



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2004 029 784 A1** 2006.01.05

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2004 029 784.3**

(22) Anmeldetag: **21.06.2004**

(43) Offenlegungstag: **05.01.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 475/00** (2006.01)

(71) Anmelder:

**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,  
55218 Ingelheim, DE**

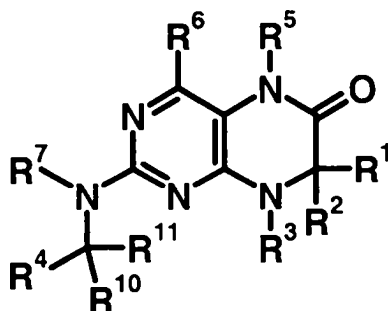
(72) Erfinder:

**Hoffmann, Matthias, Dr., 88441 Mittelbiberach, DE;  
Grauert, Matthias, Dr., 88400 Biberach, DE;  
Lehmann-Lintz, Thorsten, Dr., 88416  
Ochsenhausen, DE; Steegmaier, Martin, Dr., Wien,  
AT; Solca, Flavio, Dr., Wien, AT; Redemann,  
Norbert, Dr., 88400 Biberach, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Neue 2-Benzylaminodihydropteridinone, Verfahren zur deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel**

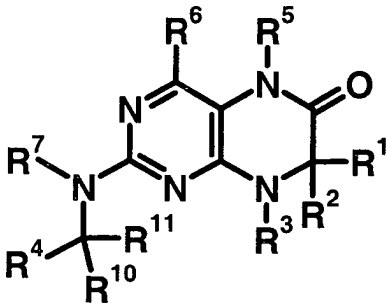
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue 2-Benzylaminodihydropteridinone der allgemeinen Formel (I),



wobei die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> die in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, deren Isomere, Verfahren zur Herstellung dieser Dihydropteridinone sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue 2-Benzylaminodihydropteridinone der allgemeinen Formel (I)



(I)

wobei die Reste  $R^1$  bis  $R^7$ ,  $R^{10}$  und  $R^{11}$  die in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, deren Isomere, Verfahren zur Herstellung dieser Dihydropteridinone sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

## Stand der Technik

## Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Pteridinon-Derivate sind als Wirkstoffe mit antiproliferativer Wirkung aus dem Stand der Technik bekannt. WO 01/019825 und WO 03/020722 beschreiben die Verwendung von Pteridinonderivaten zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

**[0003]** Tumorzellen entziehen sich teilweise oder völlig der Regulation und Kontrolle durch den Organismus und zeichnen sich durch ein unkontrolliertes Wachstum aus. Dies beruht einerseits auf dem Verlust von Kontroll-Proteinen, wie z.B. Rb, p16, p21 und p53 als auch auf der Aktivierung von so genannten Beschleunigern des Zellzykluses, den cyclin-abhängigen Kinasen (CDK's).

**[0004]** Darüber hinaus wird auch für die Proteinkinase Aurora B eine essentielle Funktion beim Eintritt in die Mitose beschrieben. Aurora B phosphoryliert Histon H3 an Ser10 und leitet damit die Chromosomenkondensation ein (Hsu et al. 2000, Cell 102: 279–91). Ein spezifischer Zellzyklusarrest in der G2/M Phase kann aber auch z.B. durch Inhibition von spezifischen Phosphatasen wie z.B. Cdc25C (Russell and Nurse 1986, Cell 45: 145–53) ausgelöst werden. Hefen mit defektem Cdc25 Gen arretieren in der G2 Phase, während eine Überexpression von Cdc25 zu einem verfrühten Eintritt in die Mitosephase führt (Russell und Nurse 1987, Cell 49: 559–67). Desweiteren kann ein Arrest in der G2/M Phase auch durch Inhibition von bestimmten Motorproteinen, den so genannten Kinesinen wie z.B. Eg5 (Mayer et al. 1999, Science 286: 971–4), oder durch Mikrotubuli stabilisierende oder destabilisierende Agentien (z.B. Colchicin, Taxol, Etoposid, Vinblastin, Vincristin) ausgelöst werden (Schiff und Horwitz 1980, Proc Natl Acad Sci USA 77: 1561–5).

**[0005]** Neben den Cyclin-abhängigen und den Aurora Kinasen spielen des weiteren die so genannten Polo-like Kinasen, eine kleine Familie von Serin/Threonin-Kinasen, eine wichtige Rolle bei der Regulation des eukaryontischen Zellzykluses. Bisher wurden die Polo-like Kinasen PLK-1, PLK-2, PLK-3 und PLK-4 in der Literatur beschrieben. Besonders für PLK-1 wurde eine zentrale Rolle in der Regulation der Mitosephase gezeigt. PLK-1 ist für die Reifung der Zentrosomen, für die Aktivierung der Phosphatase Cdc25C, sowie für die Aktivierung des Anaphase Promoting Complex verantwortlich (Glover et al. 1998, Genes Dev. 12: 3777–87; Qian et al. 2001, Mol Biol Cell. 12: 1791–9). Die Injektion von PLK-1 Antikörpern führt zu einem G2 Arrest in nicht transformierten Zellen, während Tumorzellen in der Mitosephase arretieren (Lane und Nigg 1996, J Cell Biol. 135: 1701–13). Überexpression von PLK-1 konnte für verschiedene Tumorarten, wie nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelkarzinom, Brust- und kolorektales Karzinom (Wolf et al. 1997, Oncogene 14: 543–549; Knecht et al. 1999, Cancer Res. 59: 2794–2797; Wolf et al. 2000, Pathol. Res. Pract. 196: 753–759; Takahashi et al. 2003, Cancer Sci. 94: 148–52) gezeigt werden. Daher stellt diese Klasse von Proteinen ebenfalls einen interessanten Angriffspunkt zur therapeutischen Intervention proliferativer Krankheiten dar (Liu and Erikson 2003, Proc Natl Acad Sci USA 100: 5789–5794).

**[0006]** Die Resistenz vieler Tumorarten erfordert die Entwicklung neuer Arzneimittel zur Tumorbekämpfung.

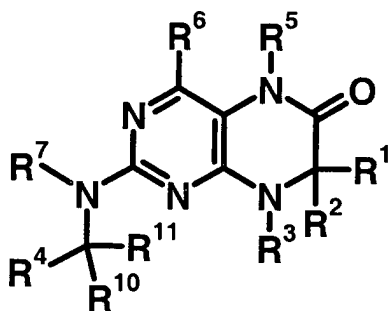
## Aufgabenstellung

**[0007]** Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung neue Verbindungen mit antiproliferativer Wirkung bereitzustellen.

## Detaillierte Beschreibung der Erfindung

**[0008]** Überraschenderweise wurde gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Reste  $R^1$  bis  $R^7$ ,  $R^{10}$  und  $R^{11}$  die nachstehend genannten Bedeutungen haben, als Inhibitoren spezifischer Zellzykluskinasen, insbesondere der Polo-like Kinasen, wirken. Die genannten Verbindungen zeigen antiproliferative Wirkung, indem sie Zellen in der Mitosephase des Zellzykluses arretieren bevor der programmierte Zelltod in den arretierten Zellen eingeleitet wird. Somit können die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise zur Behandlung von Erkrankungen, die mit der Aktivität spezifischer Zellzykluskinasen in Zusammenhang stehen und durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind, verwendet werden.

