch Vakuumdestillation ($K_{p0.1\text{mbar}}: 68^{\circ}\text{C}$) gereinigt. Man erhält 24,9 g (117 mmol, entsprechend 84 % der Theorie) des Produktes.

$^1\text{N-NMR}$ (DMSO): 9.11 (s, 1H)

Verfahrensvariante 3

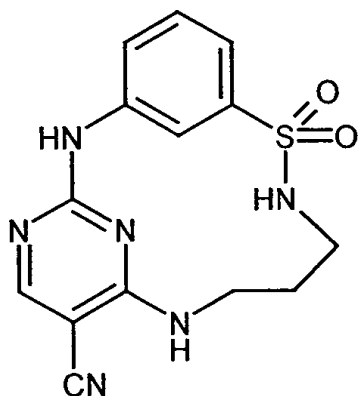
Herstellung der 5-Cyano-Derivate



[0076] B hat die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

Beispiel 3.0

Herstellung von 1⁵-Cyano-4-thia-2,5,9-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphan 4,4-dioxid



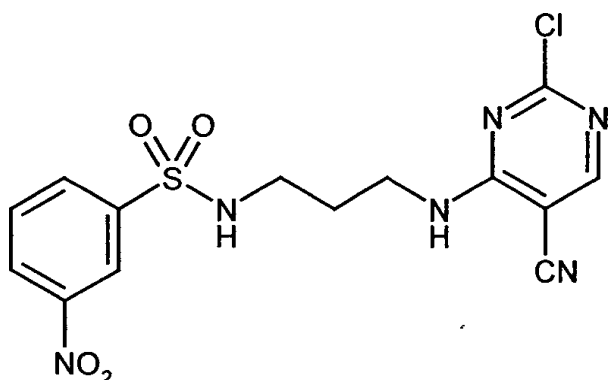
[0077] Eine Lösung von 100 mg (0,25 mmol) N-[3-(2-Chlor-5-cyano-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-3-nitro-benzenesulfonamid in 10 ml THF wird unter Argon bei Raumtemperatur mit 1,2 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure versetzt. Nach 3,5 Stunden wird der Ansatz mit Essigester verdünnt, mit 1M NaOH Lösung basisch gestellt (pH 13) und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird mit 50 ml Essigester/MeOH (30 ml/20 ml) und 70 ml Essigester/ MeOH/1N NaOH (40 ml/20 ml/10 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingedunstet und danach mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedunstet. Beim Einengen fällt das Produkt als farbloser Feststoff aus, der abfiltriert wird. Man erhält 30 mg (0,09 mmol, entsprechend 36% der Theorie) des Produktes.

¹N-NMR (DMSO): 10.29 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (br, 1H), 7.78 (br, 1H), 7.38 (m, 3H), 3.30 (m, 4H), 1.85 (m, 2H)

MS: 331 (ES)

Herstellung der Zwischenprodukte

j) Herstellung von N-[3-(2-Chlor-5-cyano-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-3-nitro-benzenesulfonamid

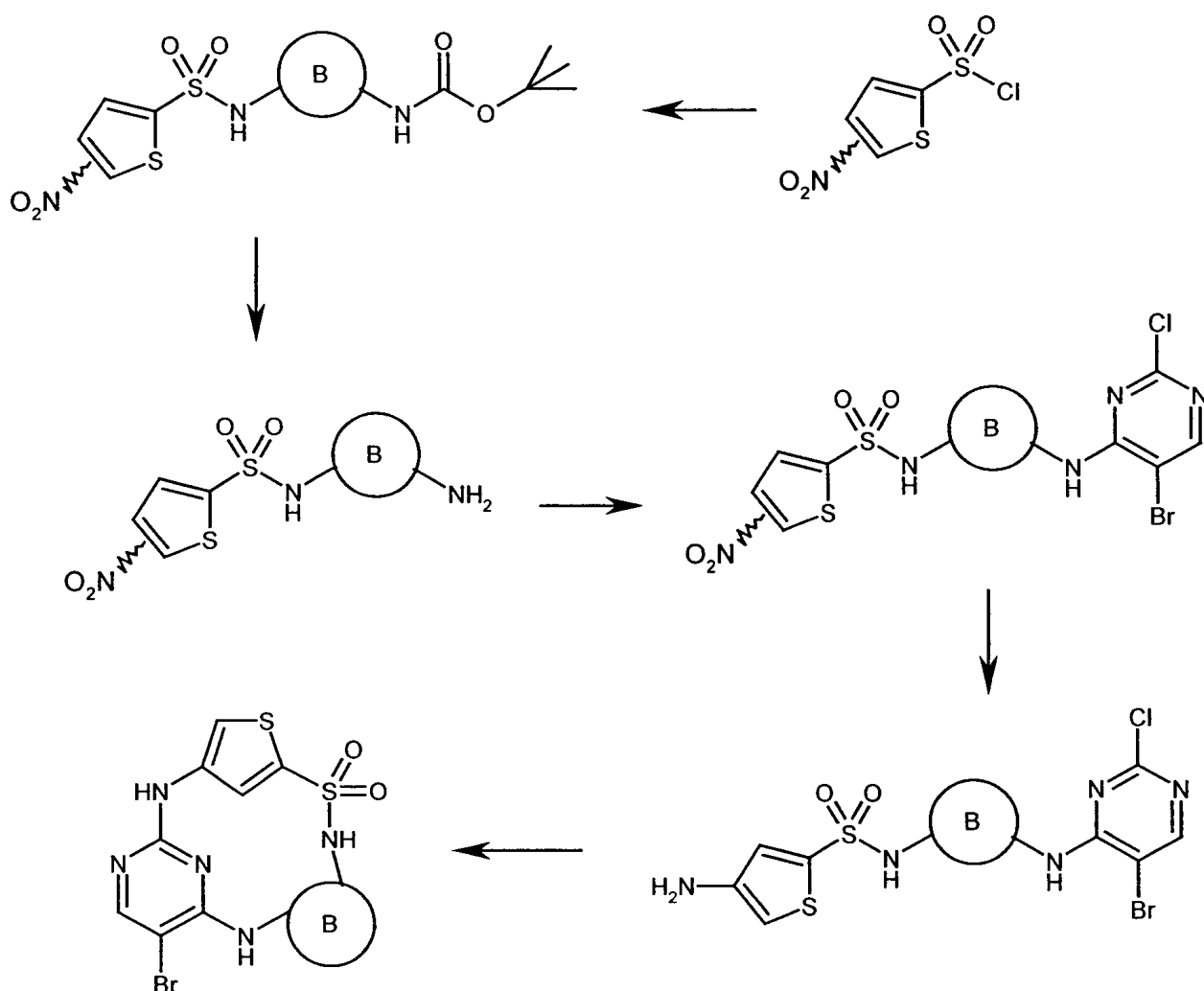


[0078] 125 mg (0,27 mmol) 2-Chlor-4-[3-(3-nitro-benzenesulfonylamino)-propylamino]-pyrimidin-5-carbonsäure-tert-butylamid werden mit 4 ml Thionylchlorid versetzt und 19 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt. Man versetzt mit Wasser und Toluol und engt am Rotationsverdampfer bis zur Trockene ein. Man erhält 110 mg (0,27 mmol, entsprechend 100% der Theorie) des Produktes.

¹N-NMR (DMSO): 8.50 (m, 4H), 8.19 (d, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.88 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.71 (m, 2H)

Verfahrensvariante 4

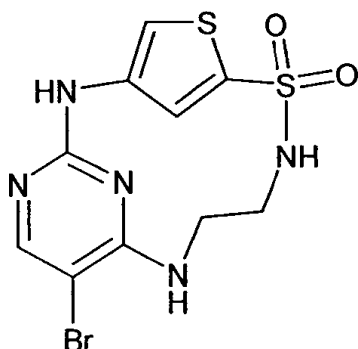
Herstellung der Thiophen-Derivate



[0079] B hat die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

Beispiel 4.0

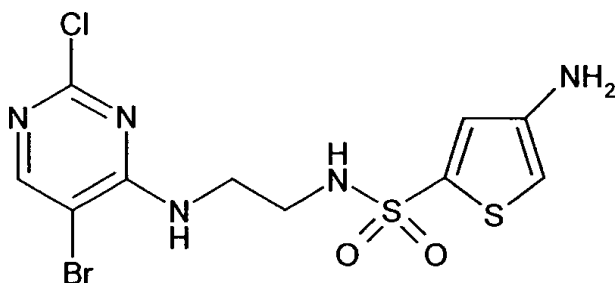
Herstellung von 1⁵-Brom-4-thia-2,5,8-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(4,2)-thiophenacyclooctaphan-4,4-dioxid



[0080] Eine Lösung von 170 mg (0,41 mmol) 4-Amino-thiophen-2-sulfonsäure-[2-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-amid in Acetonitril/Wasser (12, ml/1,5 ml) wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 2 Stunden zu einer refluxierenden Lösung von Acetonitril/Wasser/4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (64 ml/7 ml/0,8 ml) gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird das Reaktionsgemisch für weitere 6 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit 2N NaOH versetzt und mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden mittels Whatman-Filter filtriert und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird aus MeOH/Disopropylether kristallisiert. Man erhält 41 mg (0,11 mmol, entsprechend 27% der Theorie) des Produktes. ¹H-NMR (DMSO): 9.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.48 (br, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 2.91 (m, 4H) MS: 376 (ES)