**[0009]** Die vorliegende Erfindung betrifft daher Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin

$R^1$ ,  $R^2$  gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, Aryl, Heteroaryl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Heterocycloalkyl, -X-Aryl, -X-Heteroaryl, -X-Cycloalkyl, -X-Heterocycloalkyl, - $NR^8$ -Aryl, - $NR^8$ -Heteroaryl, - $NR^8$ -Cycloalkyl, und - $NR^8$ -Heterocycloalkyl,

oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen,  $COXR^8$ ,  $CON(R^8)_2$ ,  $COR^8$  und  $XR^8$ ,

oder

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann,  $R^3$  Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{12}$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_{12}$ -Alkynyl, Aryl, Heteroaryl,  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkenyl,  $C_7$ - $C_{12}$ -Polycycloalkyl,  $C_7$ - $C_{12}$ -Polycycloalkenyl und  $C_5$ - $C_{12}$ -Spirocycloalkyl oder

$R^1$  und  $R^3$  oder  $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte  $C_3$ - $C_4$ -Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann,

$R^4$  gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl,

$R^5$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, CHO, XH, -X- $C_1$ - $C_2$ -Alkyl und einer gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl-Gruppe,

$R^6$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff,  $NH_2$ , XH, Halogen und einer gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituierten  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl-Gruppe,

$R^7$  Wasserstoff oder -CO- $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, -CO-NH- $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, -CO-X- $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, und

X jeweils unabhängig voneinander, O oder S,

$R^8$  jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_4$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_4$ -Alkynyl, Benzyl und Phenyl,

$R^{10}$  und  $R^{11}$  jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe aus gegebenenfalls substituiertem  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,

oder  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam eine 2-5 gliedrige Alkylbrücke,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate, bedeuten.

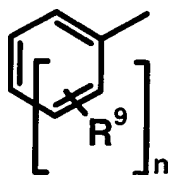
**[0010]** Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> die angegebene Bedeutung aufweisen,  
 R<sup>5</sup> Methyl, und  
 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> Wasserstoff,  
 R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff oder Methyl,  
 oder  
 R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gemeinsam Cyclopropyl,  
 bedeuten.

**[0011]** Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin  
 R<sup>3</sup> bis R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> die oben genannten Bedeutungen aufweisen und  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff oder ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl,  
 oder  
 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke,  
 bedeuten.

**[0012]** Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin  
 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> bis R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> die oben genannten Bedeutungen aufweisen, und  
 R<sup>3</sup> gleich Wasserstoff oder ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkynyl und C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, oder  
 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem und/oder verbrücktem C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-Polycycloalkyl, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-Polycycloalkenyl und C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Spirocycloalkyl enthält.

**[0013]** Weiterhin besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin  
 R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> bis R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> die oben genannten Bedeutungen aufweisen, und  
 R<sup>4</sup> ein Rest der allgemeinen Formel



R<sup>9</sup> gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Heterocycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, -O-Aryl, -O-Heteroaryl, -O-Cycloalkyl, und -O-Heterocycloalkyl oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, -CONH<sub>2</sub>, -COOR<sup>8</sup>, -OCON(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>8</sup>, -NHCON(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Halogen, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-Q<sup>1</sup>, -CONR<sup>8</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-Q<sup>1</sup>, -CONR<sup>8</sup>-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl-Q<sup>1</sup>, -CONR<sup>8</sup>-Q<sup>2</sup>, Halogen, OH, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -COR<sup>8</sup>, -COOR<sup>8</sup>, -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>8</sup>, -CONR<sup>8</sup>OC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-Q<sup>1</sup> und CONR<sup>8</sup>O-Q<sup>2</sup>,

R<sup>8</sup> jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynyl und Phenyl,  
 Q<sup>1</sup> Wasserstoff, -NHCOR<sup>8</sup>, oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer gegebenenfalls substituierten -NH-Aryl-, -NH-Heteroaryl-, Aryl-, Heteroaryl-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl- und Heterocycloalkyl-Gruppe,  
 Q<sup>2</sup> Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl- und C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-Gruppe,  
 und  
 n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5,  
 bedeuten.

**[0014]** Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin  
 Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, n, R<sup>4</sup> bis R<sup>9</sup> die oben genannten Bedeutungen aufweisen,  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend Methyl, Ethyl, Propyl, Allyl und Propargyl  
 oder  
 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam Cyclopropyl,  
 R<sup>3</sup> Wasserstoff, oder gegebenenfalls substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes und/oder verbrücktes C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl und  
 R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> Wasserstoff bedeuten.  
 bedeuten.

**[0015]** Überaus bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin  $Q^1$ ,  $Q^2$ , n,  $R^1$  bis  $R^4$ ,  $R^6$  bis  $R^8$ ,  $R^{10}$  und  $R^{11}$  die oben genannten Bedeutungen aufweisen, und  $R^9$  gleich oder verschieden, Wasserstoff oder einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen,  $(C_1-C_6-alkyl)_2N-$ ,  $CF_3$ ,  $NH_2SO_2-$ ,  $-CONH-C_6-C_{14}-Aryl$ ,  $-CONH-C_1-C_4-alkyl-C_6-C_{14}-Aryl$  und  $-O-C_1-C_4-alkyl$ , bedeuten.

**[0016]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel (I) zur Verwendung als Arzneimittel.

**[0017]** Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindung der Formel (I) zur Verwendung als Arzneimittel mit antiproliferativer Wirkung.

**[0018]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Krebs, bakteriellen und viralen Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika induzierter Alopezie und Mukositis, kardiovaskulärer Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, sowie chronisch und akut neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise zur Behandlung von Krebs, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen, insbesondere bevorzugt zur Behandlung von Krebs Und Entzündungserkrankungen.

**[0019]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibitierung der Polo-like Kinasen, insbesondere der Polo-like Kinase PLK-1.

**[0020]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von auf Überexpression der Polo-like Kinasen, insbesondere der PLK-1 Kinasen, beruhenden Tumorerkrankungen.

**[0021]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Methode zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Krebs, bakteriellen und viralen Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika induzierter Alopezie und Mukositis, kardiovaskulärer Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, sowie chronisch und akut neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise zur Behandlung von Krebs, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen, insbesondere bevorzugt zur Behandlung von Krebs Und Entzündungserkrankungen, wobei man einem Patienten eine effektive Menge einer Verbindung der Formel (I) verabreicht.

**[0022]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

**[0023]** Als Alkylgruppen sowie Alkylgruppen, welche Bestandteil anderer Reste sind, werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1 bis 6, besonders bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl und Dodecyl. Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl und Dodecyl sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Propyl die beiden isomeren Reste n-Propyl und iso-Propyl, die Bezeichnung Butyl n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl, die Bezeichnung Pentyl, iso-Pentyl, Neopentyl etc.

**[0024]** In den vorstehend genannten Alkylgruppen können gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere Reste ersetzt sein. Beispielsweise können diese Alkylgruppen durch Methyl, Chlor oder Fluor, vorzugsweise Fluor, substituiert sein. Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkylgruppe ersetzt sein.

**[0025]** Als Alkylbrücke werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Etyhlen, Propylen-, Isopropylen-, n-Butylen, iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc. Brücken bezeichnet. Besonders bevorzugt sind Etyhlen, Propylen- und Butylen-Brücken. In den genannten Alkylbrücken können gegebenenfalls 1 bis 2 C-Atome durch ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel ersetzt sein.

**[0026]** Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2–6 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 2–3 Kohlenstoffatomen betrachtet, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen. Beispielsweise werden genannt: Ethenyl, Propenyl, Butenyl, Pentenyl etc. Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propenyl, Butenyl etc. sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Butenyl 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1-Methyl-1-Propenyl, 1-Methyl-2-Propenyl, 2-Methyl-1-Propenyl, 2-Methyl-2-Propenyl und 1-Ethyl-1-Ethenyl.

**[0027]** In den vorstehend genannten Alkenylgruppen können, soweit nicht anders beschrieben, gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere Reste ersetzt sein. Beispielsweise können diese Alkenylgruppen durch Methyl, Chlor oder Fluor, vorzugsweise Fluor, substituiert sein. Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkenylgruppe ersetzt sein.

**[0028]** Als Alkynylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkynylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl etc., vorzugsweise Ethinyl oder Propinyl.

**[0029]** In den vorstehend genannten Alkynylgruppen können, soweit nicht anders beschrieben, gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere Reste ersetzt sein. Beispielsweise können diese Alkynylgruppen durch Methyl, Chlor oder Fluor, vorzugsweise Fluor, substituiert sein. Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkynylgruppe ersetzt sein.

**[0030]** Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 6 oder 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Phenyl, das, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen kann: OH, NO<sub>2</sub>, CN, OMe, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, vorzugsweise C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, vorzugsweise -O-Methyl oder -O-Ethyl, -COOH, -COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, vorzugsweise -O-Methyl oder -O-Ethyl, oder -CONH<sub>2</sub>.

**[0031]** Als Heteroarylreste, in denen bis zu zwei C-Atome durch ein oder zwei Stickstoffatome ersetzt sind werden beispielsweise, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Pyridin, Pyrimidin, genannt, wobei jeder der vorstehend genannten Heteroarylringe gegebenenfalls ferner an einen Benzolring anneliert sein kann, vorzugsweise Benzimidazol, und wobei diese Heterocyclen, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen können: F, Cl, Br, OH, OMe, Methyl, Ethyl, CN, CONH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Pyridyl.

**[0032]** Als Cycloalkylreste werden Cycloalkylreste mit 3–12 Kohlenstoffatomen beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet, wobei jeder der vorstehend genannten Cycloalkylreste gegebenenfalls ferner einen oder mehrere Substituenten tragen kann, beispielsweise: OH, NO<sub>2</sub>, CN, OMe, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> oder Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, vorzugsweise C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, vorzugsweise -O-Methyl oder -O-Ethyl, -COOH, -COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, vorzugsweise -COO-Methyl oder -COO-Ethyl oder -CONH<sub>2</sub>. Besonders bevorzugte Substituenten der Cycloalkylreste sind =O, OH, NH<sub>2</sub>, Methyl oder F.

**[0033]** Als Cycloalkenylreste werden Cycloalkylreste mit 3–12 Kohlenstoffatomen, die mindestens eine Doppelbindung aufweisen, beispielsweise Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl, vorzugsweise Cyclopropenyl, Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl bezeichnet, wobei jeder der vorstehend genannten Cycloalkenylreste gegebenenfalls ferner einen oder mehrere Substituenten tragen kann.

**[0034]** "=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

**[0035]** Als Heterocycloalkylreste werden, soweit in den Definitionen nicht anders beschrieben, 3 bis 12 gliedrige, vorzugsweise 5-, 6- oder 7-gliedrige, gesättigte oder ungesättigte Heterocyclen, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können, beispielsweise Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuranon,  $\gamma$ -Butyrolacton,  $\alpha$ -Pyran,  $\gamma$ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazolin, Pyrazolidin, Imidazolin, Imidazolidin, Tetrazol, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin, Thiomorpholin, Diazepan, Oxazin, Tetrahydro-oxazinyl, Isothi-

azol, Pyrazolidin genannt, vorzugsweise Morpholin, Pyrrolidin, Piperidin oder Piperazin, genannt, wobei der Heterocyclus gegebenenfalls Substituenten tragen kann, beispielsweise C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl.

**[0036]** Als Polycycloalkylreste werden gegebenenfalls substituierte, Bi-, Tri-tetra- oder pentacyclische Cycloalkylreste, beispielsweise Pinan, 2,2,2-Octan, 2,2,1-Heptan oder Adamantan, bezeichnet. Als Polycycloalkenylreste werden gegebenenfalls verbrückte oder/und substituierte, 8-gliedrige Bi-, Tri-tetra- oder pentacyclische Cycloalkenylreste, vorzugsweise Bicycloalkenyl- oder Tricycloalkenylreste, sofern sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, beispielsweise Norbornen, bezeichnet.

**[0037]** Als Spiroalkylreste werden gegebenenfalls substituierte spirocyclische C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> Alkylreste bezeichnet.

**[0038]** Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, besonders bevorzugt Chlor, bezeichnet.

**[0039]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren, Diastereomeren oder Racemate, in Form der Tautomere, in Form ihrer Solvate, vorzugsweise in Form ihrer Hydrate, sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren – wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren, beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, oder organische Säuren, wie beispielsweise Oxal-, Fumar-, Diglycol- oder Methansulfonsäure, vorliegen.

**[0040]** Der Substituent R<sup>1</sup> kann ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, vorzugsweise C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, Ethyl oder Propyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, vorzugsweise Allyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, vorzugsweise Propargyl, Aryl, Heteroaryl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Heterocycloalkyl, -X-Aryl, -X-Heteroaryl, -X-Cycloalkyl, -X-Heterocycloalkyl, -NR<sup>8</sup>-Aryl, -NR<sup>8</sup>-Heteroaryl, -NR<sup>8</sup>-Cycloalkyl, und -NR<sup>8</sup>-Heterocycloalkyl, oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, COXR<sup>8</sup>, CON(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>8</sup> und XR<sup>8</sup>, vorzugsweise Wasserstoff, bedeuten. Vorzugsweise bedeutet der Substituent R<sup>1</sup> Ethyl oder Wasserstoff, besonders bevorzugt Wasserstoff.

**[0041]** Der Substituent R<sup>2</sup> kann ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, vorzugsweise C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, Ethyl oder Propyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, vorzugsweise Allyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, vorzugsweise Propargyl, Aryl, Heteroaryl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Heterocycloalkyl, -X-Aryl, -X-Heteroaryl, -X-Cycloalkyl, -X-Heterocycloalkyl, -NR<sup>8</sup>-Aryl, -NR<sup>8</sup>-Heteroaryl, -NR<sup>8</sup>-Cycloalkyl, und -NR<sup>8</sup>-Heterocycloalkyl, oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, COXR<sup>8</sup>, CON(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>8</sup> und XR<sup>8</sup>, vorzugsweise Wasserstoff, bedeuten. Vorzugsweise bedeutet der Substituent R<sup>2</sup> Ethyl oder Wasserstoff, besonders bevorzugt Ethyl.

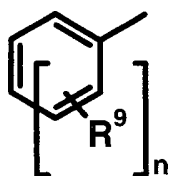
**[0042]** Die Substituenten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> können gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke, vorzugsweise eine 2-gliedrige Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome, beispielsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, vorzugsweise Sauerstoff oder Stickstoff, enthalten kann, bedeuten.

**[0043]** Der Substituent R<sup>3</sup> kann Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, vorzugsweise C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-Polycycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Polycycloalkenyl und C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Spirocycloalkyl oder

R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> oder R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann.