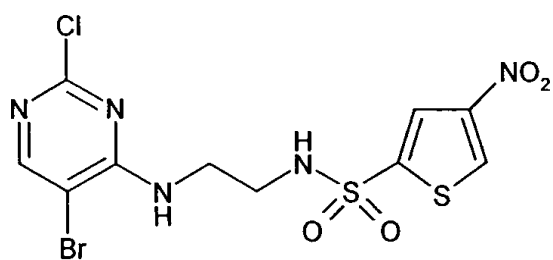
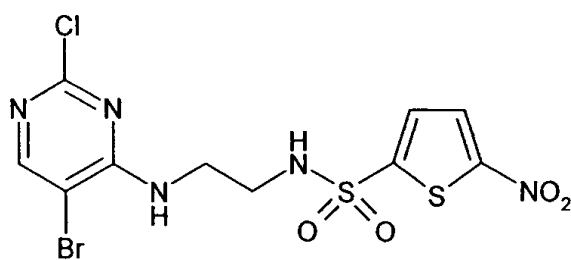
Herstellung der Zwischenprodukte

k) 4-Amino-thiophen-2-sulfonsäure-[2-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-amid



[0081] Eine Lösung von 600 mg (1,35 mmol) eines Gemisches von 4-Nitro-thiophen-2-sulfonsäure [2-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-amid und 5-Nitro-thiophen-2-sulfonsäure-[2-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-amid (Verhältnis 10/6) in 40 ml THF wird unter Argon bei Raumtemperatur mit 6,4 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure versetzt. Nach 46 Stunden wird die Reaktionslösung erneut mit 2,0 ml der Ti(III)Cl-Lösung versetzt und weitere 7 Stunden gerührt. Der Ansatz wird mit 2N NaOH Lösung basisch gestellt und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird 2x mit jeweils 50 ml Essigester/MeOH (30 ml/20 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und danach mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden über einem Whatman-Filter filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird chromatographisch (Hexan/Essigester 1 : 4) gereinigt. Man erhält 178 mg (0,43 mmol, entsprechend 32 % der Theorie) des Produktes. ¹N-NMR (DMSO): 8.21 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.21 (br, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.02 (m, 2H) MS: 412 (ES)

- l) Herstellung von 4-Nitro-thiophen-2-sulfonsäure-[2-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-amide (A) und 5-Nitro-thiophen-2-sulfonsäure-[2-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-amid (B)

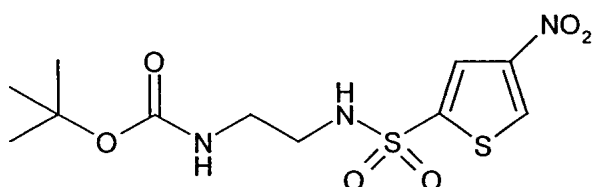
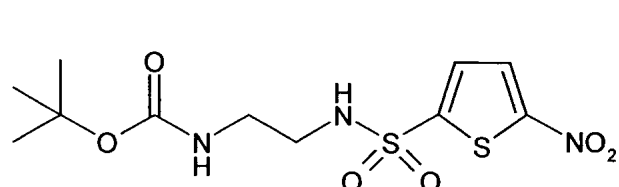
**A****B**

[0082] 2,65 g (7,54 mmol) eines Gemisches von [2-(4-Nitro-thiophen-2-sulfonylamino)ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester und [2-(5-Nitro-thiophen-2-sulfonylamino)-ethyl]carbaminsäure-tert-butylester im Verhältnis 1/1 werden mit 9 ml TFA versetzt und 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingedunstet und mit Wasser und 1N NaOH (pH 13) versetzt. Man extrahiert mit Essigester (2x). Die vereinten organischen Phasen werden über einen Whatman-Filter filtriert und eingedunstet. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Dichlormethan/MeOH 1:1) aufgereinigt. Das erhaltene Rohprodukt wird in 3 ml Acetonitril aufgenommen und mit einer Lösung von 1,37 g (3 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidine/1 ml Triethylamin (7 mmol) in 3 ml Acetonitril versetzt. Nach 16 Stunden wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingedunstet und der verbleibende Rückstand chromatographisch (Hexan/Essigester 2:1, Flashmaster II) gereinigt. Man erhält 0,87 g (1,97 mmol, entsprechend 26 % der Theorie) eines Gemisches der Regioisomeren A und B im Verhältnis 10/6.

¹H-NMR (DMSO): 8.98 (d, 1H, A), 8.50 (t, 1H, B), 8.32 (t, 2H, A), 8.20 (s, 2H, A+B), 8.05 (d, 1H, B), 7.98 (d, 1H, A), 7.63 (m, 3H, A+B), 3.47 (m, 4H, A+B), 3.20 (m, 4H, A+B)

MS: 442 (ES)

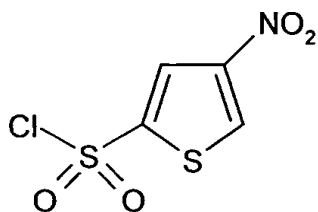
- m) Herstellung von [2-(4-Nitro-thiophen-2-sulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester (A) und [2-(5-Nitro-thiophen-2-sulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester (B)

**A****B**

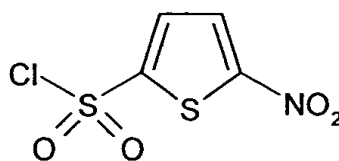
[0083] Zu einer Lösung von 2,27 g (10 mmol) eines Gemisches von 4-Nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid und 5-Nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid im Verhältnis 2/1 sowie 1,64 g (10 mmol) (2-Amino-ethyl)-carbaminsäure-tert-butylester in 40 ml Aceton und 10 ml Wasser werden 2,8 ml (20 mmol) Triethylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Aceton am Rotationsverdampfer abgezogen. Nach der Zugabe von Wasser (20 ml) wird mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden über einen Whatman-Filter filtriert und eingedunstet. Man erhält 2,65 g (7,5 mmol, entsprechend 75% der Theorie) eines Gemisches der Verbindungen A und B im Verhältnis 1/1.

¹H-NMR (DMSO): 9.02 (d, 1H, A), 8.85 (t, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.02 (d, 1H, A), 7.63 (d, 1H, B), 6.78 (m, 2H), 2.92 (m, 8H), 1.40 (s, 18H)

n) Herstellung von 4-Nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid (A) und 5-Nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid (B)



A



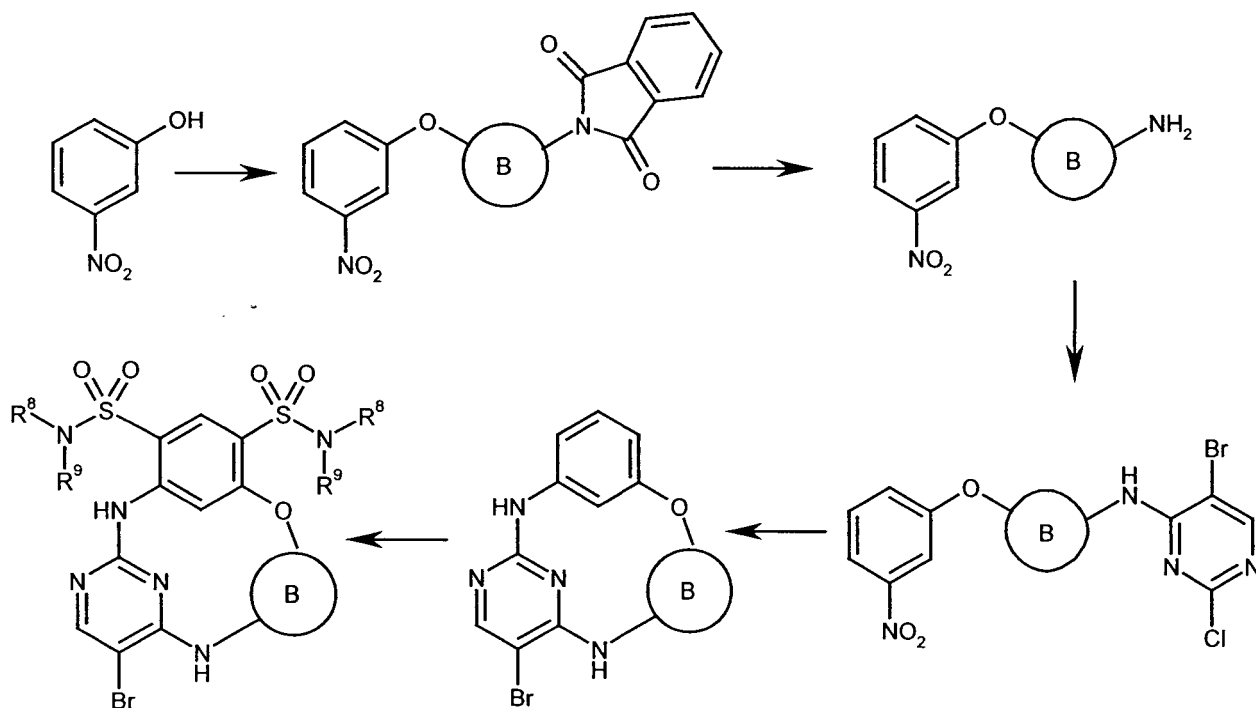
B

[0084] Eine Lösung von 25 g (137 mmol) Thiophen-2-sulfonylchlorid in 20 ml Dichlormethan wird langsam unter Rühren zu 98 ml konz. Salpetersäure getropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei 40 °C gerührt und anschließend auf Eis gegeben. Man extrahiert mit Dichlormethan (2x). Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhält 24 g (105 mmol, entsprechend 77 % der Theorie) eines Gemisches der Produkte A und B im Verhältnis 2/1.