**[0044]** Vorzugsweise bedeutet der Substituent R<sub>3</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl, insbesondere bevorzugt Methyl oder Cyclopentyl.

**[0045]** Der Substituent R<sup>4</sup> kann gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl, vorzugsweise ein Rest der allgemeinen Formel



bedeuten.

**[0046]** Der Index  $n$  kann 0, 1, 2, 3, 4 oder 5, vorzugsweise 1 oder 2, besonders bevorzugt 1 bedeuten.

**[0047]** Der Substituent  $R^5$  kann ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, CHO, XH,  $-X-C_1-C_2$ -Alkyl und einer gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_3$ -Alkyl-Gruppe, vorzugsweise Methyl bedeuten. Vorzugsweise bedeutet der Substituent  $R^5$  Methyl.

**[0048]** Der Substituent  $R^6$  kann ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff,  $NH_2$ , XH, Halogen und einer gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituierten  $C_1-C_3$ -Alkyl-Gruppe, bedeuten.

**[0049]** Vorzugsweise bedeutet der Substituent  $R^6$  Wasserstoff.

**[0050]** Der Substituent  $R^7$  kann Wasserstoff,  $-CO-X-C_1-C_4$ -Alkyl, vorzugsweise  $-CO-O$ -Methyl oder  $-CO-O$ -Ethyl,  $-CO-NH-C_1-C_4$ -Alkyl, vorzugsweise  $-CO-NH$ -Methyl oder  $-CO-NH$ -Ethyl, oder  $-CO-C_1-C_4$ -Alkyl, vorzugsweise  $-CO$ -Methyl bedeuten. Vorzugsweise bedeutet der Substituent  $R^7$  Wasserstoff.

**[0051]** X kann jeweils unabhängig voneinander, Sauerstoff oder Schwefel, vorzugsweise Sauerstoff, bedeuten.

**[0052]** Der Substituent  $R^8$  kann jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $C_1-C_4$ -Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl,  $C_2-C_4$ -Alkenyl,  $C_2-C_4$ -Alkynyl, Benzyl und Phenyl, bedeuten.

**[0053]** Vorzugsweise bedeutet der Substituent  $R^8$  Methyl, Phenyl oder Benzyl.

**[0054]** Der Substituent  $R^9$  kann gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $C_1-C_6$ -Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Isopropyl,  $C_2-C_6$ -Alkenyl, vorzugsweise Allyl oder Homoallyl,  $C_2-C_6$ -Alkynyl, vorzugsweise Propargyl  $-O-C_1-C_6$ -Alkyl, vorzugsweise  $-O$ -Methyl, oder  $O$ -Ethyl,  $-O-C_2-C_6$ -Alkenyl,  $-O-C_2-C_6$ -Alkynyl,  $C_3-C_6$ -Heterocycloalkyl, vorzugsweise Piperazinyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl,  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, Aryl, vorzugsweise Phenyl, oder Naphthalinyl, Heteroaryl, vorzugsweise Pyridinyl oder Pyrimidinyl,  $-O$ -Aryl, vorzugsweise  $-O$ -Phenyl,  $O$ -Heteroaryl, vorzugsweise  $o$ -Pyridinyl oder  $O$ -Pyrimidinyl,  $-O$ -Cycloalkyl, vorzugsweise  $O$ -Cyclopentyl, oder  $O$ -Cyclohexyl, und  $-O$ -Heterocycloalkyl vorzugsweise  $-O$ -Morpholinyl,  $-O$ -Piperidinyl,  $-o$ -Pyrrolidinyl, oder  $-o$ -Piperazinyl, oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff,  $-CONH_2$ ,  $-COOR^8$ ,  $-OCON(R^8)_2$ ,  $-N(R^8)_2$ ,  $-NHCOR^8$ ,  $-NHCON(R^8)_2$ ,  $-NO_2$ ,  $CF_3$ , Halogen,  $-O-C_1-C_6$ -Alkyl- $Q^1$ ,  $-CONR^8-C_1-C_{10}$ -Alkyl- $Q^1$ ,  $-CONR^8-C_2-C_{20}$ -Alkenyl- $Q^1$ ,  $-CONR^8-Q^2$ , Halogen, OH,  $-SO_2R^8$ ,  $-SO_2N(R^8)_2$ ,  $-COR^8$ ,  $-COOR^8$ ,  $-N(R^8)_2$ ,  $-NHCOR^8$ ,  $-CONR^8OC_1-C_{10}$ -Alkyl- $Q^1$  und  $-CONR^8O-Q^2$ , Vorzugsweise bedeutet der Substituent  $R^9$ - $CONR^8-Q^2$  oder  $-CONR^8OC_1-C_{10}$ -Alkyl- $Q^1$ .

**[0055]** Der Substituenten  $R^{10}$  und  $R^{11}$  können jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes  $C_1-C_4$ -Alkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, oder  $R^{10}$  und  $R^{11}$  können gemeinsam eine 2–5 gliedrige Alkylbrücke, vorzugsweise eine 2-gliedrige Alkylbrücke, bedeuten.

**[0056]** Besonders bevorzugt bedeuten die Substituenten  $R^{10}$  und  $R^{11}$  Wasserstoff.

**[0057]**  $Q^1$  kann Wasserstoff,  $-NHCOR^8$  oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer gegebenenfalls substituierten  $-NH$ -Aryl-,  $-NH$ -Heteroaryl-, Aryl-, vorzugsweise Phenyl, Heteroaryl-,  $C_3-C_8$ -Cycloalkyl- und Heterocycloalkyl-Gruppe, bedeuten.

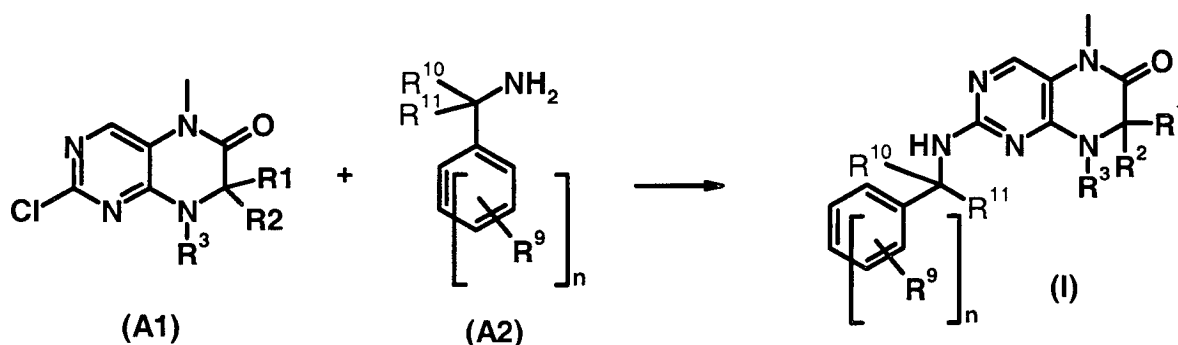
**[0058]**  $Q^2$  kann Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer gegebenenfalls

substituierten Aryl-, vorzugsweise Phenyl, Heteroaryl- und C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-Gruppe, bedeuten.

[0059] Alle in der Bedeutung für R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup> genannten Reste können gegebenenfalls verzweigt und/oder substituiert sein.

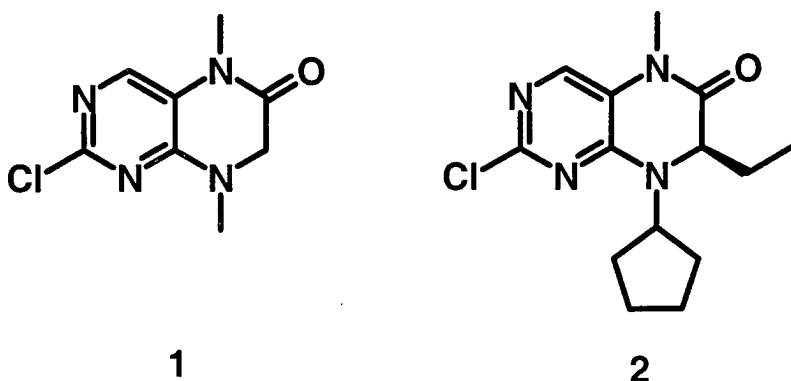
[0060] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können nach folgendem Syntheseverfahren hergestellt werden, wobei die Substituenten der allgemeinen Formeln (A1), (A2) und (I) die zuvor genannten Bedeutungen haben. Dieses Verfahren ist als Erläuterung der Erfindung zu verstehen ohne selbige auf deren Gegenstand zu beschränken.

[0061] Eine Verbindung der Formel (A1) wird mit einem gegebenenfalls substituiertem Benzylamin (A2) zu der allgemeinen Formel (I) umgesetzt. Die Verbindungen der Formel (A1) können wie auf Seite 23 der WO 2003020722 beschrieben erhalten werden. Analog zu dem dort beschriebenen Verfahren können auch enantiomerenreine Verbindungen (A1) bezüglich der Stereochemie an R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> erhalten werden. Das verwendete 4-Aminomethyl-N-benzylbenzamid kann z.B. nach folgender Literaturstelle erhalten werden: H. G. Kazmirowski, P. Neuland, H. Landmann, F. Markwardt Pharmazie 1967, 22(9), 465-70.



[0062] Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Analogie der nachfolgenden Beispiele dargestellt werden.

[0063] Folgende 2-Chlor-dihydropteridinone wurden in den Synthesen eingesetzt



Ausführungsbeispiel

Beispiel 9

[0064] 0,5 g 1 wurde zusammen mit 1,15 g 4-Aminomethyl-N-benzylbenzamid in 2,5 mL Sulfolan für 30 min auf 160°C gerührt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wurde mit 20 mL Methanol verdünnt und der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit Methanol nachgewaschen und getrocknet. Es ergab 470 mg hellbraune Kristalle mit Smp. 162°C.

Beispiel 10

[0065] 0,2 g 1 wurde mit 0,4 g 4-Aminomethylbenzolsulfonamid × HCl und 0,34 mL 30%iger Natriummethylatlösung in 1 mL Sulfolan bei 160°C für 2 h gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit Methanol und Ether verdünnt, vom Niederschlag abfiltriert, die Mutterlauge eingeeengt und der Rückstand mit Methylenchlorid und 2N Salzsäure extrahiert. Aus der Methylenchloridphase kristallisiert ein gelber Niederschlag aus, der abfiltriert und

getrocknet wurde. Es ergab 40 mg gelbe Kristalle mit Smp. 248°C.

#### Beispiel 11

**[0066]** 0,1 g 2 wurde zusammen mit 168 µL Benzylamin ohne Lösungsmittel bei 160°C für 1 h und 45 Minuten zusammengeschmolzen. Der Rückstand wurde nach dem Abkühlen mit wenig Dichlormethan und Methanol gelöst und mit Ether versetzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und die Mutterlauge eingeeengt und einer Kieselgelchromatographie unterworfen. Als Eluent wurde Dichlormethan : Methanol : wässrige Ammoniaklösung im Verhältnis 95 : 5 : 0,5 angewendet. Anschließend wurden die produktenthaltenden Fraktionen vereinigt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst, mit etherischer HCl und Petrolether versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Es ergab 0,08 g eines hellbraunen hygroskopischen Feststoffes.

#### Beispiel 12

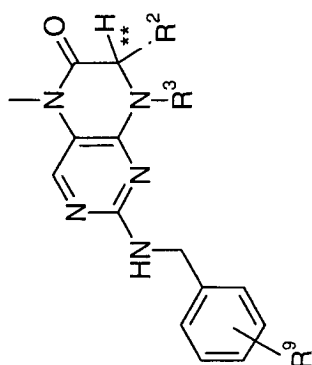
**[0067]** 0,1 g 2 und 95 µL 3-Chlorbenzylamin wurden ohne Lösungsmittel 2h bei 160°C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Methanol und Dichlormethan digeriert und mit Ether versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und die Mutterlauge chromatographisch wie in Beispiel 11 beschrieben gereinigt. Die Produktfraktionen wurden vereinigt und eingeeengt. Anschließend wurde das Produkt in Aceton gelöst, mit einer Oxalsäurelösung in Isopropanol versetzt und der Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Es ergab 72 mg eines weißen Feststoffes mit Smp. 171°C.

#### Beispiel 14

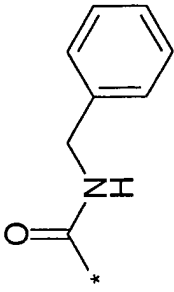
**[0068]** 0,1 g 2 und 100 µL 3-Methoxybenzylamin wurden ohne Lösungsmittel 2h bei 160°C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Methanol und Dichlormethan digeriert und mit Ether versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und die Mutterlauge chromatographisch wie in Beispiel 11 beschrieben gereinigt. Die Produktfraktionen wurden vereinigt und eingeeengt. Anschließend wurde das Produkt in Aceton gelöst, mit einer Oxalsäurelösung in Isopropanol versetzt und der Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Es ergab 97 mg eines weißen Feststoffes mit Smp. 175°C.

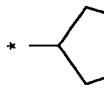
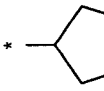
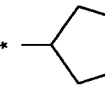
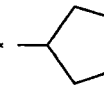
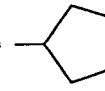
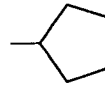
**[0069]** Analog zu vorstehend beschriebener Vorgehensweise wurden u.a. die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erhalten.

Tabelle 1



Beispiel	Konfig. **H/R2	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>9</sup> ortho	R <sup>9</sup> meta	R <sup>9</sup> para	Smp.
1		H	-CH <sub>3</sub>	H	H	H	
2		H	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	250°C
3		H	-CH <sub>3</sub>	H	-CF <sub>3</sub>	H	206°C
4		H	-CH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	194°C

Beispiel	Konfig. *H/R2	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>9</sup> ortho	R <sup>9</sup> meta	R <sup>9</sup> para	Smp.
5		H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>	195°C
6		H	-CH <sub>3</sub>	H	H	F	253°C
7		H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	H	194°C
8		H	CH <sub>3</sub>	H	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	235°C
9		H	-CH <sub>3</sub>	H	H		162°C
10		H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	248°C

Beispiel	Konfig. **H/R2	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>9</sup> ortho	R <sup>9</sup> meta	R <sup>9</sup> para	Smp.
12	R	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	Cl	H	171°C
13	R	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	H	Cl	149°C
14	R	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-OCH <sub>3</sub>	H	H	175°C
15	R	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	H	H	144°C
16	R	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		Cl	H	H	177°C
17	R	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	H	-OCH <sub>3</sub>	

\* Bindungsposition

**[0070]** Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die Inhibition spezifischer Zellzykluskinasen, insbesondere die inhibierende Wirkung auf die Proliferation kultivierter humaner Tumorzellen, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, wie z.B. Endothelzellen, eine Rolle spielen.