¹H-NMR (DMSO): 8.63 (d, 1H, A), 7.93 (d, 1H, B), 7.54 (d, 1H, A), 7.18 (d, 1H, B)

Verfahrensvariante 5

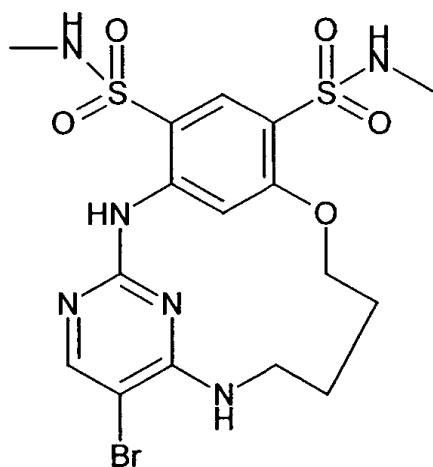
Herstellung der Oxa-phane und Einführung von Sulfamoylgruppierungen



[0085] B, R⁸ und R⁹ haben die unter der allgemeinen Formel I genannten Bedeutungen.

Beispiel 5.0

Herstellung von 1(5)-Brom-N,N'-dimethyl-4-oxa-2,9-diaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphan-3(4),3(6)-disulfonamid



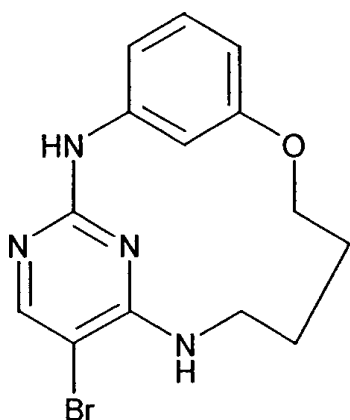
[0086] 10 ml Chlorsulfonsäure werden unter Kühlung (4 °C) vorsichtig mit 75 mg Phosphorpentachlorid versetzt. Man gibt 60 mg (0,18 mmol) 1⁵-Brom-4-oxa-2,9-diaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphan hinzu und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird vorsichtig auf Eiswasser gegeben und 1 Stunde gerührt. Der gebildete Feststoff wird abgesaugt und in 1 ml THF aufgenommen. Man versetzt mit 2 ml einer Lösung von Methylamin in Ethanol und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der verbleibende Rückstand chromatographisch (Dichlormethan/Methanol 1 : 1) gereinigt. Man erhält 8 mg (0,02 mmol, entsprechend 10% der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.43 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (q, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.15 (q, 1H), 4.55 (br, 2H), 3.42 (br, 2H), 2.45 (m, 6H), 1.91 (m, 4H)

MS: 521 (ES).

Beispiel 5.1

Herstellung von Brom-4-oxa-2,9-diaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphan



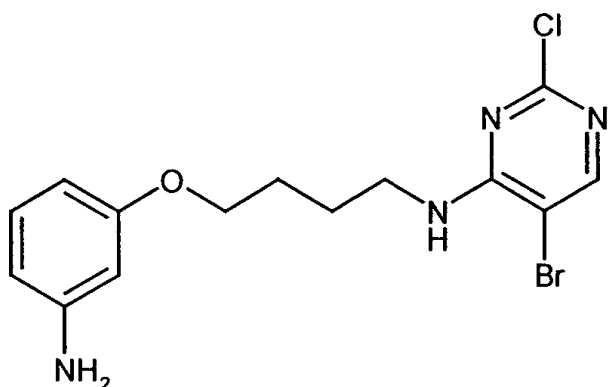
[0087] Eine Lösung von 295 mg (0,79 mmol) [4-(3-Amino-phenoxy)-butyl]-(5-brom-2-chlorpyrimidin-4-yl)-amin in Acetonitril/Wasser (18 ml/2 ml) wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 4,5 Stunden zu einer refluxierenden Lösung von Acetonitril/Wasser/ 4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (105 ml/12 ml/1,4 ml) gegeben. Nach weiteren 60 min unter Rückfluss wird das Ölbad abgeschaltet und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 2N NaOH basisch gestellt und mit Essigester extrahiert (3x): Die vereinten organischen Phasen werden mit NaCl – Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit Methanol digeriert. Man erhält 65 mg (0,19 mmol, entsprechend 24% der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.31 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37 (br, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 4.34 (br, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.85 (m, 4H)

MS: 335 (ES).

Herstellung der Zwischenprodukte

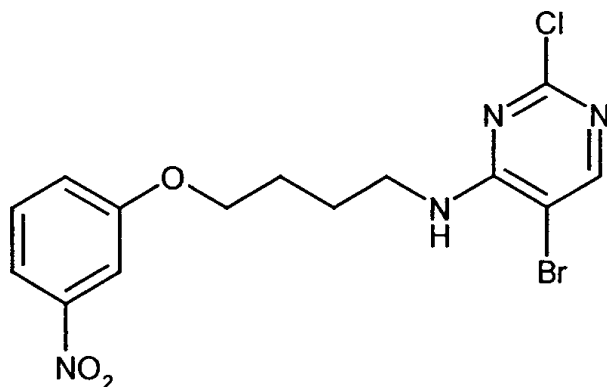
o) Herstellung von 4-(3-Amino-phenoxy)-butyl]-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-amin



[0088] Eine Lösung von 401 mg (1,00 mmol) (5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-[4-(3-nitrophenoxy)-butyl]-amin in 30 ml THF wird unter Argon bei Raumtemperatur mit 4,5 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure versetzt. Nach 3,5 Stunden wird die Reaktionslösung erneut mit 0,2 ml der Ti(III)Cl-Lösung versetzt und weitere 12 Stunden gerührt. Der Ansatz wird mit 2N NaOH Lösung basisch gestellt und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird 2x mit jeweils 50 ml Essigester/ MeOH (30 ml/20 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und danach mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Hexan/ Essigester 1 : 1, Flashmaster II). Man erhält 300 mg (0,81 mmol, entsprechend 81 der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (CDCl₃): 8.10 (s, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.36 (m, 3H), 5.66 (br, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)
MS: 371 (ES)

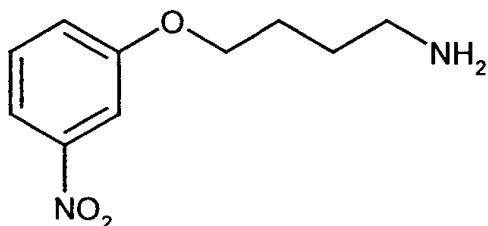
p) Herstellung von (5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-[4-(3-nitro-phenoxy)-butyl]-amin



[0089] Eine Lösung 2,28 g (10 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin und 1,4 ml Triethylamin (10 mmol) in 32 ml Acetonitril wird bei 4 °C unter Rühren mit einer Lösung von 2,1 g (10 mmol) 4-(3-Nitro-phenoxy)-butylamin in 5 ml Acetonitril versetzt. Nach 12 Stunden wird mit Essigester verdünnt und filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der verbleibende Rückstand chromatographisch (Hexan/ Essigester 1:1, Flashmaster II) gereinigt. Man erhält 2,7 g (7 mmol, entsprechend 70 % der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (CDCl₃): 8.11 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.20 (dd, 1H), 5.62 (br, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 1.92 (m, 4H)

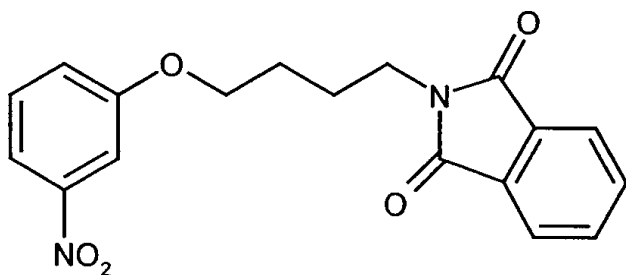
q) Herstellung von 4-(3-Nitro-phenoxy)-butylamin



[0090] Eine Lösung von 17,0 g (50 mmol) 2-[4-(3-Nitro-phenoxy)-butyl]-isoindol-1,3-dion in 1000 ml Ethanol wird mit 25 ml Hydrazin versetzt und 2 Stunden bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und das Filtrat einrotiert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen. Es wird erneut filtriert und das Filtrat vollständig eingengt. Man erhält 5,8 g (28 mmol, entsprechend 56 der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (CDCl₃): 7.79 (dd, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.03 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)