**[0071]** Wie durch DNA-Färbung mit darauf folgender FACS Analyse gezeigt werden konnte, ist die, durch die erfindungsgemäßen Verbindungen bewirkte, Proliferationsinhibition vermittelt durch einen Arrest der Zellen vor allem in der G2/M Phase des Zellzyklus. Die Zellen arretieren abhängig von den verwendeten Zellen für eine bestimmte Zeitspanne in dieser Zellzyklus Phase, bevor der programmierte Zelltod eingeleitet wird. Ein Arrest in der G2/M Phase des Zellzyklus wird z.B. durch die Inhibition spezifischer Zellzykluskinasen ausgelöst. Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Isomere und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Erkrankungen, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind.

**[0072]** Zu solchen Erkrankungen gehören beispielsweise: Virale Infektionen (z.B. HIV und Kaposi Sarkoma); Entzündung und Autoimmun-Erkrankungen (z.B. Colitis, Arthritis, Alzheimer Erkrankung, Glomerulonephritis und Wund-Heilung); bakterielle, fungale und/oder parasitäre Infektionen; Leukämien, Lymphoma und solide

Tumore; Haut-Erkrankungen (z.B. Psoriasis); Knochen-Erkrankungen; kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Restenose und Hypertrophie). Ferner sind sie nützlich als Schutz von proliferierenden Zellen (z.B. Haar-, Intestinal-, Blut- und Progenitor-Zellen) gegen DNA-Schädigung durch Strahlung, UV-Behandlung und/oder zytostatischer Behandlung (Davis et al., 2001).

**[0073]** Die neuen Verbindungen können zur Prävention, Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend genannten Erkrankungen, auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, die für dieselben Indikationen Verwendung finden, z.B. Cytostatika, Hormone oder Antikörper verwendet werden.

**[0074]** Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde im PLK1 Inhibitionsassay, im Cytotoxizitätstest an kultivierten humanen Tumorzellen und/oder in einer FACS-Analyse, beispielsweise an HeLa S3-Zellen, bestimmt. Die Verbindungen zeigten in beiden Testmethoden eine gute bis sehr gute Wirksamkeit, d.h. beispielsweise einen  $EC_{50}$ -Wert im HeLa S3-Cytotoxizitätstest kleiner  $5 \mu\text{mol/L}$ , in der Regel kleiner  $1 \mu\text{mol/L}$  und einen  $IC_{50}$ -Wert im PLK1-Inhibitionsassay kleiner  $1 \mu\text{mol/L}$ .

#### PLK1 Kinaseassay

#### Enzymherstellung:

**[0075]** Rekombinantes humanes und an seinem N-terminalen Ende mit GST verbundenes PLK1 Enzym wird aus Bakulovirus infizierten Insektenzellen (Sf21) isoliert. Die Reinigung erfolgt durch Affinitätschromatographie an Glutathion Sepharose Säulen.

**[0076]**  $4 \times 10^7$  Sf21 Zellen (*Spodoptera frugiperda*) in 200 ml Sf-900 II Serum freien Insektenzellmedium (Life Technologies) werden in eine Spinnerflasche ausgesät. Nach 72 Stunden Inkubation bei  $27^\circ\text{C}$  und 70 rpm werden  $1 \times 10^8$  Sf21 Zellen in insgesamt 180 ml Medium in eine neue Spinnerflasche ausgesät. Nach weiteren 24 Stunden werden 20 ml rekombinanter Baculovirus Stammsuspension zugesetzt und die Zellen 72 Stunden bei  $27^\circ\text{C}$  bei 70 rpm kultiviert. 3 Stunden vor dem Ernten wird Okadainsäure zugesetzt (Calbiochem, Endkonzentration  $0,1 \mu\text{M}$ ) und die Suspension weiter inkubiert. Die Zellzahl wird bestimmt, die Zellen abzentrifugiert (5 Minuten,  $4^\circ\text{C}$ , 800 rpm) und  $1 \times$  mit PBS (8 g NaCl/l, 0,2 g KCl/l, 1,44 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{l}$ , 0,24 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{l}$ ) gewaschen. Nach nochmaligem Abzentrifugieren wird das Pellet in flüssigem Stickstoff Schock gefroren. Danach wird das Pellet rasch aufgetaut und in eiskaltem Lysispuffer (50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM DTT, 5  $\mu\text{g/ml}$  Leupeptin, 5  $\mu\text{g/ml}$  Aprotinin, 100  $\mu\text{M}$  NaF, 100  $\mu\text{M}$  PMSF, 10 mM  $\beta$ -Glycerolphosphat, 0,1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 30 mM 4-Nitrophenylphosphate) zu  $1 \times 10^8$  Zellen/17,5 ml resuspendiert. Die Zellen werden 30 Minuten auf Eis lysiert. Nach dem Entfernen der Zelltrümmer durch Zentrifugation (4000 rpm, 5 Minuten) wird der klare Überstand mit Glutathion Sepharosebeads versetzt (1 ml resuspendierte und gewaschene Beads für 50 ml Überstand) und 30 Minuten bei  $4^\circ\text{C}$  auf einem Rotationsbrett inkubiert. Danach werden die Beads mit Lysispuffer gewaschen und das rekombinante Protein mit 1 ml Elutionspuffer/ml resuspendierte Beads (Elutionspuffer: 100 mM Tris/HCl pH = 8,0, 120 mM NaCl, 20 mM reduziertes Glutathion (Sigma G-4251), 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM DTT) von den Beads eluiert. Die Proteinkonzentration wird mittels Bradford Assay bestimmt.

#### Assaydurchführung:

**[0077]** In einem Napf einer 96-Loch Rundbodenplatte (Fa. Greiner bio-one, PS-Microtiterplatte Nr.650101) werden folgende Komponenten zusammengefügt:

- 10  $\mu\text{l}$  zu testende Verbindung in variabler Konzentration (z.B. beginnend bei  $300 \mu\text{M}$ , und Verdünnung in 1:3) in 6% DMSO, 0,5 mg/ml Casein (Sigma C-5890), 60 mM  $\beta$ -Glycerolphosphat, 25 mM MOPS pH = 7,0, 5 mM EGTA, 15 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM DTT
- 20  $\mu\text{l}$  Substratlösung (25 mM MOPS pH = 7,0, 15 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM DTT, 2,5 mM EGTA, 30 mM  $\beta$ -Glycerolphosphat, 0,25 mg/ml Casein)
- 20  $\mu\text{l}$  Enzymverdünnung (1:100 Verdünnung des Enzymstocks in 25 mM MOPS pH = 7,0, 15 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM DTT)
- 10  $\mu\text{l}$  ATP Lösung (45  $\mu\text{M}$  ATP mit  $1,11 \times 10^6$  Bq/ml gamma-P33-ATP).

**[0078]** Durch Zusatz der ATP Lösung wird die Reaktion gestartet und 45 Minuten bei  $30^\circ\text{C}$  unter leichtem Schütteln (650 rpm auf IKA Schüttler MTS2) durchgeführt. Die Reaktion wird durch Zusatz von 125  $\mu\text{l}$  eiskalter 5%iger TCA pro Napf gestoppt und mindestens 30 Minuten auf Eis inkubiert. Das Präzipitat wird durch Ernten auf Filterplatten (96-well-Microtiter-Filterplatte: UniFilter-96, GF/B; Fa. Packard; Nr.6005177) übertragen, dann viermal mit 1 %iger TCA gewaschen und bei  $60^\circ\text{C}$  getrocknet. Nach Zugabe von 35  $\mu\text{l}$  Szintillationslösung (Ready-Safe; Beckmann) pro Napf wird die Platte mit Sealing-tape zugeklebt und die präzipitierte Menge P33

mit dem Wallac Betacounter gemessen.

**[0079]** Die Messdaten werden mit der Standard Graphpad Software (Levenburg-Marquard Algorithmus) ausgewertet.

**[0080]** Messung der Cytotoxizität an kultivierten humanen Tumorzellen Zur Messung der Cytotoxizität an kultivierten humanen Tumorzellen wurden Zellen der zervikalen Carcinoma Tumorzell-Linie HeLa S3 (erhalten von American Type Culture Collection (ATCC)) in Ham's F12 Medium (Life Technologies) und 10% fötalem Rinderserum (Life Technologies) kultiviert und in der log-Wachstumsphase geerntet. Anschließend wurden die HeLa S3 Zellen in 96-well Platten (Costar) mit einer Dichte von 1000 Zellen pro well eingebracht und über Nacht in einem Inkubator (bei 37°C und 5 % CO<sub>2</sub>) inkubiert, wobei auf jeder Platte 6 wells nur mit Medium gefüllt wurden (3 wells zur Mediumkontrolle, 3 wells zur Inkubation mit reduzierten AlamarBlue Reagenz). Die Wirksubstanzen wurden in verschiedenen Konzentrationen (gelöst in DMSO; DMSO-Endkonzentration: 0.1 %) zu den Zellen zugegeben (jeweils als Dreifachbestimmung). Nach 72 Stunden Inkubation wurden zu jeden well 20 µl AlamarBlue Reagenz (AccuMed International) zugesetzt, und die Zellen für weitere 7 Stunden inkubiert. Zur Kontrolle wurde zu 3 wells je 20 µl reduziertes AlamarBlue Reagenz gegeben (AlamarBlue Reagenz, das für 30 min autoklaviert wurde). Nach 7 h Inkubation wurde der Farbumsatz des AlamarBlue Reagenz in den einzelnen wells in einem Perkin Elmer Fluoreszenzspektrophotometer bestimmt (Excitation 530 nm, Emission 590 nm, Slits 15, Integrate time 0.1). Die Menge an umgesetzten AlamarBlue Reagenz repräsentiert die metabolische Aktivität der Zellen. Die relative Zellaktivität wurde in Prozent der Kontrolle (HeLa S3 Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Zellaktivität zu 50% hemmt (IC<sub>50</sub>) abgeleitet.

**[0081]** Die Werte wurden hierbei aus dem Mittelwert von drei Einzelbestimmungen – unter Korrektur des Leerwertes (Mediumkontrolle) – berechnet.

#### FACS-Analyse

**[0082]** Propidium Iodid (PI) bindet stöchiometrisch an doppelsträngige DNA, und ist damit geeignet den Anteil an Zellen in der G1, S, und G2/M Phase des Zellzykluses auf der Basis des zellulären DNA Gehaltes zu bestimmen. Zellen in der G0 und G1 Phase haben einen diploiden DNA Gehalt (2N), während Zellen in der G2 oder Mitose einen 4N DNA Gehalt haben.

**[0083]** Für eine P1-Färbung wurden beispielsweise 0.4 Mio HeLa S3 Zellen auf eine 75 cm<sup>2</sup> Zellkulturflasche ausgesät, nach 24 h wurde entweder 0.1 % DMSO als Kontrolle zugesetzt, bzw. die Substanz in verschiedenen Konzentrationen (in 0.1 % DMSO). Die Zellen wurden für 24 h mit der Substanz bzw. mit DMSO inkubiert, bevor die Zellen 2 × mit PBS gewaschen und dann mit Trypsin/EDTA abgelöst wurden. Die Zellen wurden zentrifugiert (1000 Upm, 5 min, 4°C), und das Zellpellet 2 × mit PBS gewaschen, bevor die Zellen in 0.1 ml PBS resuspendiert wurden. Anschließend wurden die Zellen für 16 Stunden bei 4°C oder alternativ für 2 Stunden bei -20°C mit 80% Ethanol fixiert. Die fixierten Zellen (10<sup>6</sup> Zellen) wurden zentrifugiert (1000 Upm, 5 min, 4°C), mit PBS gewaschen und anschließend nochmals zentrifugiert. Das Zellpellet wurde in 2 ml Triton X-100 in 0.25 % PBS resuspendiert, und 5 min auf Eis inkubiert, bevor 5 ml PBS zugeben wurden und erneut zentrifugiert wurde. Das Zellpellet wurde in 350 µl PI Färbelösung (0.1 mg/ml RNase A, 10 µg/ml Propidium Iodid in 1 × PBS) resuspendiert. Die Zellen wurden für 20 min im Dunkeln mit dem Färbepuffer inkubiert, bevor sie in Probenmessgefäße für das FACS Scan überührt werden. Die DNA Messung erfolgte in einem Becton Dickinson FACS Analyzer, mit einen Argonlaser (500 mW, Emission 488 nm), und dem DNA Cell Quest Programm (BD). Die logarithmische PI Fluoreszenz wurde mit einem band-pass Filter (BP 585/42) bestimmt. Die Quantifizierung der Zellpopulationen in den einzelnen Zellzyklusphasen erfolgte mit dem ModFit LT Programm von Becton Dickinson.

**[0084]** Entsprechend, wurden erfindungsgemäße Verbindungen auf weiteren Tumorzellen getestet. Beispielsweise sind diese Verbindungen auf Karzinomen verschiedenster Gewebe (z. Bspl. Brust (MCF7); Colon (HCT116), Kopf-Hals (FaDu), Lunge (NCI-H460), Pankreas (BxPC-3), Prostata (DU145)), Sarkome (z. Bspl. SK-UT-1B), Leukämien und Lymphome (z. Bspl. HL-60; Jurkat, THP-1) und anderen Tumoren (z. Bspl. Melanome (BRO), Gliome (U-87MG)) aktiv und könnten in solchen Indikationen eingesetzt werden. Dies belegt die breite Anwendbarkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung verschiedenster Tumortypen.

**[0085]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen.

**[0086]** Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, – insbesondere Lösungen zur Injektion (s.c., i.v., i.m.) und Infusion – Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindungen) jeweils im Bereich von 0,1–90 Gew.-%, bevorzugt 0,5 – 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den unten angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen. Die genannten Dosen können, falls erforderlich, mehrmals täglich gegeben werden.

**[0087]** Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchsüßholz, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

**[0088]** Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

**[0089]** Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

**[0090]** Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilflösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

**[0091]** Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchsüßholz oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

**[0092]** Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

**[0093]** Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

**[0094]** Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder transdermal, insbesondere bevorzugt oral. Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

**[0095]** Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden. Die Dosierung für die intravenöse Anwendung liegt bei 1–1000 mg pro Stunde, vorzugsweise zwischen 5–500 mg pro Stunde.