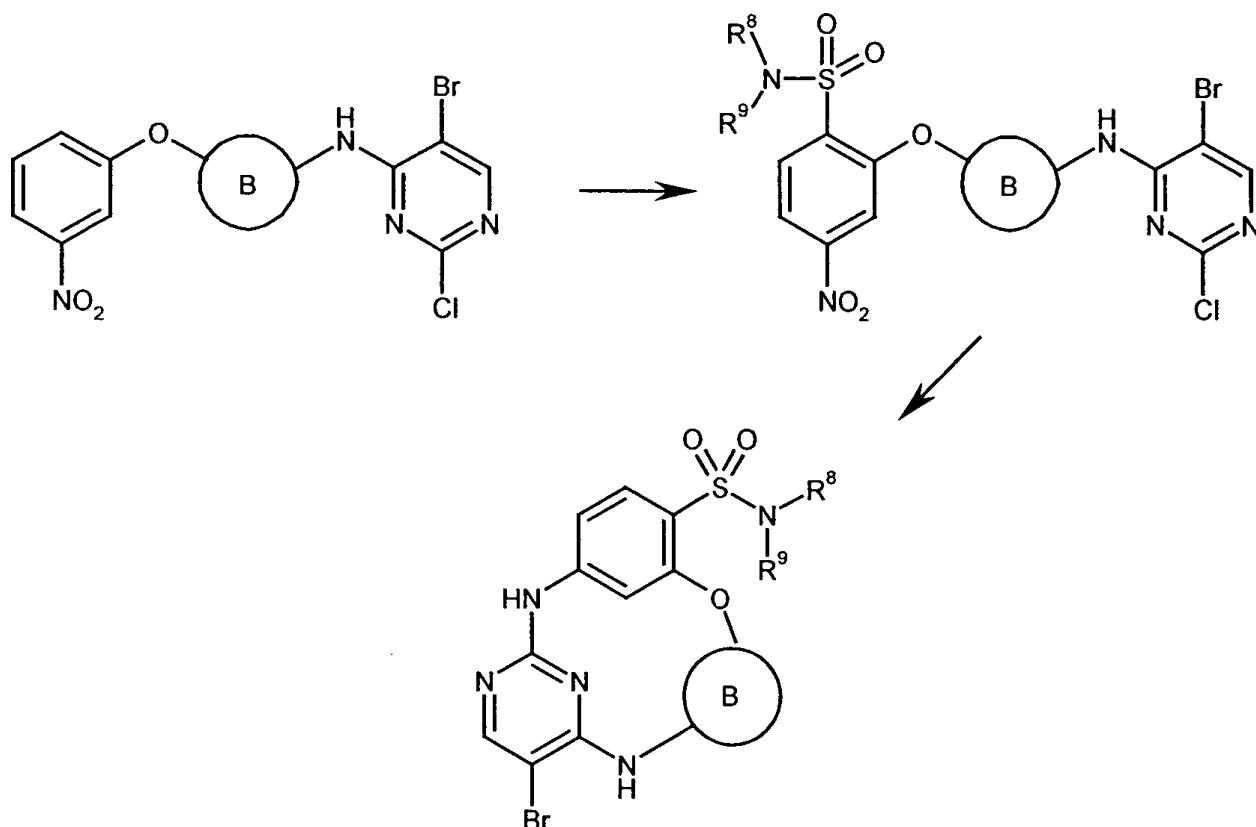
r) Herstellung von 2-[4-(3-Nitro-phenoxy)-butyl]-isoindol-1,3-dion



[0091] Zu einer Lösung von 6,96 g (50 mmol) 3-Nitrophenol in 500 ml DMF werden 9,67 g (70 mmol) Kaliumcarbonat gegeben und anschließend 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit 14,1 g (50 mmol) 2-(4-Brom-butyl)-isoindol-1,3-dion und rührt 4 Stunden bei 60 °C. Nach dem Erkalten wird mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingengt. Man erhält 17,2 g (50 mmol, entsprechend 100% der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (CDCl₃): 7.85 (m, 3H), 7.70 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 1.95 (m, 4H)

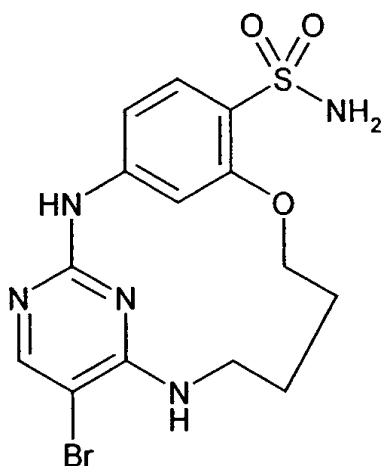
Herstellung der Sulfonamid-Oxa-Cyclophane



[0092] B, R⁸ und R⁹ haben die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen.

Beispiel 6.0

Herstellung von 1⁵-Brom-4-oxa-2,9-diaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphan-3⁴-sulfonamid

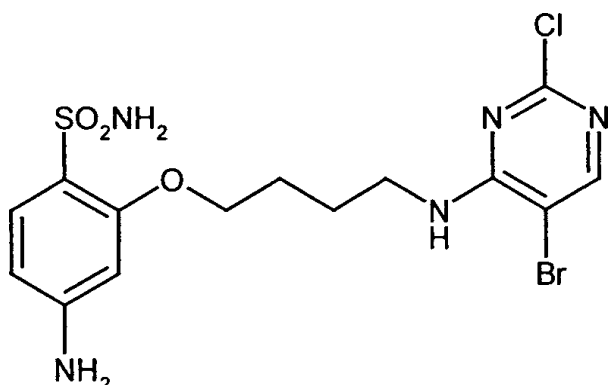


[0093] Eine Lösung von 66 mg (0,15 mmol) 4-Amino-2-[4-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butoxy]-benzenesulfonamid in Acetonitril/Wasser/2-Butanol (8 ml/1 ml/ 1 ml) wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 3,5 Stunden zu einer refluxierenden Lösung von Acetonitril/Wasser/4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (45 ml/5 ml/0,6 ml) gegeben. Nach weiteren 16 Stunden unter Rückfluss wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Ansatz wird mit 1 N NaOH basisch gestellt (pH 13) und mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit Hexan und tert-Butylmethylether digeriert. Man erhält 55 mg (0,13 mmol, entsprechend 87% der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.70 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.67 (dd, 1H), 4.45 (br, 2H), 3.40 (m, 2H), 1.85 (m, 4H) MS: 414 (ES)

Herstellung der Zwischenprodukte

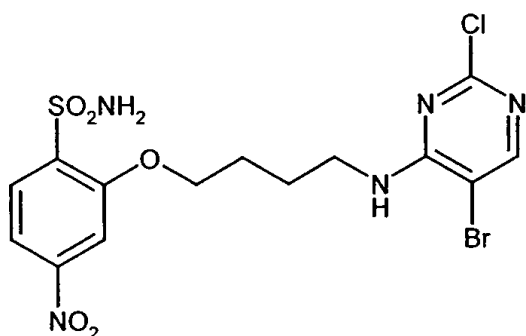
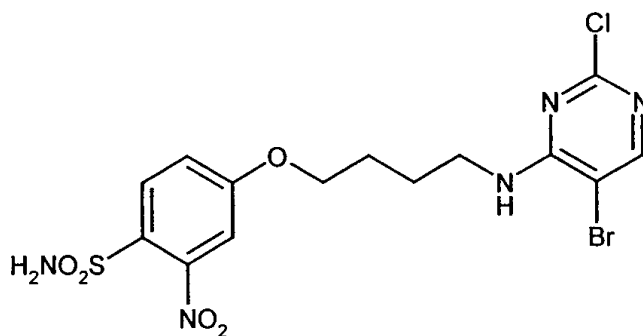
s) Herstellung von 4-Amino-2-[4-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butoxy]-benzenesulfonamid



[0094] Eine Lösung von 160 mg (0,33 mmol) 2-[4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)butoxy]-4-nitro-benzenesulfonamid in 10 ml THF wird unter Argon bei Raumtemperatur mit 1,4 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure versetzt. Nach 4 Stunden wird die Reaktionslösung erneut mit 0,2 ml der Ti(III)Cl-Lösung versetzt und weitere 14 Stunden gerührt. Der Ansatz wird mit 2N NaOH Lösung basisch gestellt und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird 2x mit jeweils 50 ml Essigester/MeOH (30 ml/20 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und danach mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol 9 : 1; Flashmaster II). Man erhält 70 mg (0,81 mmol, entsprechend 47 % der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 8.22 (s, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.27 (d, 1H), 6.13 (dd, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 1.76 (m, 4H)
MS: 450 (ES)

t) Herstellung von 2-[4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butoxy]-4-nitro-benzenesulfonamid (A) und 4-[4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butoxy]-2-nitro-benzenesulfonamid (B)

**A****B**

[0095] 402 mg (1,01 mmol) (5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-[4-(3-nitro-phenoxy)-butyl]-amin werden portionsweise in 4 ml eiskalter Chlorsulfonsäure (Kühlung: Eis/Methanol) eingetragen und anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird vorsichtig unter Rühren auf Eiswasser gegeben. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, in Aceton aufgenommen und mit konz. Ammoniak versetzt. Man rührt für 2 Stunden bei Raumtemperatur und engt den Ansatz am Rotationsverdampfer ein. Man versetzt mit Wasser und extrahiert mit Essigester (2x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Hexan/Essigester 1 : 1) gereinigt. Man erhält 190 mg (0,40 mmol, entsprechend 40 % der Theorie) des Produktes A und 110 mg (0,23 mmol, entsprechend 23 % der Theorie) des Produktes B.

[0096] 2-[4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butoxy]-4-nitro-benzenesulfonamid (A):

¹H-NMR (DMSO): 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.72 (br, 1H), 7.35 (br, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.42 (m,

2H), 1.82 (m, 4H)

MS : 480 (ES)

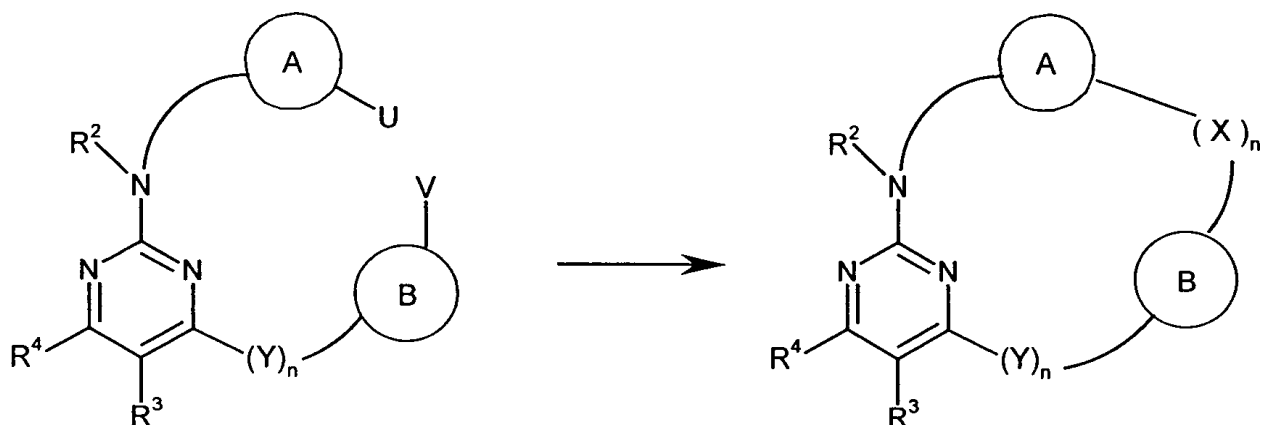
[0097] 4-[4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butoxy]-2-nitro-benzenesulfonamid (B):

¹H-NMR (DMSO): 8.22 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 1.73 (m, 4H)

MS : 480 (ES)

Verfahrensvariante 7

Ringschluß von bifunktionellen acyclischen Vorläufern

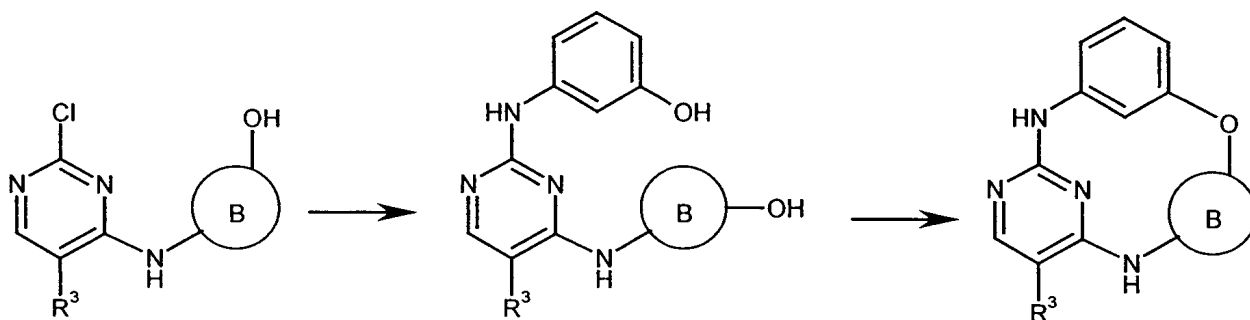


[0098] A, B, R², R³, R⁴, X, Y und n haben die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen. U und V stehen für Gruppen wie -OH, -CO₂N, -CO₂R, -SO₂Cl, -SO₂F, -SO₃H, etc.

[0099] Der Ringschluss bzw. die Synthese der Macrocyclen kann auch analog bekannter Methoden durchgeführt werden ((a) Roxburgh, C.J. Tetrahedron 1995, 51, 9767. (b) Meng, Q. Top. Curr. Chem. 1991, 161, 107. (c) Paterson, I. Tetrahedron 1985, 41, 3569. (d) Masamune, S. Angew. Chem. 1977, 89, 602. (e) Nicolaou, K.C. Tetrahedron 1977, 33, 683. (f) Ruggli, P. Liebigs Ann. Chem. 1912, 92.)

Verfahrensvariante 8

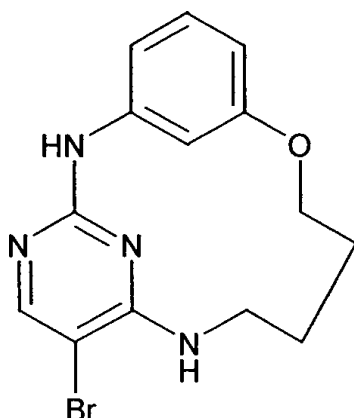
Ringschluss durch Mitsunobu-Reaktion



[0100] B und R³ haben die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen.

[0101] Synthese von Macrocyclen unter Verwendung der Mitsunobu-Reaktion ist allgemein bekannt und kann in (a) Xue, C.-B. J. Med. Chem. 2001, 44, 2636. (b) Steglich, W. Tet. Lett. 1991, 32, 5781. (c) Mitsunobu, O. Synthesis 1981, 1 nachgelesen werden.

Beispiel 5.1

Herstellung von 1⁵-Brom-4-oxa-2,9-diaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzen-acyclononaphan

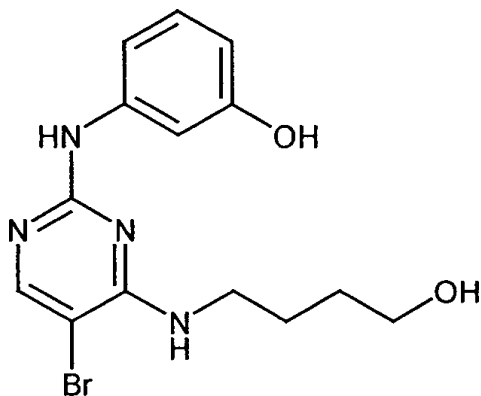
[0102] Eine Lösung von 108 mg (0,31 mmol) 3-[5-Brom-4-(4-hydroxy-butylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenol in THF/N-Methylmorpholin (9 ml/1 ml) wird unter Rühren innerhalb von 3 Stunden zu einem Gemisch von 710 mg (2,7 mmol) Triphenylphosphin und 481 mg (2,8 mmol) DEAD in 100 ml THF bei 40°C gegeben. Nach weiteren 30 min wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach der Zugabe von Wasser wird mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeeengt. Der gebildete Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/ Methanol 9:1) und das erhaltene Rohprodukt anschließend mit Diisopropylether digeriert. Man erhält 17 mg (0,05 mmol, entsprechend 17% der Theorie) des Produktes.

¹N-NMR (DMSO): 9.18 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.31 (dd, 1H), 3.30 (m, 4H), 1.90 (m, 4H).

MS: 334 (EI).

Herstellung der Zwischenprodukte

u) 3-[5-Brom-4-(4-hydroxy-butylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenol

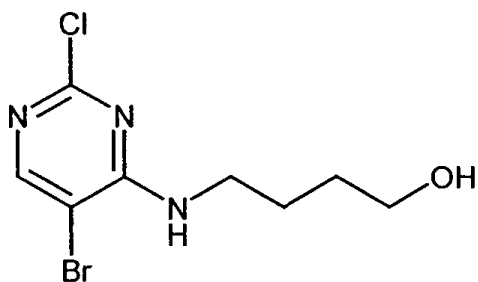


[0103] Ein Reaktionsgemisch von 327 mg (3,0 mmol) 3-Aminophenol und 864 mg (3,1 mmol) 4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butan-1-ol in 9 ml Acetonitril wird mit 0,75 ml einer 4M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat vollständig eingeeengt. Das erhaltene Öl wird aus Essigester/Ethanol umkristallisiert. Der Feststoff wird abfiltriert und anschließend in Wasser gelöst. Durch Zugabe von Triethylamin wird die Lösung basisch gestellt und mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeeengt. Man erhält 444 mg (1,2 mmol, entsprechend 40% der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.18 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 4.45 (t, 1H), 3.40 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.47 (m, 2H).

MS: 352 (ES).

v) Herstellung von 4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butan-1-ol

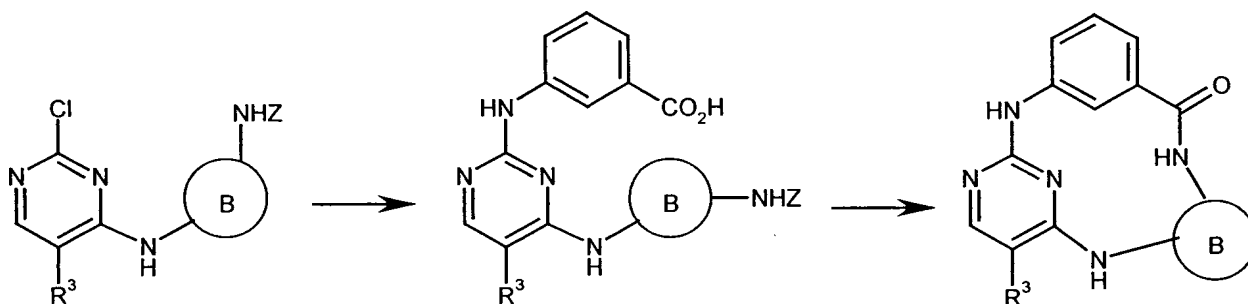


[0104] Eine Lösung von 2,28 g (10,0 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin und 1,7 ml (12,0 mmol) Triethylamin in 10 ml Acetonitril wird bei 0°C mit 1,1 ml (12,0 mmol) 4-Aminobutanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch Entfernen des Eisbades langsam unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 16 Stunden wird der gebildete Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird vollständig eingeeengt und mit Diisopropylether digeriert. Man erhält 2,74 g (9,8 mmol, entsprechend 98% der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 8.19 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 4.45 (br, 1H), 3.38 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.45 (m, 2H).
MS: 279 (EI).

Verfahrensvariante 9

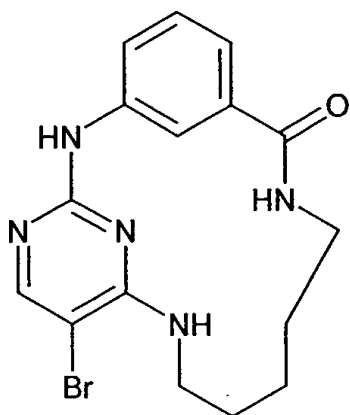
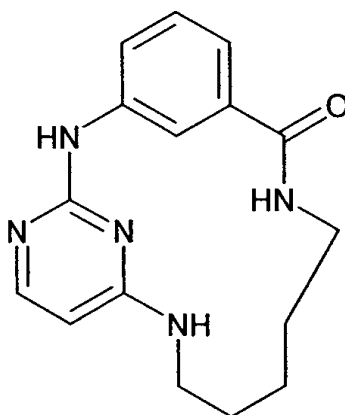
Ringschluss durch Macrolactamisierung



[0105] Synthese von Macrolactamen erfolgt nach gängigen Verfahren ((a) Xue, C.-B. J. Med. Chem. 2001, 44, 2636. (b) Jackson, F.W. J. Org. Chem. 2002, 67, 4882).

Beispiel 7.0

Herstellung von 1⁵-Brom-2,5,11-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphan-4-on (A) und 2,5,11-Triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphan-4-on (B)

**A****B**

[0106] Eine Lösung von 300 mg (0,57 mmol) 3-[4-(5-Benzyloxycarbonylamino-pentylamino)-5-brom-pyrimi-

din-2-ylamino]-benzoesäure in Methanol/Dichlormethan (40ml/5 ml) wird mit 350 mg Pd/C (10%) versetzt und 150 min in einer Niederdruck-Apparatur hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Celite filtriert und vollständig eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird in DMF/Methanol/Wasser (10,0 ml/1,0 ml/0,2 ml) gelöst und mittels Spritzenpumpe über 2 Stunden zu einer Lösung von 410 mg (2,2 mmol) EDC, 330 mg (2,2 mmol) HOBt und 0,25 ml N-Methylmorpholin in 200 ml DMF gegeben. Nach 72 Stunden wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, mit Wasser versetzt und anschließend mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeeengt. Der gebildete Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/ Methanol 1:1). Man erhält 35 mg (0,09 mmol, entsprechend 16% der Theorie) an 1⁵-Brom-2,5,11-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphan-4-on (A) und 13 mg (0,04 mmol, entsprechend 7% der Theorie) an 2,5,11-Triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphan-4-on (B).

[0107] 1⁵-Brom-2,5,11-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphan-4-on (A):

¹H-NMR (DMSO): 9.45 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.20 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

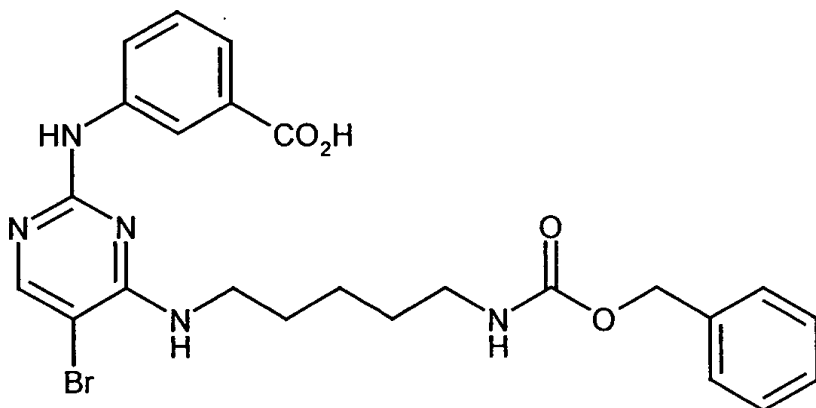
MS: 376 (ES).

[0108] 2,5,11-Triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphan-4-on (B):

¹H-NMR (DMSO): 9.21 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 5.84 (d, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.30 (m, 2H). MS: 298 (ES).

Herstellung der Zwischenprodukte

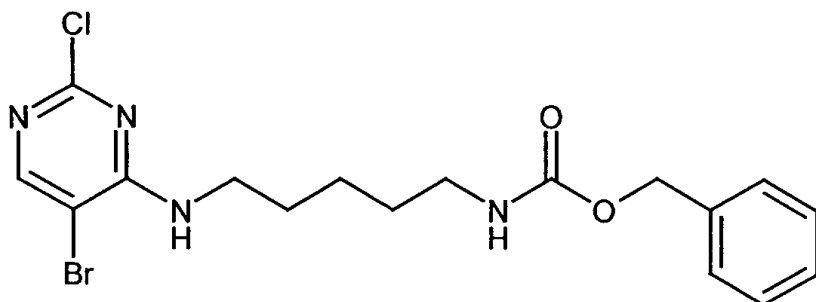
w) Herstellung von 3-[4-(5-Benzyloxycarbonylamino-pentylamino)-5-brom-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäure



[0109] Ein Reaktionsgemisch von 1,20 g (2,8 mmol) [5-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-pentyl]-carbaminsäure-benzylester und 0,37 g (2,7 mmol) 3-Aminobenzoesäure in Acetonitril/Wasser (8 ml/1,5 ml) wird 20 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird einrotiert und der verbleibende Rückstand chromatographisch (Dichlormethan/Methanol 9:1, Flashmaster II) gereinigt. Man erhält 1,27 g (2,4 mmol, entsprechend 86% der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 10.03 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.30 (m, 7H), 4.98 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.32 (m, 4H). MS: 528 (CI).

x) Herstellung von [5-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-pentyl]-carbaminsäure-benzylester



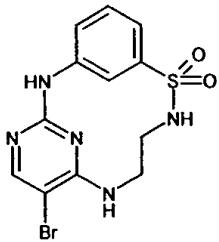
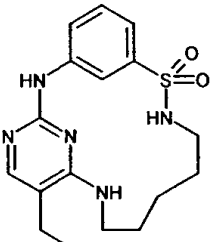
[0110] Eine Lösung von 860 mg (3,8 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin und 1,2 ml (8,5 mmol) Triethylamin in 6 ml Acetonitril wird bei 0°C mit 1,0 g (3,7 mmol) (5-Amino-pentyl)-carbaminsäure-benzylester versetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch Entfernen des Eisbades langsam unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt.

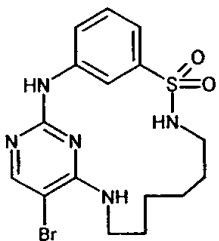
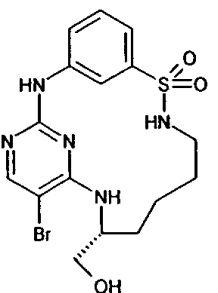
Nach 60 Stunden wird mit Wasser versetzt und anschließend mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeeengt. Der gebildete Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Hexan/ Essigester 1:1). Man erhält 1,2 g (2,8 mmol, entsprechend 77% der Theorie) des Produktes.

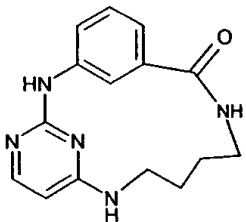
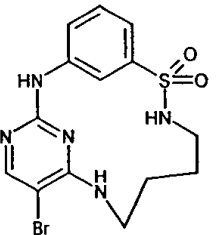
^1H -NMR (DMSO): 8.21 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.23 (t, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 1.47 (m, 4H), 1.27 (m, 2H).

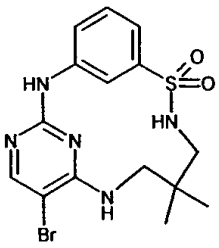
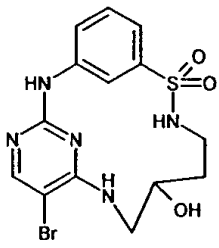
MS: 427 (ES).

[0111] In analoger Verfahrensweise zu den oben beschriebenen Verfahrensvarianten werden auch die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

		
Beispiel-Nr.	7.1	7.2
Masse	370 (ES)	362 (ES)

		
Beispiel-Nr.	7.3	7.4
Masse	426 (ES)	442 (ES)

		
Beispiel-Nr.	7.5	7.6
Masse	284 (CI)	398 (ES)

		
Beispiel-Nr.	7.7	7.8
Masse	412 (ES)	414 (ES)

[0112] Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

Beispiel 1

CDK1/CycB Kinase Assay

[0113] Rekombinante CDK1- und CycB-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus Bakulovirusinfizierten Insektenzellen (Sf9), wurden von ProQinase GmbH, Freiburg, gekauft. Das als Kinase-Substrat verwendet Histon IIIS ist über die Fa. Sigma käuflich zu erwerben.

[0114] CDK1/CycB (200 ng/Meßpunkt) wurde für 15 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des Bereiches 0,01 – 100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH8,0, 10 mM MgCl₂, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM Adenosintrisphosphat (ATP), 10 µg/Meßpunkt Histon IIIS, 0,2 µCi/Meßpunkt ³³P-gamma ATP, 0,05% NP40, 12,5% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von EDTA-Lösung (250 mM, pH8,0, 14 µl/Meßpunkt) gestoppt.

[0115] Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac) aufgetragen, und nicht-eingebautes ³³P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit Szintillator-Streifen (MeltiLex™ A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem ³³P (Substratphosphorylierung) wurde durch Szintillationsmessung in einem gamma-Strahlungsmeßgerät (Wallac) bestimmt.

Beispiel 2

CDK2/CycE Kinase Assay

[0116] Rekombinante CDK2- und CycE-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus Bakulovirusinfizierten Insektenzellen (Sf9), wurden von ProQinase GmbH, Freiburg, gekauft. Histon IIIS, das als Kinase-Substrat verwendet wurde, wurde bei der Fa. Sigma gekauft.

[0117] CDK2/CycE (50 ng/Meßpunkt) wurde für 15 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des Bereiches 0,01 – 100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH8,0, 10 mM MgCl₂, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM Adenosintrisphosphat (ATP), 10 µg/Meßpunkt Histon IIIS, 0,2 µCi/Meßpunkt ³³P-gamma ATP, 0,05% NP40, 12,5% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von EDTA-Lösung (250 mM, pH8,0, 14 µl/Meßpunkt) gestoppt.

[0118] Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac) aufgetragen, und nicht-eingebautes ³³P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit Szintillator-Streifen (MeltiLex™ A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem ³³P (Substratphosphorylierung) wurde durch Szintillationsmessung in einem gamma-Strahlungsmeßgerät (Wallac) bestimmt.

Beispiel 3

Proliferationsassay

[0119] Kultivierte humane Tumorzellen (wie angegeben) wurden in einer Dichte von 5000 Zellen/Meßpunkt

in einer 96-Loch Multititerplatte in 200 µl des entsprechenden Wachstumsmediums ausplattiert. Nach 24 Stunden wurden die Zellen einer Platte (Nullpunkt-Platte) mit Kristallviolett gefärbt (s.u.), während das Medium der anderen Platten durch frisches Kulturmedium (200 µl), dem die Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen (0 µM, sowie im Bereich 0,01 – 30 µM; die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid betrug 0,5%) zugesetzt waren, ersetzt. Die Zellen wurden für 4 Tage in Anwesenheit der Testsubstanzen inkubiert. Die Zellproliferation wurde durch Färbung der Zellen mit Kristallviolett bestimmt: Die Zellen wurden durch Zugabe von 20 µl/Meßpunkt einer 11 %igen Glutaraldehyd-Lösung 15 min bei Raumtemperatur fixiert. Nach dreimaligem Waschen der fixierten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Die Zellen wurden durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 0,1%igen Kristallviolett-Lösung (pH durch Zugabe von Essigsäure auf pH3 eingestellt) gefärbt. Nach dreimaligem Waschen der gefärbten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Der Farbstoff wurde durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 10%igen Essigsäure-Lösung gelöst. Die Extinktion wurde photometrisch bei einer Wellenlänge von 595 nm bestimmt. Die prozentuale Änderung des Zellwachstums wurde durch Normalisierung der Meßwerte auf die Extinktionwerte der Nullpunktplatte (=0%) und die Extinktion der unbehandelten (0 µM) Zellen (=100%) berechnet.

[0120] Die Ergebnisse aus den Beispielen sind in den nachfolgenden Tabellen angegeben.

Tabelle I

Beispiel-Nr.	CDK2/CycE IC₅₀ [nM]	CDK1/CycB IC₅₀ [nM]	MCF7 IC₅₀ [µM]
1.0	420	200	1,1
1.2	140	20	0,2
7.4	250	1700	4,0
7.6	320	90	0,7

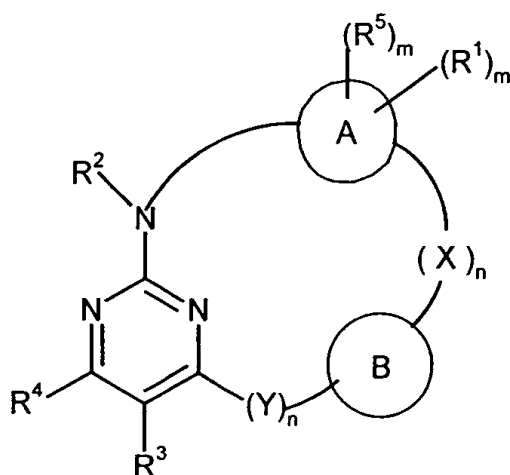
[0121] Aus den Ergebnissen der Tabelle ist deutlich ersichtlich, daß sich die erfindungsgemäßen makrozyklischen Pyrimidine durch eine hervorragende Inhibition der CDK1/Cyclin B auszeichnen. Im Durchschnitt wird auch eine gute Selektivität gegenüber CDK2 erreicht. Die Aktivität gegenüber CDK1 erklärt auch die gute zelluläre Wirkung der Substanzen. Damit sind die makrozyklischen Verbindungen den bisher bekannten Verbindungen deutlich überlegen.

Tabelle II

Beispiel-Nr.	Inhibition IC₅₀ [nM]	Proliferation IC₅₀ [µM]				
	CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	MaTu-ADR
1.0	420	1.1	1.8	1.3	2.0	0.7
1.2	140	0.2	0.3	0.2	2.2	0.12
5.1	2400	4				
7.0 A	7000	30				
7.0 B	>10000					
7.2	5000					
7.4	2000					

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I),

in der

A für C_3 - C_{12} -Aryl oder C_3 - C_{18} -Heteroaryl steht,

B für eine Bindung oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, C_3 - C_{12} -Aryl, C_3 - C_{18} -Heteroaryl, $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_{12} -Aryl, $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_{18} -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_p$ - R^{10} , $-(CH_2)_p$ - $PO_3(R^{10})_2$ oder mit der Gruppe $-NR^8R^9$, $-NR^8COR^9$, $-NR^8CSR^9$, $-NR^8SOR^9$, $-NR^8SO_2R^9$, $-NR^8CONR^8R^9$, $-NR^8COOR^9$, $-NR^8C(NH)NR^9R^{10}$, $-NR^8CSNR^9R^{10}$, $-NR^8SONR^9R^{10}$, $-NR^8SO_2NR^9R^{10}$, $-COR^8$, $-CSR^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-SO_3R^8$, $-CO_2R^8$, $-CONR^8R^9$, $-CSNR^8R^9$, $-SR^8$ oder $-CR^8(OH)-R^9$ substituiertes C_1 - C_{12} -Alkyl, C_1 - C_{12} -Alkenyl, C_2 - C_{12} -Alkynyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_{12} -Heterocycloalkyl, C_3 - C_{12} -Aryl oder C_3 - C_{18} -Heteroaryl steht,

X und Y jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe $=NR^{11}$, $-NR^{11}O-$, $-ONR^{11}-$, $=CR^6R^7$, $=C=O$, $=C=S$, $=SO$, $=SO_2$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)-$, $-S(O)_2O-$, $-OS(O)_2-$, $-CONR^8$, $-NR^8CO-$, $-OCONR^8$, $-NR^8C(O)O-$, $-CSNR^8$, $-NR^8CS-$, $-OCSNR^8$, $-NR^8CSO-$, $-SONR^8$, $-NR^8SO-$, $-SO_2NR^8$, $-NR^8SO_2-$, $-NR^8CONR^9$, $-NR^8CSNR^9$, $-NR^8SONR^9$, $-NR^8SO_2NR^9$, $-NR^8C(O)NR^9$ oder $-NR^8C(S)NR^9$ stehen,

R^1 und R^5 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkenyl, C_1 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - C_{12} -Aryl, C_3 - C_{18} -Heteroaryl oder für die Gruppe $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_{12} -Aryl, $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_{18} -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_p$ - R^{10} , $-(CH_2)_p$ - $PO_3(R^{10})_2$, $-NR^8R^9$, $-NR^8COR^9$, $-NR^8CSR^9$, $-NR^8SOR^9$, $-NR^8SO_2R^9$, $-NR^8CONR^9R^{10}$, $-NR^8COOR^9$, $-NR^8C(NH)NR^9R^{10}$, $-NR^8CSNR^9R^{10}$, $-NR^8SONR^9R^{10}$, $-NR^8SO_2NR^9R^{10}$, $-COR^8$, $-CSR^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-SO_3R^8$, $-CO_2H$, $-CO_2R^8$, $-CONR^8R^9$, $-CSNR^8R^9$, $-SR^8$ oder $-CR^8(OH)-R^9$ stehen, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen, Phenyl oder mit der Gruppe $-NR^3R^4$ substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - C_{12} -Aryl oder C_3 - C_{18} -Heteroaryl stehen und das Phenyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - C_{12} -Aryl, C_3 - C_{18} -Heteroaryl, $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_{12} -Aryl und $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_{18} -Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, oder mit der Gruppe $-CF_3$ oder $-OCF_3$ substituiert sein kann, und der Ring des C_3 - C_{10} -Cycloalkyls und das C_1 - C_{10} -Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/oder durch ein oder mehrere $=C=O$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

 R^2 für Wasserstoff oder C_1 - C_{10} -Alkyl steht,

R^3 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, C_1 - C_{10} -Alkyl, Halo- C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, Amino, $-NH-(CH_2)_p$ - C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, $-NHC_1$ - C_6 -Alkyl, $-N(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$, $-SO(C_1$ - C_6 -Alkyl), $-SO_2(C_1$ - C_6 -Alkyl), C_1 - C_6 -Alkanoyl, $-CONR^8R^9$, $-COR^{10}$, C_1 - C_6 -AlkylOAc, Carboxy, C_3 - C_{12} -Aryl, C_3 - C_{18} -Heteroaryl, $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_{12} -Aryl, $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_{18} -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_p$ - R^{10} , $-(CH_2)_p$ - $PO_3(R^{10})_2$ oder für die Gruppe $-NR^8R^9$ steht,

oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, Amino, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, $-NH-(CH_2)_p$ - C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl,

C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl steht und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl und -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

R⁴ für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl steht,

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₁₂-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, -NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl stehen und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl und -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

m für 0 bis 8 steht und

n und p für 0 bis 6 steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

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

A für C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl steht,

B für eine Bindung oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹, -NR⁸COR⁹, -NR⁸CSR⁹, -NR⁸SOR⁹, -NR⁸SO₂R⁹, -NR⁸CONR⁹R¹⁰, -NR⁸COOR⁹, -NR⁸C(NH)NR⁹R¹⁰, -NR⁸CSNR⁹R¹⁰, -NR⁸SONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -COR⁸, -CSR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂NR⁸R⁹, -SO₃R⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁸R⁹, -CSNR⁸R⁹, -SR⁸ oder -CR⁸(OH)-R⁹ substituiertes C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl, C₂-C₁₂-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Heterocycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl steht,

X und Y jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff oder für die Gruppe =NR¹¹, -NR⁸CO-, -CONR⁸-, -SO₂NR⁸- oder -NR⁸SO₂- stehen,

R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe -SO₂NR⁸R⁹ stehen,

R² für Wasserstoff oder C₁-C₁₀-Alkyl steht,

R³ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₁₀-Alkyl, Halo-C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, -NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder für die Gruppe -NR⁸R⁹ steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, -NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl steht und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl und -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

R⁴ für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl steht,

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₁₂-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, -NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl stehen und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl und -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, m für 0 bis 8 steht und

n und p für 0 bis 6 steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der

A für Phenyl oder Thiophenyl steht,

B für eine Bindung oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹ substituiertes C₁-C₁₂-Alkyl steht,

X und Y jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff oder für die Gruppe =NR¹¹, -NR⁸CO-, -CONR⁸-, -SO₂NR⁸- oder -NR⁸SO₂- stehen,

R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe -SO₂NR⁸R⁹ stehen,

R² für Wasserstoff oder C₁-C₁₀-Alkyl steht,

R³ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₁₀-Alkyl oder für die Gruppe -CONR⁸R⁹ steht,

R⁴ für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl steht,

R⁸, R⁹, und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen,

m für 0 bis 8 steht und

n für 0 bis 6 steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

A für Phenyl oder Thiophenyl steht,

B für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiertes C₁-C₁₂-Alkyl steht,

X und Y jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff oder für die Gruppe =NR¹¹, -NR⁸CO-, -CONR⁸-, -SO₂NR⁸- oder -NR⁸SO₂- stehen,

R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe -SO₂NR⁸R⁹ stehen,

R² für Wasserstoff steht,

R³ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₁₀-Alkyl oder für die Gruppe -CONR⁸R⁹ steht,

R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁸ und R¹¹ für Wasserstoff stehen,

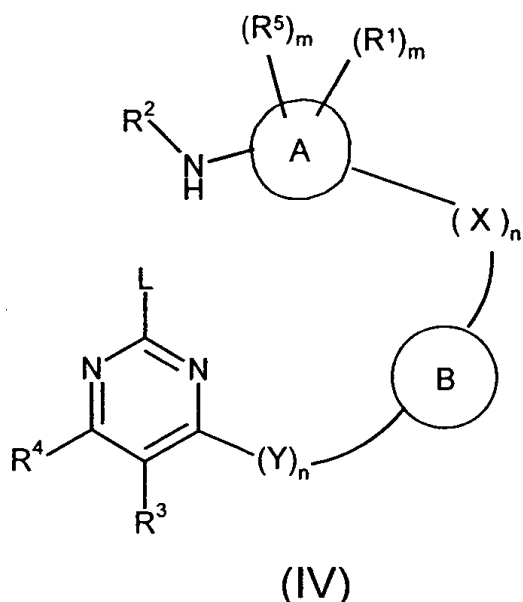
R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht,

m für 0 bis 8 steht und

n für 0 bis 6 steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

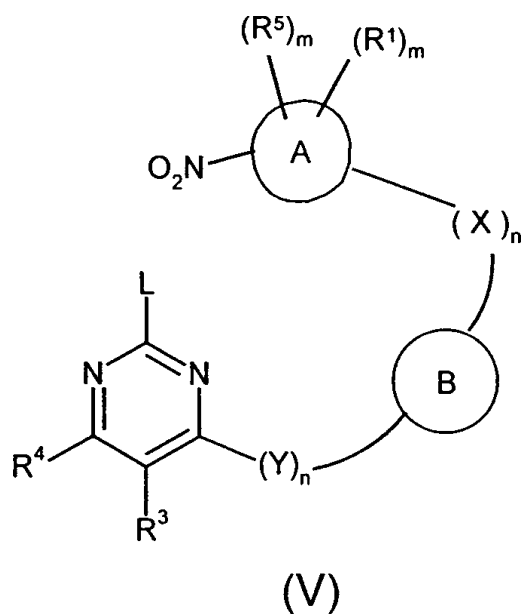
5. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, Dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

a) Verbindungen der allgemeinen Formel IV



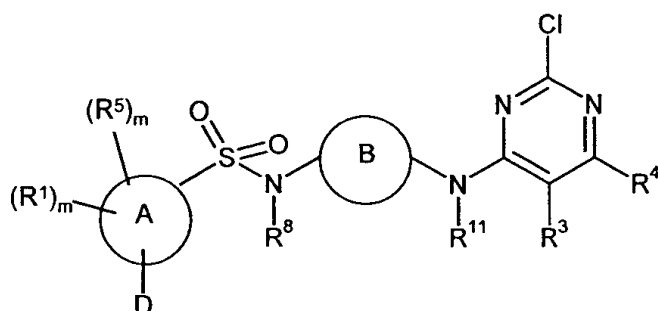
in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X , Y , A , B , m und n die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und L für eine Abgangsgruppe steht, mit einer geeigneten Säure zu Verbindungen der allgemeinen Formel I cyclisiert, oder

b) den acyclischen Vorläufer der allgemeinen Formel (V)



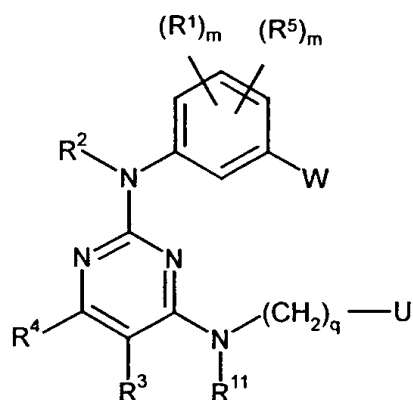
in der in der R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , X , Y , A , B , m und n die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und L für eine Abgangsgruppe steht, in einem geeigneten Lösungsmittel und einem geeignete Reduktionsmittel bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis Reflux zunächst zum Amin reduziert und anschließend das intermediär gebildete Amin zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I cyclisiert.

6. Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III



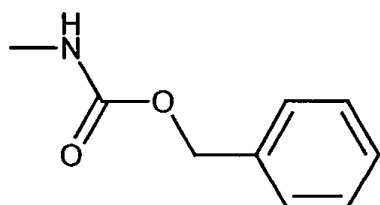
(II)

und



(III),

in denen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^{11} , A, B und m die in der allgemeinen Formel angegebenen Bedeutungen haben und D für $-NH_2$ oder $-NO_2$, q für 1 bis 12, U für die Gruppe $-OH$ oder



und W für die Gruppe $-OH$ oder $-COOH$ steht, als Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

7. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronisch und akut neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen.

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

9. Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 enthalten.

10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiöse Erkrankungen, nephrologische Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen und virale Infektionen.

11. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 und Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 9 und 10 mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I und der pharmazeutischen Mitteln, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 und 9 bis 10, als Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinasen.

13. Verwendung gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Kinase CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 oder CDK9 ist.

14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I und der pharmazeutischen Mitteln, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 und 9 bis 10 als Inhibitoren der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 β).

15. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Fig. 1