**[0096]** Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über der Tag zu verteilen.

**[0097]** Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken: Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

<u>A) Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
Wirkstoff	100 mg
Milchzucker	140 mg
Maisstärke	240 mg
Polyvinylpyrrolidon	15 mg
Magnesiumstearat	<u>5 mg</u>
	500 mg

**[0098]** Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, danach mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, geknetet, feuchtgranuliert und getrocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

<u>B) Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
Wirkstoff	80 mg
Milchzucker	55 mg
Maisstärke	190 mg
Mikrokristalline Cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidon	15 mg
Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
	400 mg

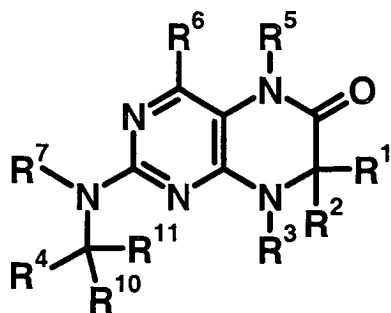
**[0099]** Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

<u>C) Ampullenlösung</u>	
Wirkstoff	50 mg
Natriumchlorid	50 mg
Aqua pro inj.	5 ml

**[0100]** Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5–6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

### Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



(I)

worin

$R^1$ ,  $R^2$  gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, Aryl, Heteroaryl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Heterocycloalkyl, -X-Aryl, -X-Heteroaryl, -X-Cycloalkyl, -X-Heterocycloalkyl, - $NR^8$ -Aryl, - $NR^8$ -Heteroaryl, - $NR^8$ -Cycloalkyl und - $NR^8$ -Heterocycloalkyl,

oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen,  $COXR^8$ ,  $CON(R^8)_2$ ,  $COR^8$  und  $XR^8$ ,

oder

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann,

$R^3$  Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{12}$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_{12}$ -Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, - $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkenyl,  $C_7$ - $C_{12}$ -Polycycloalkyl,  $C_1$ - $C_{12}$ -Polycycloalkenyl und  $C_5$ - $C_{12}$ -Spirocycloalkyl oder

$R^1$  und  $R^3$  oder  $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte  $C_3$ - $C_4$ -Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann,

$R^4$  gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl,

$R^5$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, CHO,

XH, -X- $C_1$ - $C_2$ -Alkyl und einer gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl-Gruppe,

$R^6$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff,  $NH_2$ , XH, Halogen und einer gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituierten  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl-Gruppe,

$R^7$  Wasserstoff, -CO-NH- $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, -CO- $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder -CO-X- $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, und

X jeweils unabhängig voneinander, O oder S,

$R^8$  jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_4$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_4$ -Alkynyl, Benzyl und Phenyl,

$R^{10}$  und  $R^{11}$  jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,

oder  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam eine 2-5 gliedrige Alkylbrücke,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate, bedeuten.

## 2. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

$R^1$  bis  $R^4$  die angegebene Bedeutung aufweisen und

$R^5$  Methyl,

$R^6$  und  $R^7$  Wasserstoff, und

$R^{10}$  und  $R^{11}$ , jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff oder Methyl,

oder  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam Cyclopropyl,

bedeuten.

## 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2,

worin

$R^3$  bis  $R^7$ ,  $R^{10}$  und  $R^{11}$  die angegebene Bedeutung aufweisen und

$R^1$ ,  $R^2$  gleich oder verschieden, Wasserstoff oder ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl, und  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl,

oder

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke,

bedeuten.

## 4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3,

worin

$R^1$ ,  $R^3$  bis  $R^7$ ,  $R^{10}$  und  $R^{11}$  die angegebene Bedeutung aufweisen, u

nd

$R^3$  gleich Wasserstoff oder ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{12}$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_{12}$ -Alkynyl und  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl, oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem und/oder verbrücktem  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkenyl,  $C_7$ - $C_{12}$ -Polycycloalkyl,  $C_7$ - $C_{12}$ -Polycycloalkenyl und  $C_5$ - $C_{12}$ -Spirocycloalkyl enthält,

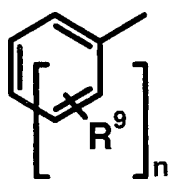
5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4,

worin

$R^1$  bis  $R^3$ ,  $R^5$  bis  $R^7$ ,  $R^{10}$  und  $R^{11}$  die angegebene Bedeutung aufweisen,

und

$R^4$  ein Rest der allgemeinen Formel



$R^9$  gleich oder verschieden, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, -O- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, -O- $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl, -O- $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl,  $C_3$ - $C_6$ -Heterocycloalkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, -O-Aryl, -O-Heteroaryl, -O-Cycloalkyl, und -O-Heterocycloalkyl oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, -CONH<sub>2</sub>, -COOR<sup>8</sup>, -OCON(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>8</sup>, -NHCON(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Halogen, -O- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-Q<sup>1</sup>, -CONR<sup>8</sup>- $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl-Q<sup>1</sup>, -CONR<sup>8</sup>- $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl-Q<sup>1</sup>, -CONR<sup>8</sup>-Q<sup>2</sup>, Halogen, OH, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -COR<sup>8</sup>, -COOR<sup>8</sup>, -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>8</sup>, -CONR<sup>8</sup>OC<sub>1</sub>- $C_{10}$ -Alkyl-Q<sup>1</sup> und CONR<sup>8</sup>O-Q<sup>2</sup>,

$R^8$  jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_4$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_4$ -Alkynyl und Phenyl,

Q<sup>1</sup> Wasserstoff, -NHCOR<sup>8</sup>, oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer gegebenenfalls substituierten -NH-Aryl-, -NH-Heteroaryl-, Aryl-, Heteroaryl-,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl- und Heterocycloalkyl-Gruppe,

Q<sup>2</sup> Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl- und  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl-Gruppe,

und

n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5,

bedeuten.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5,

worin

Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, n,  $R^4$  bis  $R^8$  die angegebene Bedeutung aufweisen,

$R^1$ ,  $R^2$  gleich oder verschieden, Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend Methyl, Ethyl, Propyl, Allyl und Propargyl

oder

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam Cyclopropyl,

$R^3$  gleich Wasserstoff, oder gegebenenfalls substituiertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes und/oder verbrücktes  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkyl, und

$R^{10}$  und  $R^{11}$  Wasserstoff

bedeuten.

7. Verbindungen nach Anspruch 5 oder 6,

worin

Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, n,  $R^1$  bis  $R^4$ ,  $R^6$  bis  $R^8$ ,  $R^{10}$  und  $R^{11}$  die angegebene Bedeutung aufweisen,

und

$R^9$  gleich oder verschieden, Wasserstoff oder einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, ( $C_1$ - $C_6$ -Alkyl)<sub>2</sub>N-, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, -CONH- $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl, -CONH- $C_1$ - $C_4$ -alkyl- $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl und -O- $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,

bedeuten.

8. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Verwendung als Arzneimittel.

9. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Verwendung als Arzneimittel mit antipro-

liferativer Wirkung.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Krebs, bakteriellen und viralen Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika induzierter Alopezie und Mukositis, kardiovaskulärer Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, sowie chronisch und akut neurodegenerativen Erkrankungen.

11. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibitierung der Polo-like Kinasen.

12. Verwendung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Polo-like Kinase PLK1 ist.

13. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von auf Überexpression der Polo-like Kinasen, beruhenden Tumorerkrankungen.

14. Methode zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Krebs, bakteriellen und viralen Infektionen, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika induzierter Alopezie und Mukositis, kardiovaskulärer Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, sowie chronisch und akut neurodegenerativen Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, dass man einem Patienten eine effektive Menge einer Verbindung der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 verabreicht.

15. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen