(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

PCT

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Oktober 2007 (18.10.2007)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/115620 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/001993

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. März 2007 (08.03.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 016 426.1 7. April 2006 (07.04.2006) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstad (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **HEINRICH, Timo** [DE/DE]; Franz-Gruber-Strasse 30, 64823 Gross-Umstadt (DE). **STAEHLE, Wolfgang** [DE/DE]; Neuweg 14c, 55218 Ingelheim (DE). **GREINER, Hartmut** [DE/DE]; Kreuzstrasse 54, 64331 Weiterstadt (DE). **BLAUKAT, Andree** [DE/DE]; Am Klingenteich 17a, 64367 Muehltal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstad (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 2007/115620 A2

(54) **Title:** NOVEL CYCLOBUTYL COMPOUNDS AS KINASE INHIBITORS

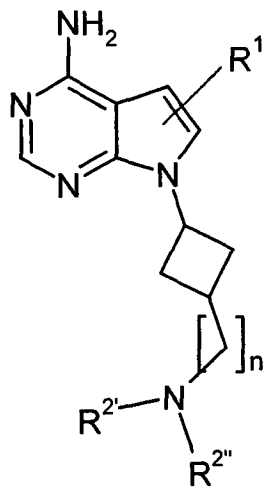
(54) **Bezeichnung:** NEUARTIGE CYCLOBUTYL-VERBINDUNGEN ALS KINASE-INHIBITOREN

(57) **Abstract:** The invention relates to compounds of formula I, the production and use thereof for the production of a medicament for treatment of diseases, in particular, tumours and/or diseases in which protein kinases play a part in the origin or course thereof.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, deren Herstellung und Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere Tumoren und/oder Krankheiten, an deren Entstehung oder Verlauf Protein-Kinasen beteiligt sind.

Neuartige Cyclobutyl-Verbindungen als Kinase-Inhibitoren

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



I,

worin

$R^{1'}$ H, Hal, OH, CN, NO_2, NH_2, A, Ar,

$R^{2'}$, $R^{2''}$ jeweils unabhängig voneinander H, A mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, wobei $R^{2'}$ und $R^{2''}$ gemeinsam mit dem N-Atom, mit dem sie verknüpft sind, einen gesättigten oder ungesättigten einkernigen Heterocyclus mit keinem oder einem weiteren N-, O- oder S-Atom bilden können,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH-Gruppen durch N, worin weiterhin eine oder zwei CH_2-Gruppen durch ein O-, N- oder S-Atom und/oder durch eine NH, NA, CONH, $Si(CH_3)_2$, NHCO, SO_2, -CH=CH- oder -C≡C- Gruppe und/oder auch 1-7 H-Atome durch Hal ersetzt sein können, und worin eine oder zwei CH_3-Gruppen durch NH, NH_2, NAH, NA_2, NHCOOA, NHCONHA, $Si(CH_3)_3$, CN oder Ar ersetzt sein können,

Ar einen ein- oder zweikernigen aromatischen Homo- oder Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen und 5 bis 12

Gerüstatomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, A, OH, OA, NH_2, NHA, NA_2, NO_2, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, NHCOA, NHCOOA, $NHCONH_2$, $NHSO_2A$, CHO, COA, SO_2CH_3 und/oder SO_2NH_2 substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I und

n 0, 1, 2 oder 3,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I die Signaltransduktion, die durch Protein-Kinasen vermittelt wird, hemmen, regulieren und/oder modulieren können. So können erfindungsgemäße Medikamente und pharmazeutische Zusammensetzungen wirksam zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden, die durch Protein-Kinasen und/oder durch kinase-vermittelte Signaltransduktion verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden. Somit eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und Prophylaxe von Angiogenese, Krebs, Tumorentstehung, -wachstum und -verbreitung, Arteriosklerose, Augenerkrankungen, wie altersbedingte Makula-Degeneration, choroidale Neovaskularisierung und diabetische Retinopathie, Entzündungserkrankungen, Arthritis, Thrombose, Fibrose, Glomerulonephritis, Neurodegeneration, Psoriasis, Restenose, Wundheilung, Transplantatabstossung, metabolische und Erkrankungen des Immunsystems, auch Autoimmunerkrankungen, Zirrhose, Diabetes und Erkrankungen der Blutgefässe, dabei auch Instabilität und Durchlässigkeit (Permeabilität) und dergleichen bei Säugetieren.

Andere Protein-Kinase-Inhibitoren sind z.B. aus der WO 97/28161 oder der WO 02/92599 bekannt.

Krebs ist eine Krankheit, deren Ursachen unter anderem in einer gestörten Signaltransduktion zu sehen sind. Insbesondere deregulierte Signaltransduktion über Tyrosinkinasen spielt eine zentrale Rolle beim Wachstum und der Ausbreitung von Krebs (Blume-Jensen, P. und T. Hunter, Nature 411: 355-365, 2001; Hanahan D. und R. A. Weinberg, Cell 100:57-70, 2000). Tyrosinkinasen und insbesondere Rezeptor-Tyrosinkinasen sowie die an sie bindenden Wachstumsfaktoren können so an deregulierter Apoptose, Gewebeinvasion, Metastasierung und allgemein an Signaltransduktionsmechanismen, die zu Krebs führen, beteiligt sein.

Wie bereits erwähnt, ist einer der Hauptmechanismen, durch den die Zellregulation bewirkt wird, die Transduktion der extrazellulären Signale über die Membran, die wiederum biochemische Wege in der Zelle modulieren. Protein-Phosphorylierung stellt einen Ablauf dar, über den intrazelluläre Signale von Molekül zu Molekül propagiert werden, was schließlich in einer Zellantwort resultiert. Diese Signaltransduktionskaskaden sind hoch reguliert und überlappen häufig, wie aus dem Vorliegen vieler Protein-Kinasen wie auch Phosphatasen hervorgeht. Phosphorylierung von Proteinen tritt vorwiegend bei Serin-, Threonin- oder Tyrosinresten auf, und Protein-Kinasen wurden deshalb nach ihrer Spezifität des Phosporylierungsortes, d. h. der Serin-/ Threonin-Kinasen und Tyrosin-Kinasen klassifiziert. Da Phosphorylierung ein sehr weit verbreiteter Prozess in Zellen ist, und da Zellphänotypen größtenteils von der Aktivität dieser Wege beeinflusst werden, wird zur Zeit angenommen, dass eine große Anzahl von Krankheitszuständen und/oder Erkrankungen auf entweder abweichende Aktivierung oder funktionelle Mutationen in den molekularen Komponenten von Kinasekaskaden zurückzuführen sind. Folglich wurde der Charakterisierung dieser Proteine und Verbindungen, die zur Modulation ihrer Aktivität fähig sind, erhebliche Aufmerksamkeit geschenkt (siehe Übersichtsartikel: Weinstein-Oppenheimer et al., Pharma. &. Therap. 88:229-279, 2000). Verschiedene Möglichkeiten zur Hemmung, Regulation und Modulation von Protein-Kinasen umfassen beispielsweise die Bereitstellung von Anti-

körpern, antisense-Ribozymen und Inhibitoren. In der Onkologieforschung sind insbesondere Tyrosinkinasen vielversprechende Targets. So sind zahlreiche synthetische kleine Moleküle als Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Behandlung von Krebs in der klinischen Entwicklung z.B. Iressa® oder Gleevec®. Allerdings sind hier noch zahlreiche Probleme zu lösen, wie Nebenwirkungen, Dosierung, Resistenz des Tumors, Tumorspezifität und Patientenauswahl.

Bei den Tyrosinkinasen handelt es sich um eine Klasse von Enzymen, die die Übertragung des endständigen Phosphats des Adenosintriphosphats auf Tyrosinreste bei Proteinsubstraten katalysieren. Man nimmt an, dass den Tyrosinkinasen bei verschiedenen Zellfunktionen über die Substratphosphorylierung eine wesentliche Rolle bei der Signaltransduktion zukommt. Obwohl die genauen Mechanismen der Signaltransduktion noch unklar sind, wurde gezeigt, dass die Tyrosinkinasen wichtige Faktoren bei der Zellproliferation, der Karzinogenese und der Zelldifferenzierung darstellen.

Die Tyrosinkinasen lassen sich in Rezeptor-Tyrosinkinasen und zytosolische Tyrosinkinasen einteilen. Die Rezeptor-Tyrosinkinasen weisen einen extrazellulären Teil, einen Transmembranteil und einen intrazellulären Teil auf, während die zytosolischen Tyrosinkinasen ausschließlich intrazellulär vorliegen.

Die Rezeptor-Tyrosinkinasen bestehen aus einer Vielzahl von Transmembranrezeptoren mit unterschiedlicher biologischer Wirksamkeit. So wurden ungefähr 20 verschiedene Unterfamilien von Rezeptor-Tyrosinkinasen identifiziert. Eine Tyrosinkinase-Unterfamilie, die die Bezeichnung EGFR- oder HER-Unterfamilie trägt, besteht aus EGFR, HER2, HER3 und HER4. Zu den Liganden dieser Rezeptor-Unterfamilie zählen der Epithel-Wachstumsfaktor (EGF), der Gewebewachstumsfaktor (TGF-α und β), Amphiregulin, HB-EGF, Betacellulin und Heregulin. Die Insulin-Unterfamilie, zu der InsR, IGF-IR und IR-R zählen, stellt eine weitere Un-

terfamilie dieser Rezeptor-Tyrosinkinasen dar. Die PDGF-Unterfamilie beinhaltet den PDGF-α- and -β-Rezeptor, CSFIR, c-kit und FLK-II. Außerdem gibt es die FLK-Familie, die aus dem Kinaseinsertdomänenrezeptor (KDR) oder VEGFR-2, der fötalen Leberkinase-1 (FLK-1), der fötalen Leberkinase-4 (FLK-4) und der fms-Tyrosinkinase-1 (flt-1) oder VEGFR-1 besteht. Die PDGF- und FLK-Familie werden üblicherweise aufgrund der zwischen den beiden Gruppen bestehenden Ähnlichkeiten in der Gruppe der Splitkinase-Domänen Rezeptor-Tyrosinkinasen zusammengefasst (Laird, A. D. und J. M. Cherrington, Expert. Opin. Investig. Drugs 12(1):51-64, 2003). Für eine genaue Diskussion der Rezeptor-Tyrosinkinasen siehe die Arbeit von Plowman et al., DN & P 7(6):334-339, 1994).

Zu den Rezeptor-Tyrosin-Kinasen gehören auch TIE2 und seine Liganden Angiopoietin 1 und 2. Es werden mittlerweile immer mehr Homologe dieser Liganden gefunden, deren Wirkung im Einzelnen noch nicht klar nachgewiesen wurde. Als Homologes von TIE2 ist TIE1 bekannt. Die TIE Rezeptor-Tyrosin-Kinasen werden selektiv auf Endothelzellen exprimiert und finden ihre Aufgabe bei Prozessen der Angiogenese und Maturierung der Blutgefäße. Dadurch können sie insbesondere bei Erkrankungen des Gefäßsystems und bei Pathologien, in denen Gefäße genutzt oder gar umgebildet werden, ein wertvolles Ziel sein. Ausser der Verhinderung der Gefäßneubildung und Maturierung kann auch die Stimulation von Gefäßneubildung ein wertvolles Ziel für Wirkstoffe sein.

Eine weitere Rezeptor-Tyrosin-Kinase ist MET. Ihre Rolle bei der menschlichen Onkogenese, sowie die Möglichkeit der Inhibierung der HGF (hepatocycte growth factor)-abhängigen Met-Aktivierung wird von S. Berthou et al. (Oncogene 23(31): 5387-5393, 2004) beschrieben.

Die zytosolischen Tyrosinkinasen bestehen ebenfalls aus einer Vielzahl von Unterfamilien, darunter SRC, FRK, BTK, CSK, ABL, ZAP70, FES/FPS, FAK, JAK, ACK und LIMK. Jede dieser Unterfamilien ist weiter in verschiedene Untergruppen unterteilt. So stellt zum Beispiel die Src-Unterfamilie eine der größten Unterfamilien dar. Sie beinhaltet SRC, YES,

FYN, LYN, LCK, BLK, HCK, FGR und YRK. Die SRC-Enzymunterfamilie wurde mit der Onkogenese in Verbindung gebracht. Für eine genauere Diskussion der zytosolischen Tyrosinkinasen, siehe die Arbeit von Bolen, Oncogene, 8:2025-2031, 1993.

Sowohl die Rezeptor-Tyrosinkinasen als auch die zytosolischen Tyrosinkinasen sind an Signalübertragungswegen der Zelle, die zu den bereits erwähnten Leidenszuständen wie Krebs, Schuppenflechte und Hyperimmunreaktionen führen, beteiligt.

Zu der anderen großen Gruppe von Protein-Kinasen, den Serin/Threonin-Kinasen, gehören etwa die Checkpoint-Kinasen CHK1 und CHK2 sowie SGK (*human serum and glucocorticoid dependent kinase*), von der die Subtypen SGK-1, -2 und -3 bekannt sind.

Der Erfindung lag nunmehr die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit vorteilhaften therapeutischen Eigenschaften aufzufinden, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

So ist die Identifikation und Bereitstellung von chemischen Verbindungen, die die Signaltransduktion verschiedener Kinasen hemmen, regulieren und/oder modulieren, wünschenswert und war daher ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zeichnen sich nun überraschenderweise durch drei Eigenschaften aus:

1. Sie vermögen eine Vielzahl von Protein-Kinasen zu inhibieren, anstatt spezifisch nur auf eine bestimmte Kinase zu wirken. Diese Spektrum-Aktivität ist bei der Behandlung von Tumorerkrankungen von großer Bedeutung, da Tumorzellen bei ihrer Proliferation typischerweise auf alternative Signaltransduktionskaskaden ausweichen, wenn eine bestimmte Kaskade blockiert wird.

2. Sie hemmen InsR nicht oder nur in geringem Maße. Substanzen, die den IGF1R inhibieren, inhibieren oftmals auch den InsR, da diese beiden Rezeptoren strukturell miteinander verwandt sind. Jedoch ist eine vergleichbar starke Hemmung des InsR in der Regel nicht erwünscht, da dies zu Nebenwirkungen führen kann (z.B. Entstehung von Diabetes).
Die aus der WO 02/092599 (Bsp. 64) bekannte Verbindung trans-5-(3-Benzyloxy-phenyl)-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin, welche später unter der Code-Bezeichnung NVP-ADW742 (Mitsiades et al., Cancer Cell 5:221-230, 2004) als besonders wirksam herausgestellt wurde, verfügt bspw. nur über eine ca. 5 mal höhere Selektivität für den IGF1R im Vergleich mit dem InsR (IC_{50} (ELISA) IGFR = 0,165 μM, InsR = 0,76), als die erfindungsgemäßen Verbindungen, wo dieses Verhältnis ungefähr bei 10 liegt.

3. Sie verfügen, sogar als freie Basen, im Vergleich mit Verbindungen des Standes der Technik über eine unerwartet hohe Löslichkeit in wässrigen Puffersystemen. Eine hohe Löslichkeit unter physiologischen Bedingungen und damit verbunden, eine hohe Bioverfügbarkeit sind für einen Arzneimittelwirkstoff von großer Bedeutung.

Wichtige Krebsarten, die unter Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung, behandelt werden können, umfassen Brustkrebs, Prostatakrebs, Kolorektalkrebs, Gehirnkrebs, kleinzelligen Lungenkrebs, nichtkleinzelligen Lungenkrebs, multiples Myelom, Nierenzellkarzinom, Endometriumkarzinom, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, chronische Leukämie und akute Leukämie.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter Kinase-Aktivität.

Zudem können die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, um bei gewissen existierenden Krebs-Chemotherapien und -Bestrahlungen additive oder synergistische Effekte zu erzielen und/oder, um die Wirksamkeit gewisser existierender Krebs-Chemotherapien und -Bestrahlungen wiederherzustellen.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere wurde gefunden, dass die erfindungsgegenständlichen Verbindungen der Formel I bei guter Löslichkeit wirksame Kinase-Inhibitoren darstellen, wobei sie über eine ausgeprägte Spektrum-Akrivität verfügen.

Generell gilt, dass sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind. Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter die für die Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.
Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der nachstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Fluor oder Chlor.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear), verzweigt oder cyclisch, hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und kann durch Ar substituiert sein.

So bedeutet A beispielsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

Weiterhin bedeutet A bevorzugt Alkyl, worin eine oder zwei CH-Gruppen durch N, worin weiterhin eine oder zwei CH_2-Gruppen durch O-, N- oder S-Atome und/oder durch NH, NA, SO_2, CONH, $Si(CH_3)_2$, NHCO, -C≡C- oder –CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, 1,1-Difluormethyl, 1,1,1-Trifluorethyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy, und worin eine oder zwei CH_3-Gruppen durch OH, NH_2, NAH, $Si(CH_3)_3$, NA_2 oder CN ersetzt sein können.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Ar bedeutet z.B. unsubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Benzyloxy, Methansulfonyl, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Aminocarbonyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

Ar bedeutet weiterhin Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl, (4-Methoxy-phenyl)methyl, (3-Methoxy-phenyl)methyl, (4-Methoxy-phenyl)ethyl, (3-Methoxy-phenyl)ethyl.

Ar bedeutet weiterhin vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach z.B. durch Carbonylsauerstoff, F, Cl, Br, Methyl, Ethyl, Propyl, Phenyl, Benzyl, -CH_2-Cyclohexyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Nitro, Cyan, Carboxy, Methoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl, Acetamino, Ureido, Methylsulfonylamino, Formyl, Acetyl, Aminosulfonyl und/oder Me-

thylsulfonyl substituiertes 2-, 3- oder 4-Phenyl, 2-, 3- oder 4-Phenyl-methyl, 2-, 3- oder 4-Phenyl-ethyl, 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-methyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-ethyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazin-1- oder 4-yl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 2-, 3-, 4- oder 5-Isoindolyl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Indazolyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Benzotriazolyl, 2-, 6, -oder 8-Purinyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl-2-on, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalinyl, 4-, 5-, oder 6-Phthalazinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl, 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl oder Benzofuran-4, -5, -6, oder -7-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein und bedeuten z.B. auch 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 2-, 3-, 5- oder 6-Piperidin-1 oder 4-yl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-

1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-,-2-,-3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)-phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-4-, -5 oder -6-yl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

Die Bezeichnung „substituiert" bezieht sich vorzugsweise auf die Substitution mit den obengenannten Substituenten, wobei mehrere unterschiedliche Substitutionsgrade möglich sind, falls nicht anders angegeben.

Erfindungsgemäß sind auch alle physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere dieser Verbindungen, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

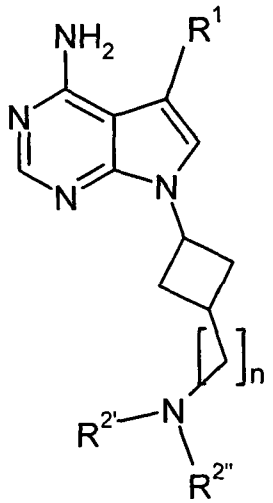
Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren aufweisen. Sie können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten und in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen. Gegenstand der Erfindung sind deshalb auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie Hydrate und Solvate dieser Verbindungen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische

oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wässrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.
Eine elegante Methode zur Spaltung von Racematen mit Estergruppen (z.B. Acetylester) stellt die Verwendung von Enzymen, insbesondere Esterasen, dar.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I entspricht der Formel II



II,

worin R^1, R^2 und n die für die Formel I angegebene Bedeutung haben sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Weiter bevorzugte Untergruppen von Verbindungen der Formeln I und II können durch die folgenden Teilformeln A bis E ausgedrückt werden, die den Formeln I bzw. II entsprechen, worin jedoch

bei der Teilformel A

R^1 A, unsubstituiertes oder durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Benzyloxy, Methansulfonyl, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Aminocarbonyl mono- oder disubstituiertes Phenyl, Indolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, Benzoxazolyl-2-on, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl,

bedeutet

und R^2 und n die für die Formel I angegebene Bedeutung haben,

bei der Teilformel B

R^1 A, unsubstituiertes oder durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Benzyloxy, Methansulfonyl, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy,

Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Aminocarbonyl mono- oder disubstituiertes Phenyl, Indolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, Benzoxazolyl-2-on, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl

bedeutet,

$R^{2'}$, $R^{2''}$ H sind oder gemeinsam eine Butylen-Einheit bilden und

n 1

bedeutet,

bei der Teilformel C

R^1 A, unsubstituiertes oder durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentybxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Benzyloxy, Methansulfonyl, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Aminocarbonyl mono- oder disubstituiertes Phenyl, Indolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, Benzoxazolyl-2-on, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl

bedeutet,

$R^{2'}$, $R^{2''}$ jeweils unabhängig voneinander H oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen sind, wobei $R^{2'}$ und $R^{2''}$ gemeinsam eine Ethylen-, Propylen-, Butylen- oder Pentylen-Einheit bilden und

n 1

bedeutet,

bei der Teilformel D

R^1 Propan-1-olyl, Propen-1-olyl, Propin-1-olyl, unsubstituiertes oder durch Hydroxy, Amino, Fluor, Butoxy, Acetamido, t-

Butoxy-carbonylamino, Nitro, Benzyl, (Dimethyl-phenyl-silanyl)-methoxy, Dimethyl-phenyl-silanyloxy, Methansulfonyl, Sulfonamido, Methansulfonamido, Methyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethansulfonsäure, Benzylamino, N-Benzyl-propan-1,3-diamino, mono- oder disubstituiertes Phenyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzotriazolyl, Benzoimidazolyl-2-on, Benzoxazolyl-2-on, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl,

bedeutet

und R^2 und n die für die Formel I angegebene Bedeutung haben,

bei der Teilformel E

R^1	Propan-1-olyl, Propen-1-olyl, Propin-1-olyl, unsubstituiertes oder durch Hydroxy, Amino, Fluor, Butoxy, Acetamido, t-Butoxy-carbonylamino, Nitro, Benzyl, (Dimethyl-phenyl-silanyl)-methoxy, Dimethyl-phenyl-silanyloxy, Methansulfonyl, Sulfonamido, Methansulfonamido, Methyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethansulfonsäure, Benzylamino, N-Benzyl-propan-1,3-diamino, mono- oder disubstituiertes Phenyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzotriazolyl, Benzoimidazolyl-2-on, Benzoxazolyl-2-on, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl

bedeutet,

$R^{2'}$, $R^{2''}$	H sind oder gemeinsam eine Butylen-Einheit bilden und
n	1

bedeutet

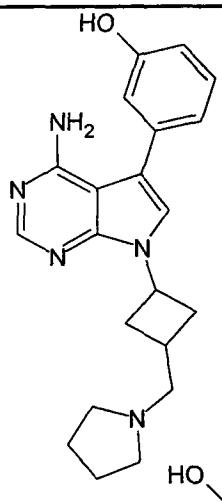
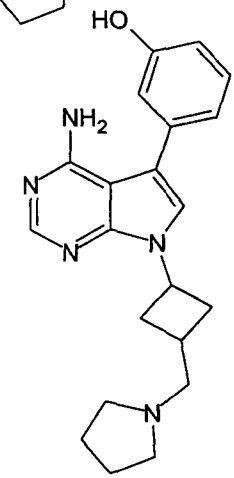
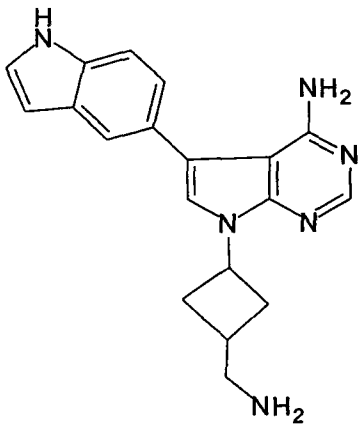
sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

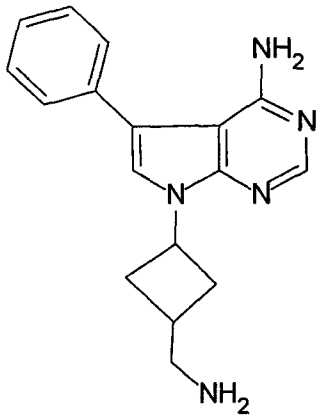
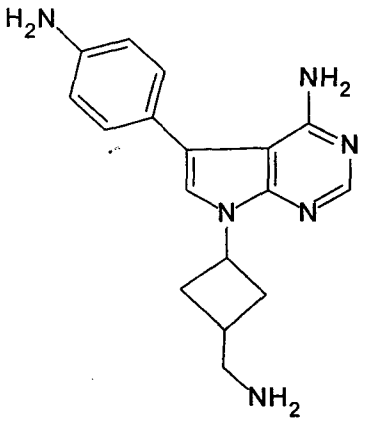
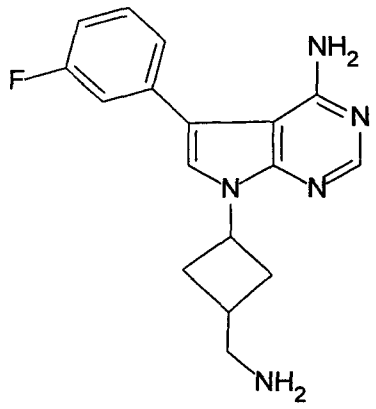
Besonders bevorzugt sind Teilformeln A bis E der Verbindungen der Formel II. Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen, ausgewählt aus den

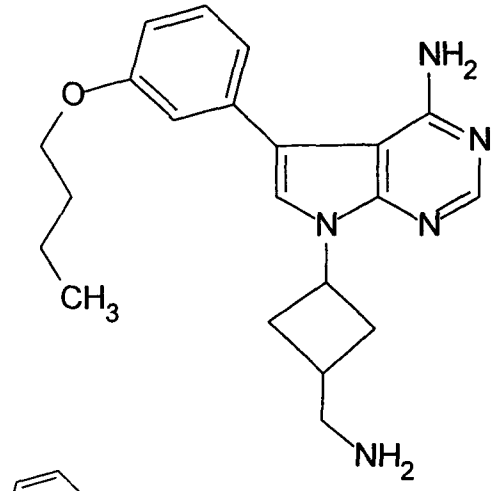
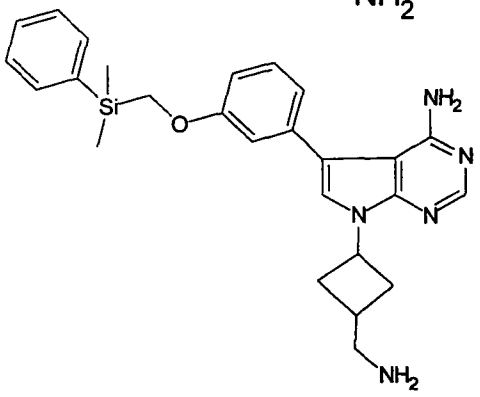
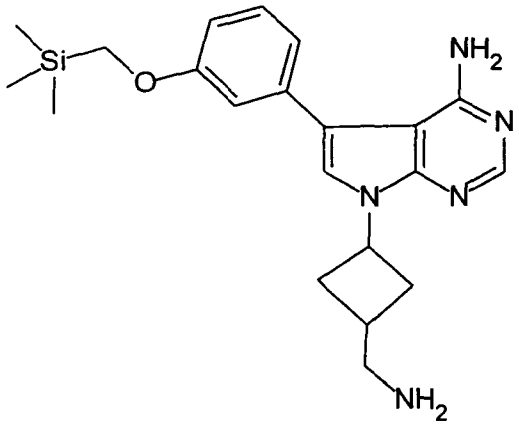
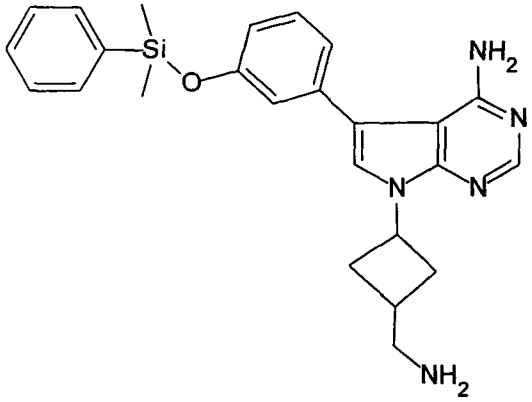
in der Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

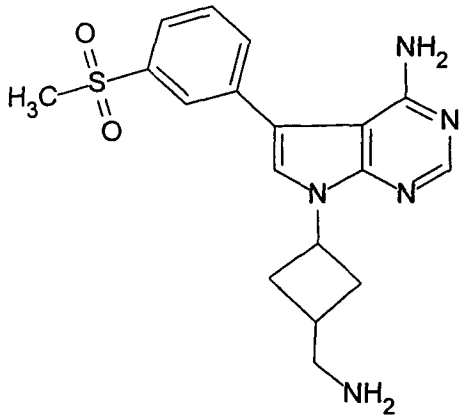
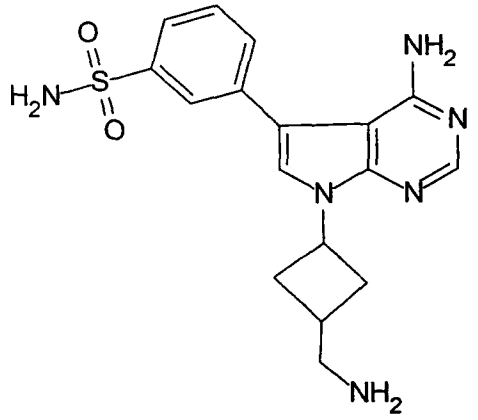
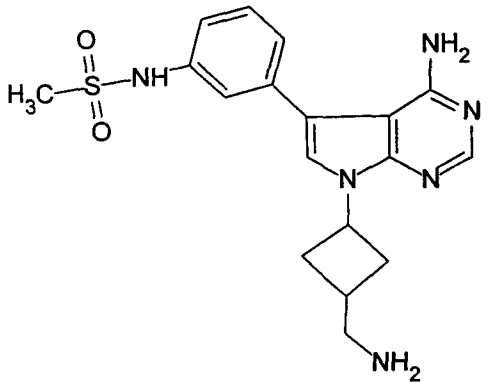
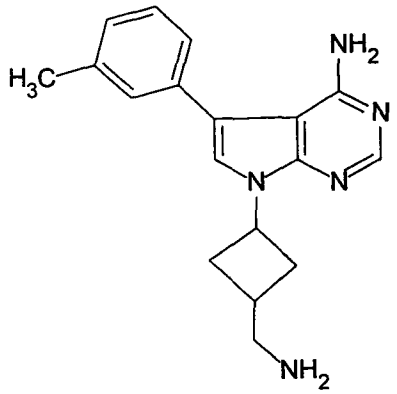
Die in der Tabelle 1 angegebenen Schmelzpunkte, Löslichkeitswerte und IC50-Werte beziehen sich, sofern kein Anion angegeben ist, auf die freie Base, die in der trans-Konfiguration vorliegt. Kann eine Verbindung nicht kristallin erhalten werden, ist die Materialbeschaffenheit bei Raumtemperatur angegeben. Die Löslichkeitsangaben beziehen sich auf die in Beispiel C angegebenen Bedingungen. Die angebenen IC50-Werte wurden nach der Flashplate-Methode erhalten (s. Beispiele B), wenn nicht anders angegeben (ELISA, s. Beispiele B).

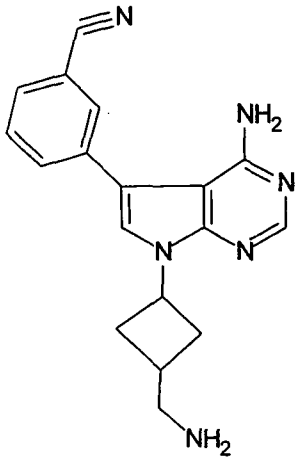
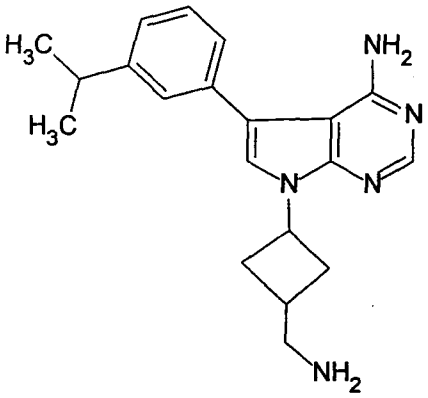
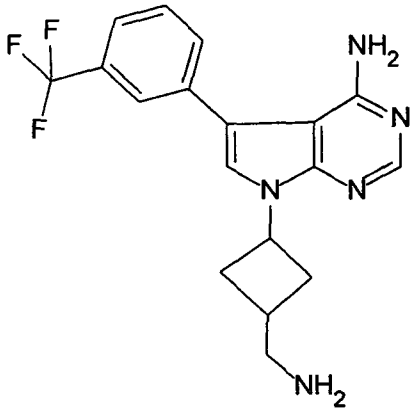
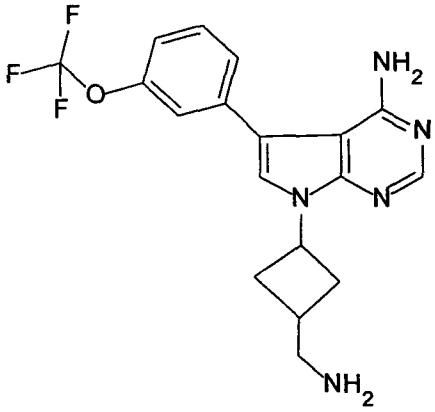
Tabelle 1

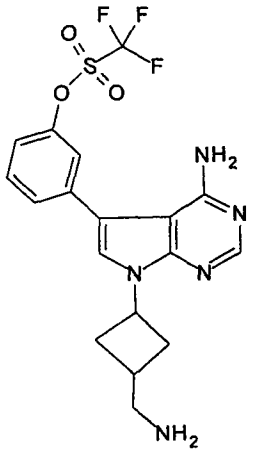
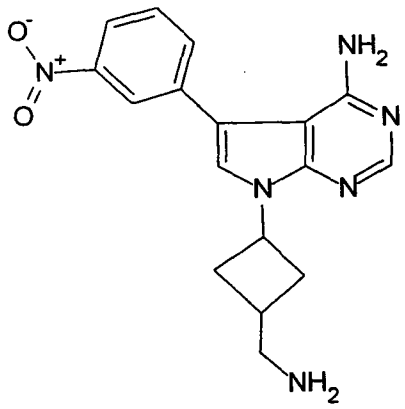
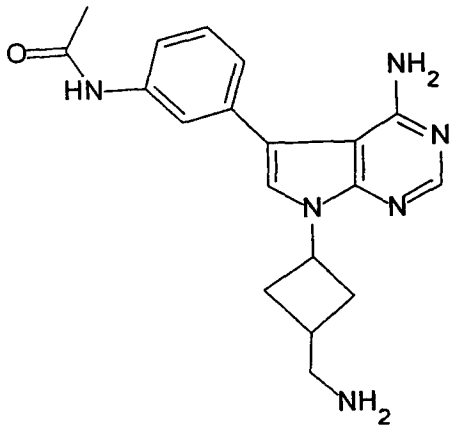
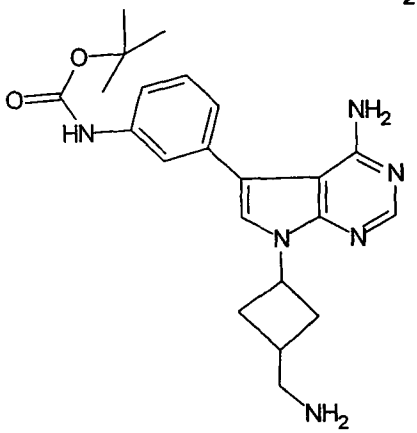
		IC50 (µM)	Löslichkeit [µg/ml]	Schmelzpunkt [°C]
1		IGF = 0,060 (2,4 ELISA) InsR = 2,1 (ELISA) FAK = 1,8 (0,077 ELISA) SGK = 0,012 TGF = 0,120 TIE = 0,520 VEGF = 0,180 PDGF = 0,097	1071	193-194
2		IGF = 0,11 (5,9 ELISA) FAK = 2,7 (0,26 ELISA) SGK = 7,4 TGF = 0,14 TIE = 0,87 VEGF = 0,195 PDGF = 0,12	1147	(Bis-Tosylat)
3		IIGF = 0,93; (5 ELISA) InsR = (12 ELISA) FAK = 7,9; (0,37 ELISA) TGF = 0,18 TIE = 0,38 VEGF = 0,01 PDGF = 0,15 PDK = 6,1	1326	142-144

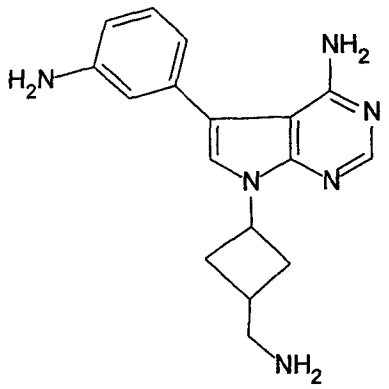
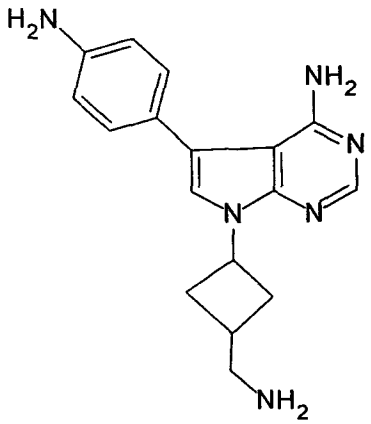
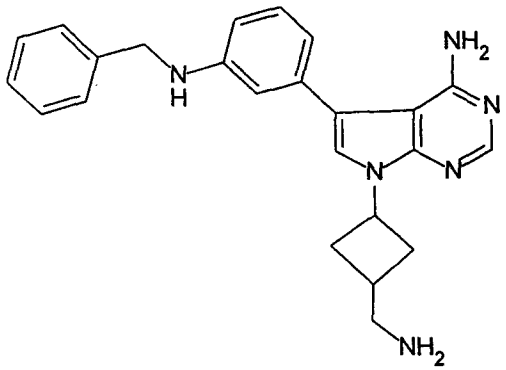
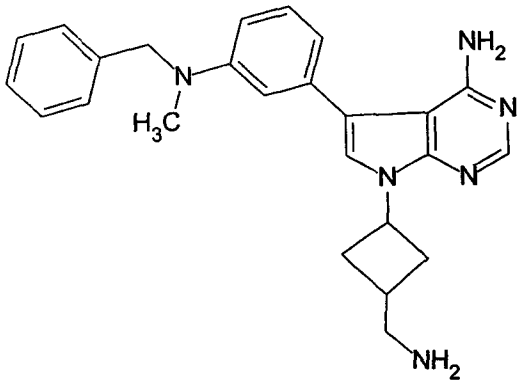
4		IGF = 7,4 FAK = 1,1 (ELISA) TGF = 2,8 TIE = 7,4 VEGF = 1,1 PDGF = 0,92		84-86
5		IGF = 2,3 FAK= SGK= TGF = 2,9 TIE= VEGF = 0,630 PDGF = 0,630	1090	319,5-321 (Zerset-zung)
6		IGF = 7,5 FAK = 1,4 (ELISA) TGF = 1,7 VEGF = 1,8 PDGF = 0,7		101-102

7		IGF = 1,2 TIE = 0,91 VEGF = 9,1	1122	(HCl)
8		IGF = 0,32 (0,81 ELISA) InsR = 9,5 (ELISA) FAK = 16 (ELISA) Met = 1,1		172-174,5 (TFA)
9		IGF = 0,13 (0,57 ELISA) InsR = 5,5 (ELISA) FAK = 14 (ELISA)		83-84 (TFA)
10				

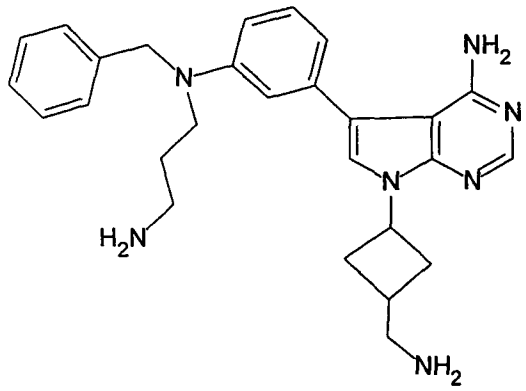
11		IGF = 10 (ELISA) FAK = 28 (ELISA)	> 1000
12			
13		FAK = 28 (ELISA) VEGF = 6,5 PDGF = 5,8	82-84
14			

15			186,5-189 (TFA)
16		IGF = (22 ELISA) FAK = (28,5 ELISA) TGF = 1,5	93-94,5
17		FAK = (25 ELISA) TGF = 2,7	(HCl)
18		IGF = (22 ELISA) FAK = (17,5 ELISA) TGF = 1	88-90

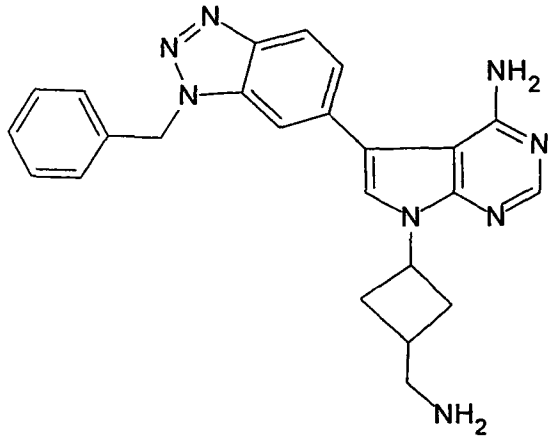
19			
20		FAK = (4 ELISA) TGF = 0,7	53-55
21		FAK = (17 ELISA) TGF= 6,5	Öl
22			

23		IGF = 7,6 (14 ELISA) FAK = (1,21 ELISA) SGK= 1,95 TGF = 0,81		Öl
24		IGF = 2,3 (9,2 ELISA) FAK = 3,3 (ELISA) TGF = ,.9 TIE = 1,5 VEGF = 0,63 PDGF = 0,63	1090	319,5-321 (Zersetzung)
25		IGF = 0,82 (3 ELISA) SGK = 3,6 TGF = 3,7 TIE = 1,5 VEGF = 0,39 PDGF = 1,2		204-206
26		IGF= (11 ELISA) TGF= 1,1 VEGF = 2,7		197-200

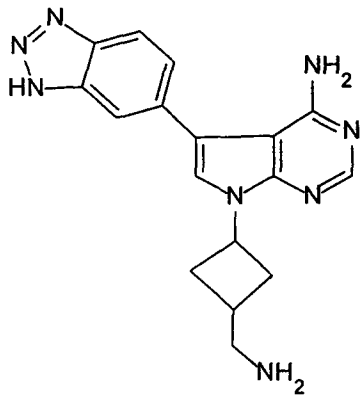
27



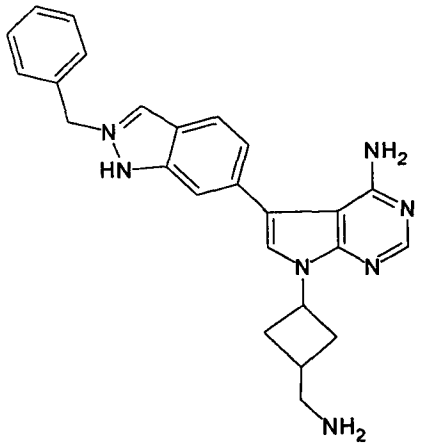
28



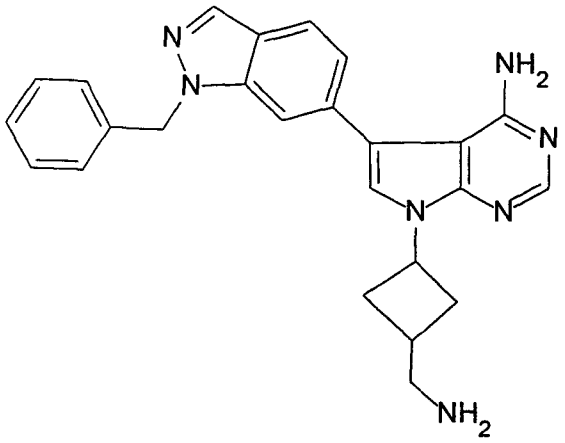
29



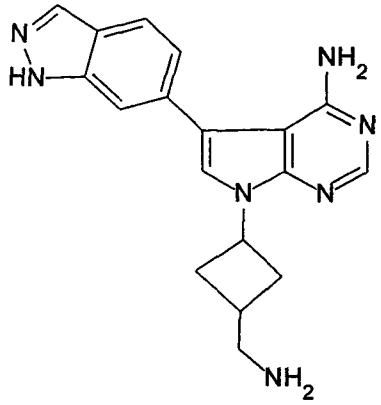
30



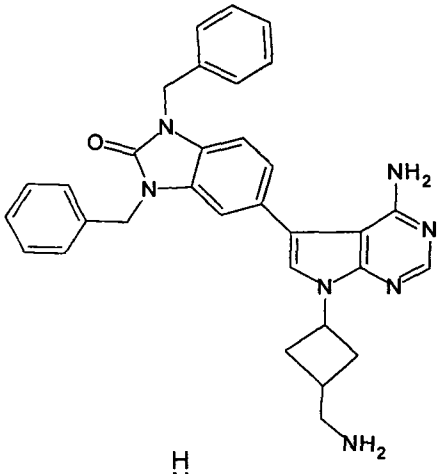
31



32



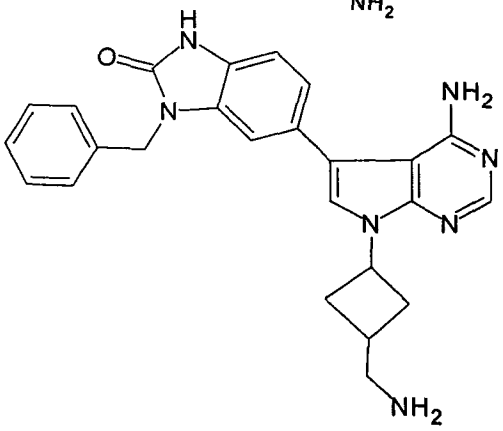
33



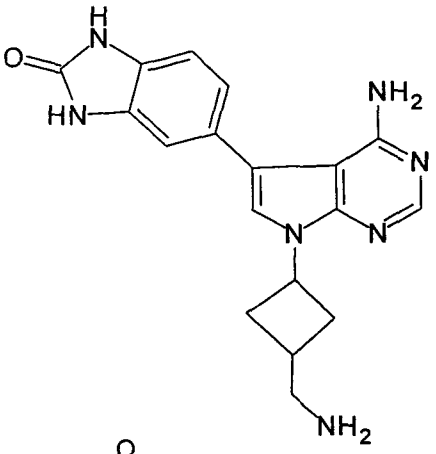
IGF = (20 ELISA)
FAK = (27 ELISA)
TIE = 0,37
PDGF = 6,85

72,5-74

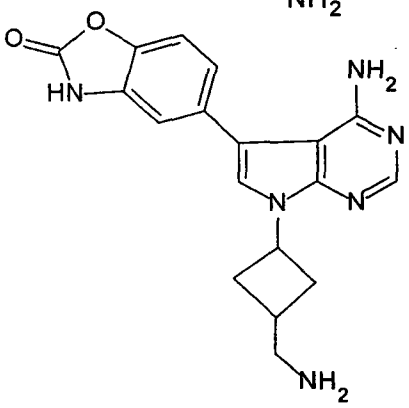
34



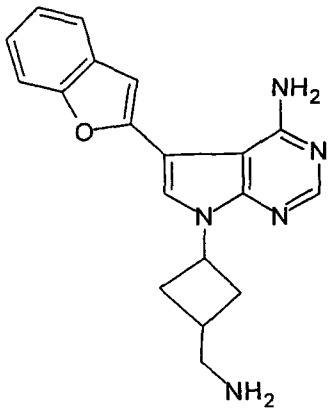
35



36



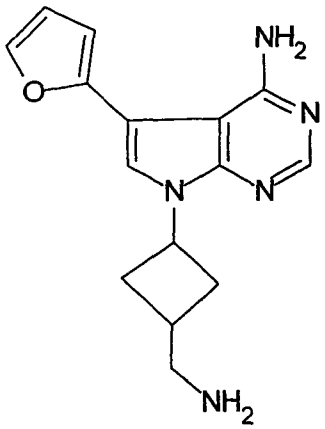
37



IGF= 8,4 (29 ELISA)
FAK= (6,1 ELISA)
SGK = 6,1
TGF = 0,21
TIE = 1,1
VEGF = 0,16
PDGF = 0,17
PDK = 6,2

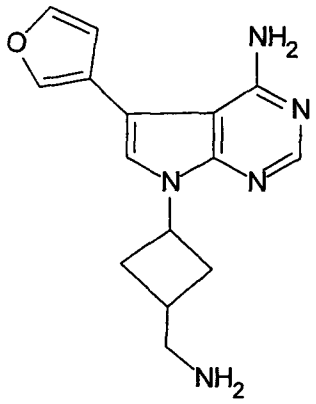
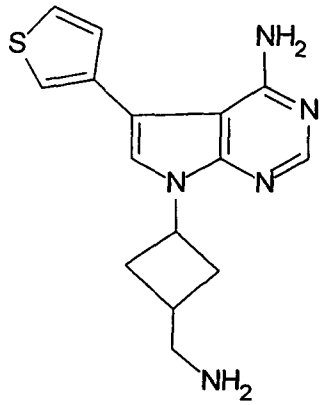
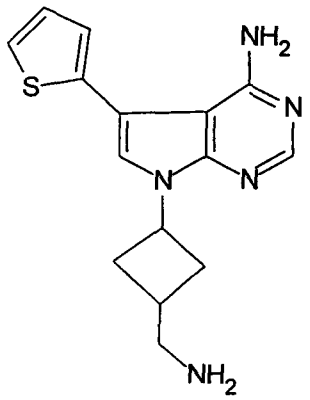
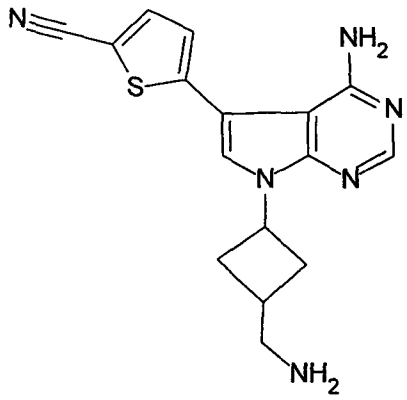
202,5-204.5 (TFA)

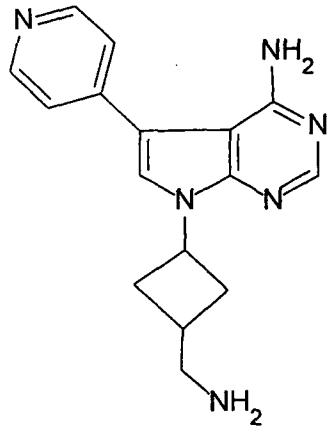
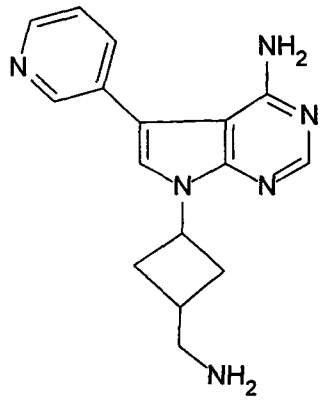
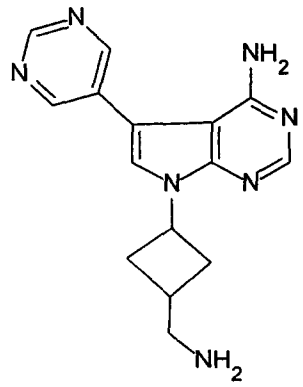
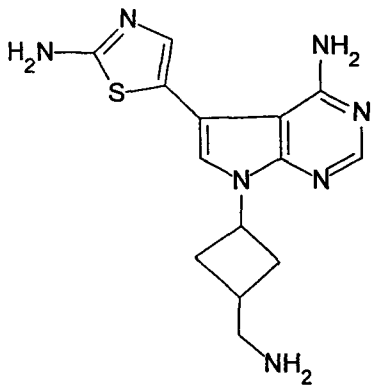
38

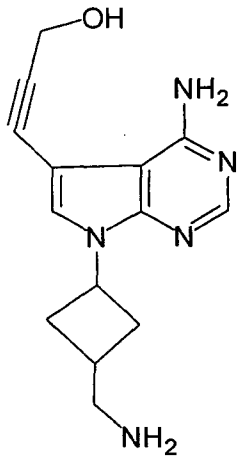


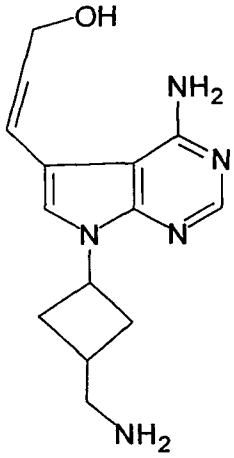
IGF = (17 ELISA)
FAK = (18 ELISA)
VEGF = 2,3
SGK = 2,6
CHK = 8,8

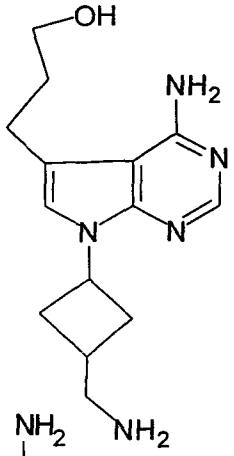
207,5-209 (TFA)

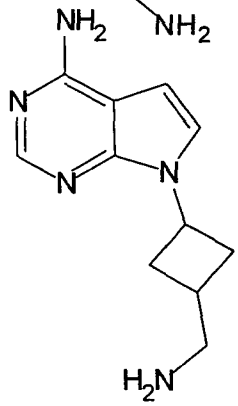
39		FAK = (15 ELISA) SGK= 2,5 TGF= 8,5	Öl (TFA)
40		IGF = 18 (ELISA) FAK = 2,6 (ELISA) SGK = 8,4 TGF = 2,2 TIE = 9,3 VEGF = 1,8 PDGF = 0,75	109-111
41		IGF = 5,6; (6,2 ELISA) FAK = (3,8 ELISA) SGK = 1,6 TGF = 2,7 TIE = 4,8 VEGF = 1,2 PDK= 5,4	206-207,5 (TFA)
42			Öl (TFA)

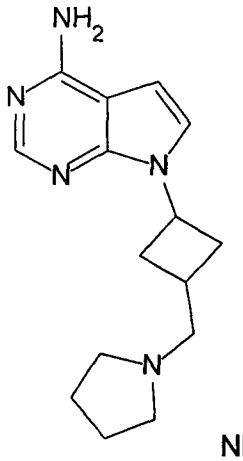
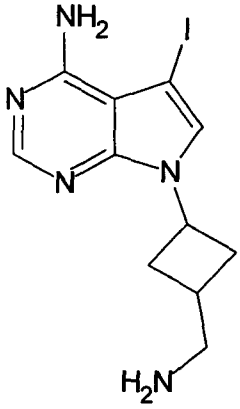
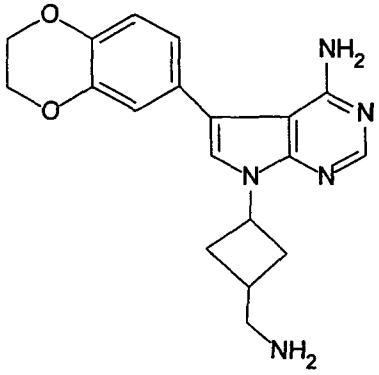
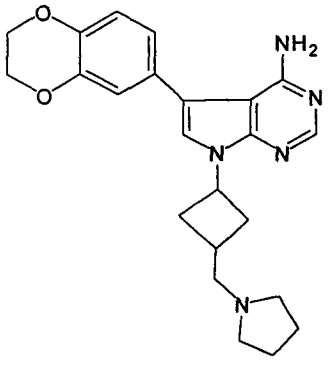
43		IGF = (27 ELISA) TGF = 0,15	> 195 (Zersetzung) (TFA)
44		IGF = 13 (ELISA) TGF = 0,95	(TFA)
45			
46			

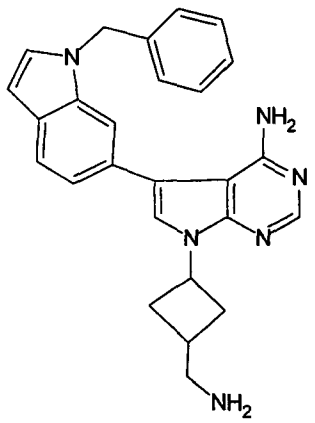
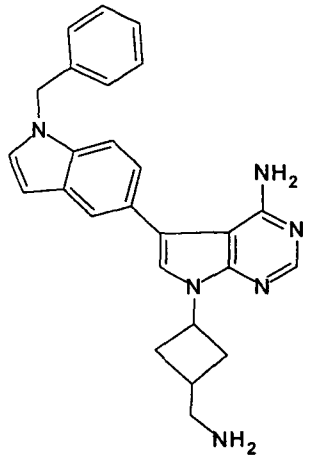
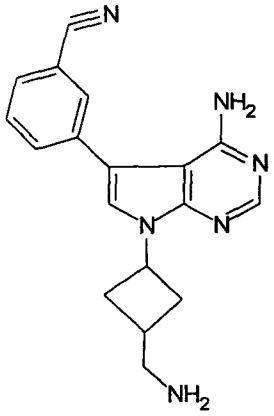
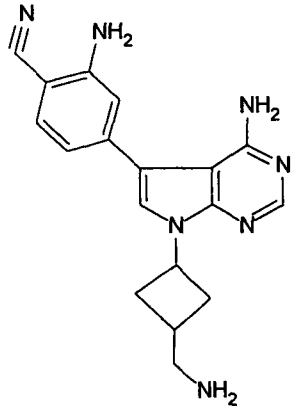
47  SGK = 2,55 (TFA)

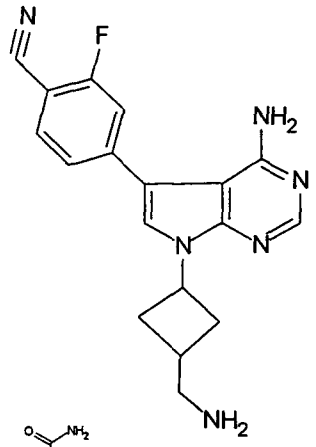
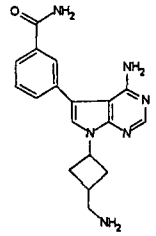
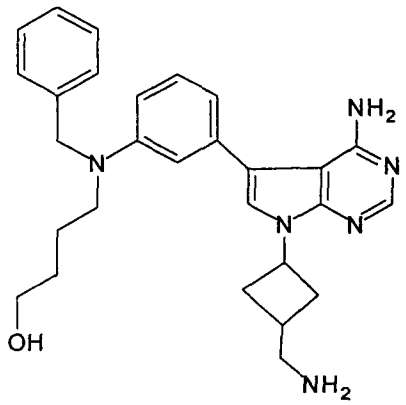
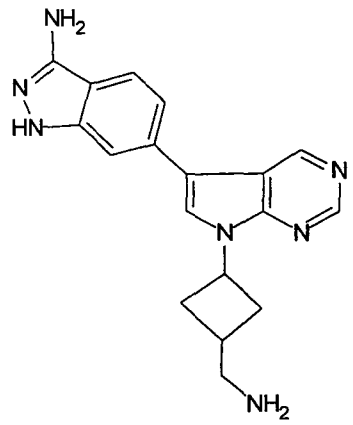
48 

49 

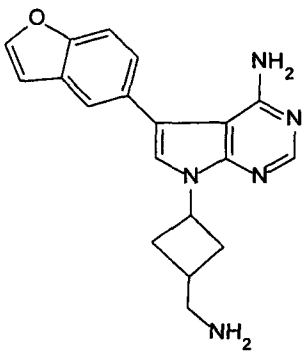
50  Öl (TFA)

51			Öl
52		IGF= (7.5 ELISA) SGK = 0.25 TIE= 2.6 VEGF= 0.715 PDGF= 1.1	241-242,5 (HCl
53		IGF = (5.3 ELISA) FAK = (1.9 ELISA) TGF = 1.6 TIE = 2 VEGF = 1.4 PDGF = 1.1	324-325,5
54		FAK = (28 ELISA)	Öl

55		IGF= 1.6 (3.5 ELISA) FAK= (24 ELISA) TIE= 0.68 VEGF= 0.19	Öl
56		IGF= 1.4 (4.1 ELISA) TGF= 5 TIE= 0.495 VEGF= 0.061	Öl
57		FAK = (25 ELISA) TGF = 6.1	186,5-189 (TFA
58		FAK = (1.1 ELISA) TGF= 1.1 VEGF= 0.61 PDGF= 0.43	Zersetzung bei 220

59		FAK = (4.1 ELISA) TGF= 8.3 PDGF= 0.62	Öl
60		TGF= 0.53	Öl (TFA)
61		Tie= 3.9	Öl (TFA)
62			Öl (TFA)

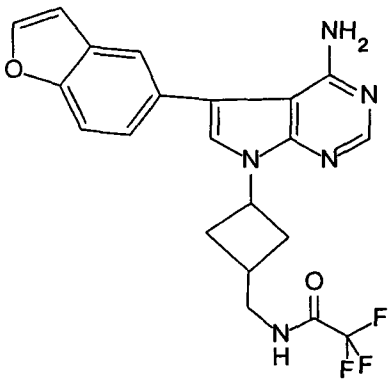
63



FAK= (0.63 ELISA)
TGF = 0.055
TIE= 1.8
VEGF = 0.29
PDGF = 0.31
PDK = 5.7

156-159

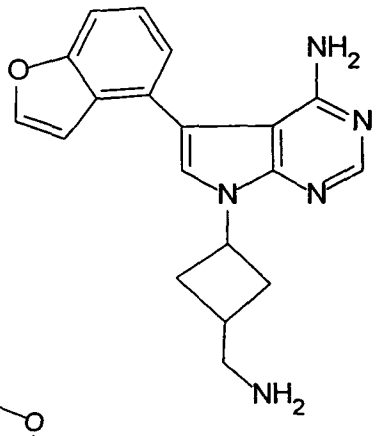
64



FAK= (3.6 ELISA)
SGK= 4.4
TGF= 0.33
TIE= 2.4
VEGF= 1.06
PDGF= 2.45

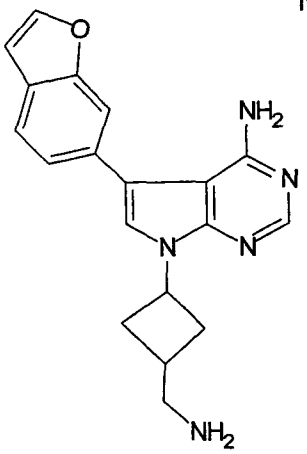
92-93.5

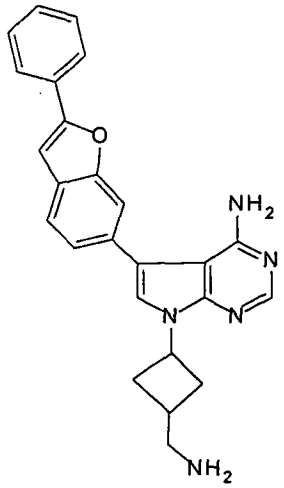
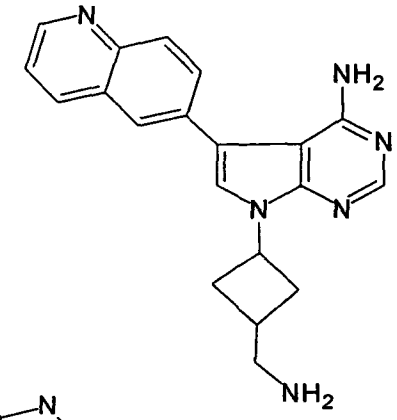
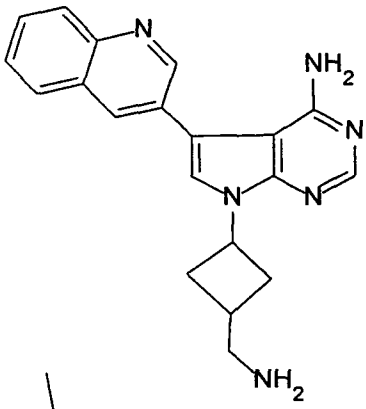
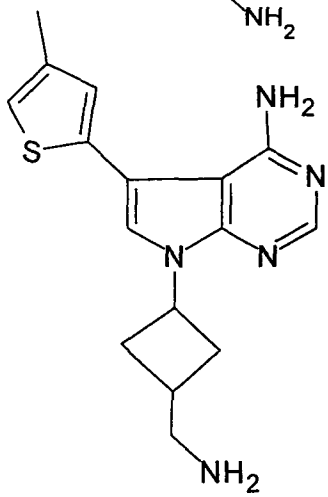
65

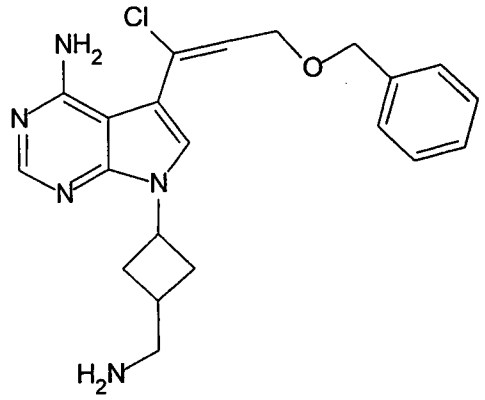


FAK= (0.42 ELISA)
TGF = 0.045
TIE= 2.9
VEGF = 1.325
PDGF = 0.94

66



67			
68			Öl
69		IGF= (25 ELISA) FAK= (8 ELISA) TGF= 0.039	Öl
70		IGF = (8.5 ELISA) FAK = (7.1 ELISA) SGK = 4.45 TGF = 1.4 TIE = 2.6 PDGF = 2.5	Öl (TFA)

71		IGF= (21 ELISA) TGF = 5.5	ÖI

Unter pharmazeutisch oder physiologisch unbedenklichen Derivaten versteht man z.B. Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen, als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen. Solche Derivate sind in dem Fachmann bekannt. Eine Übersicht zu physiologisch verträglichen Derivaten liefert Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice. Unter Prodrug-Verbindungen versteht man mit z.B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten oder freigesetzt werden. Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z.B. in Int. J. Pharm. 115:61-67, 1995 beschrieben ist.

Als Säureadditionssalze kommen anorganische oder organische Salze aller physiologisch oder pharmakologisch unbedenklichen Säuren in Frage, beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride oder Hydrobromide, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Maleate, Fumarate, Oxalate, Acetate, Phosphate, Methylsulfonate oder p-Toluolsulfonate.

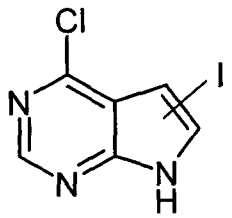
Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind beispielsweise Hydrate, wie Monohydrate oder Dihydrate oder Alkoholate, d.h. Additionsverbindungen mit Alkoholen wie beispielsweise mit Methanol oder Ethanol.

Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder angestrebt wird.

Darüber hinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:
verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder Verhinderung von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung. Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfasst auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

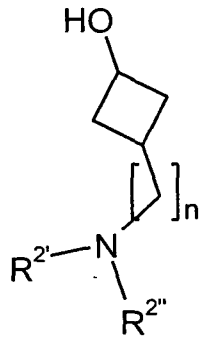
Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.
Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, dass man in einem ersten Schritt eine Verbindung der Formel VI



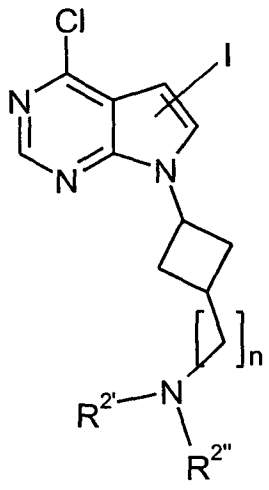
VI

mit einer Verbindung der Formel V



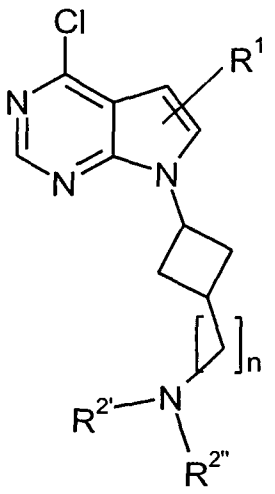
V

zu einer Verbindung der Formel IV kondensiert



IV,

die weiter mit einem gewünschten Rest R^1 zu einer Verbindung der Formel III



III,

verknüpft wird, die schließlich mit NH_3 zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt wird.

Schließlich kann eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umgewandelt werden.

Die Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York) beschrieben sind.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die zuvor beschriebenen Umsetzungen erfolgen in der Regel in einem inerten Lösungsmittel. Als inerte Lösungsmittel für die zuvor beschriebenen Umsetzungen eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP), Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel. Bevorzugt sind Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO).

Die Menge des Lösungsmittels ist nicht kritisch, vorzugsweise können 5 g bis 500 g Lösungsmittel je g des zu bildenden Produkts zugesetzt werden.

In der Regel wird bei einem Druck von 1 bis 200 bar gearbeitet, bevorzugt jedoch bei Normaldruck.

Die Reaktionstemperatur für die zuvor beschriebenen Umsetzungen liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen etwa -10 und 200 °C, normalerweise zwischen -5 und 100 °C, bevorzugt zwischen 0 und 80 °C.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und mehreren Tagen, vorzugsweise im Bereich von mehreren Stunden.

Die Reaktion kann auch in heterogener Phase ausgeführt werden, wobei vorzugsweise eine wässrige Phase und eine Benzol- oder Toluol-Phase verwendet werden. Hier kommt ein Phasentransfer-Katalysator zum Einsatz, wie beispielsweise Tetrabutylammoniumiodid und gegebenenfalls ein Acylierungskatalysator, wie beispielsweise Dimethylaminopyridin.

Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure; Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen.

Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.
Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen

sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Tolуyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit CH3-C(=NH)-OEt umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30 °C.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkyl- oder Silylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50 °C, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30 °C (Raumtemperatur, RT).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30 °C abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30 °C.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100 °C und Drucken zwischen etwa 1 und

200 bar, bevorzugt bei 20-30 °C und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammomiumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30 °C.

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C verseift werden.

Weitere Methoden zur Entfernung von Schutzgruppen ist beispielsweise in Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition John Wiley & Sons (1999) beschrieben.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische, biochemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Durch übliche Aufarbeitungsschritte wie z.B. Wasserzugabe zum Reaktionsgemisch und Extraktion können die Verbindungen der Formel I nach Entfernung des Lösungsmittels erhalten werden. Es kann vorteilhaft sein, zur weiteren Reinigung des Produktes eine Destillation oder Kristallisation anzuschließen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
Weiterhin kann eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung, weitere Träger- und/oder Hilfsstoffe sowie gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Arzneimittelwirkstoffe enthalten.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zusammen mit einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit) bestehend aus getrennten Packungen von

a) einer wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen und
b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophylisierter Form vorliegt.

Arzneimittel können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Geschlecht, Gewicht und Zustand des Patienten. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche Arzneimitel mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

Arzneimittel lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Arzneimittel können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

An die orale Verabreichung angepasste Arzneimittel können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wässrigen oder nichtwässrigen Flüssigkeiten; essbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

So lässt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nichttoxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie

z.B. Ethanol, Glyzerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem essbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpresst wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpresst wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem

Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch lässt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialen benetzt und durch ein Sieb gepresst wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengussformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpresst. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpresst werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so dass eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wässrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nichttoxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservie-

rungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung lässt sich auch so herstellen, dass die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomenzuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyrane, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

An die transdermale Verabreichung angepasste Arzneimittel können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6):318, 1986 allgemein beschrieben.

An die topische Verabreichung angepasste Arzneimittel können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

Zu den an die topische Applikation am Auge angepassten Arzneimittel gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wässrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

An die topische Applikation im Mund angepasste Arzneimittel umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

An die rektale Verabreichung angepasste Arzneimittel können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

An die nasale Verabreichung angepasste Arzneimittel in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird,

d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

An die Verabreichung durch Inhalation angepasste Arzneimittel umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

An die vaginale Verabreichung angepasste Arzneimittel können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

Zu den an die parenterale Verabreichung angepassten Arzneimittel gehören wässrige und nichtwässrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wässrige und nichtwässrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so dass nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

Es versteht sich, dass die erfindungsgemäßen Arzneimittel neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der pharmazeutischen Formulierung

enthalten können; so können beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Arzneimittel Geschmacksstoffe enthalten.

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Empfängers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I für die Behandlung der erfindungsgemäßen Erkrankungen im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so dass die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine vorteilhafte biologische Aktivität, die in Enzym-Assays leicht nachweisbar ist. In derartigen auf Enzymen basierenden Assays zeigen und bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt einen inhibierenden Effekt, der gewöhnlich durch IC_{50}-Werte in einem geeigneten Bereich, bevorzugt im mikromolaren Bereich und bevorzugter im nanomolaren Bereich dokumentiert wird.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen als Effektoren, bevorzugt als Inhibitoren der hier beschriebenen

Signalwege. Besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Aktivatoren und Inhibitoren von Serin/Threonin- und Tyrosinkinasen, bevorzugt als Inhibitoren von zytosolischen und Rezeptor-Tyrosinkinasen, insbesondere der Rezeptor-Tyrosinkinasen.

Wie vorstehend besprochen, sind die durch die erfindungsgemäßen Verbindungen beeinflussten Signalwege für verschiedene Erkrankungen relevant. Dementsprechend sind die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die von den genannten Signalwegen durch Interaktion mit einem oder mehreren der genannten Signalwege abhängig sind.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist deshalb die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere solcher Krankheiten, die durch Kinasen und/oder durch kinase-vermittelte Signaltransduktion verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden.

Außerdem eignen sich die vorliegenden Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung von protein-kinasebedingten Krankheiten. Der Ausdruck „protein-kinasebedingte Krankheiten " bezieht sich auf pathologische Zustände, die von der Aktivität einer oder mehrerer Protein-Kinasen abhängig sind. Die Kinasen sind entweder direkt oder indirekt an den Signaltransduktionswegen verschiedener Zellaktivitäten, darunter Proliferation, Adhäsion und Migration sowie Differenzierung beteiligt. Zu den Krankheiten, die mit Tyrosinkinaseaktivität assoziiert sind, zählen Krebs, Tumorwachstum, Arteriosklerose, diabetischer Retinopathie und Entzündungserkrankungen.

Gewöhnlich werden die hier besprochenen Erkrankungen in zwei Gruppen eingeteilt, in hyperproliferative und nicht-hyperproliferative Erkrankungen. In diesem Zusammenhang werden Psoriasis, Arthritis, Entzündungen, Endometriose, Vernarbung, gutartige Prostatahyperplasie, immunologische Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten als nicht-krebsartige Krankheiten angesehen, von denen Arthritis, Entzündung, immunologische Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten gewöhnlich als nicht-hyperproliferative Erkrankungen angesehen werden.

In diesem Zusammenhang sind Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Darmkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischer Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphome, chronische Leukämie und akute Leukämie als krebsartige Erkrankungen anzusehen, die alle gewöhnlich zur Gruppe der hyperproliferative Erkrankungen gezählt werden. Insbesondere krebsartiges Zellwachstum und insbesondere durch IGF-1R direkt oder indirekt vermitteltes krebsartiges Zellwachstum ist eine Erkrankung, die ein Ziel der vorliegenden Erfindung darstellt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist deshalb die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen sowie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen, umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

Der Empfänger oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von

Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

Die Empfänglichkeit einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch *in vitro*-Tests bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer inkubiert, die ausreicht, um den Wirkstoffen zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zu *in vitro*-Tests können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.
Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 % Verminderung der spezifischen Zellzahl und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden.

Zur Identifikation von Protein-Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung. Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of. Biomolecular Screening: 7:11-19, 2002) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit γATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-)

Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening 7: 191-214, 2002).

Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar (Ross et al., Biochem. J. 366:977-981, 2002).

Assay-Systeme, mit denen die inhibierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen speziell auf die Protein-Kinasen TIE2, VEGF-2, SGK1, TGFβR1, IGF1R, PDGFRβ und FAK getestet werden können, sind in den Beispielen B1 bis B7 beschrieben.

Es gibt viele mit einer Deregulation der Zellproliferation und des Zelltods (Apoptose) einhergehende Erkrankungen und Krankheitszustände. Die Erkrankungen und Krankheitszustände die durch erfindungsgemäße Verbindungen behandelt, verhindert oder gelindert werden können umfassen die nachfolgend aufgeführten Erkrankungen und Krankheitszustände, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich bei der Behandlung und/oder Prophylaxe einer Reihe verschiedener Erkrankungen und Krankheitszustände, bei denen Proliferation und/oder Migration glatter Muskelzellen und/oder Entzündungszellen in die Intimaschicht eines Gefäßes vorliegt, resultierend in eingeschränkter Durchblutung dieses Gefäßes, z. B. bei neointimalen okklusiven Läsionen. Zu okklusiven Transplantat-Gefäßerkrankungen von Interesse zählen Atherosklerose, koronare Gefäßerkrankung nach Transplantation, Venentransplantatstenose, peri-anastomotische Prothesenrestenose, Restenose nach Angioplastie oder Stent-Platzierung und dergleichen.

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung oder Vorbeugung von Krebs.

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von festen Tumoren, wobei der feste Tumor besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Gehirntumor, Tumor des Urogenitaltrakts, Tumor des lymphatischen Systems, Magentumor, Kehlkopftumor, Lungentumor ausgewählt ist. Bevorzugt können auch feste Tumore ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige und nicht- kleinzellige Lungenkarzinome, Nierenzellkarzinom, Endometriumkarzinom, multiples Myelom, Prostatakrebs, Kolorektalkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom mit Medikamenten enthaltend erfindungsgemäße Verbindungen behandelt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können an Patienten zur Behandlung von Krebs verabreicht werden. Die vorliegenden Verbindungen hemmen über die Bindung an Protein-Kinasen die Tumorangiogenese und beeinflussen so das Wachstum von Tumoren. Die Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen lassen diese auch für die Behandlung bestimmter Formen von Blindheit, die mit Retina-Gefäßneubildung in Zusammenhang stehen, geeignet erscheinen.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch Angiogenese verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden.

Eine derartige Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist, ist eine Augenkrankheit, wie Retina-Vaskularisierung, diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen.
Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehenden Erkrankungen.

Die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Entzündungskrankheiten, fällt ebenfalls unter den Umfang der vorliegenden Erfindung. Zu solchen Entzündungskrankheiten zählen zum Beispiel rheumatoide Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis, Spät-Typ der Überempfindlichkeitsreaktion und dergleichen.

Bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung von Erkrankungen, vorzugsweise aus der Gruppe der hyperproliferativen und nicht-hyperproliferativen Erkrankungen.
Hierbei handelt es sich um Krebserkrankungen oder nicht-krebsartige Erkrankungen.

Gegenstand der Erfindung ist auch Verwendung erfindungsgemäßer Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, ausgewählt aus der Gruppe der nicht-krebsartigen Erkrankungen bestehend aus Psoriasis, Arthritis, Entzündungen, Endometriose, Vernarbung, gutartiger Prostatahyperplasie, immunologischer Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenkli-

chen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, ausgewählt aus der Gruppe der krebsartigen Erkrankungen bestehend aus Gehirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischem Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphom, multiplem Myelom, chronischer Leukämie und akuter Leukämie.

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich auch zur Kombination mit bekannten Antikrebsmitteln. Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden: Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, zytotoxische Stoffe, antiproliferative Mittel, Prenyl-Proteintransferaseinhibitoren, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, HIV-Protease-Inhibitoren, Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Wachstumsfaktor-Inhibitoren sowie Angiogeneseinhibitoren. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie.

„Östrogenrezeptormodulatoren" bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Östrogen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Östrogenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen, LY353381, LY 117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1- piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl]phenyl-2,2-dimethylpropanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon und SH646, wobei diese Aufzählung keine Einschränkung darstellen soll.

„Androgenrezeptormodulatoren" bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Androgenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere 5α-Reduktase-

Inhibitoren, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

„Retinoidrezeptormodulatoren" bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu solchen Retinoidrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure, 9-cis-Retinsäure, α-Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

„zytotoxische Stoffe" bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellmitose hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrosefaktoren, interkaliernde Mittel, Mikrotubulin-Inhibitoren und Topoisomerase-Inhibitoren.

Zu den zytotoxischen Stoffen zählen zum Beispiel Tirapazimin, Sertenef, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, Dibromdulcit, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosylat, Trofosfamid, Nimustin, Dibrospidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Profiromycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis[diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin, Arsentrioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin, Zorubicin, Idarubicin, Daunorubicin, Bisantren, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-13-desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elinafid, MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridinyl-4-methylsulfonyl-daunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Zu den Mikrotubulin-Inhibitoren zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesinsulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincaleukoblastin, Docetaxol, Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin, RPR109881,

BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX258 und BMS188797.

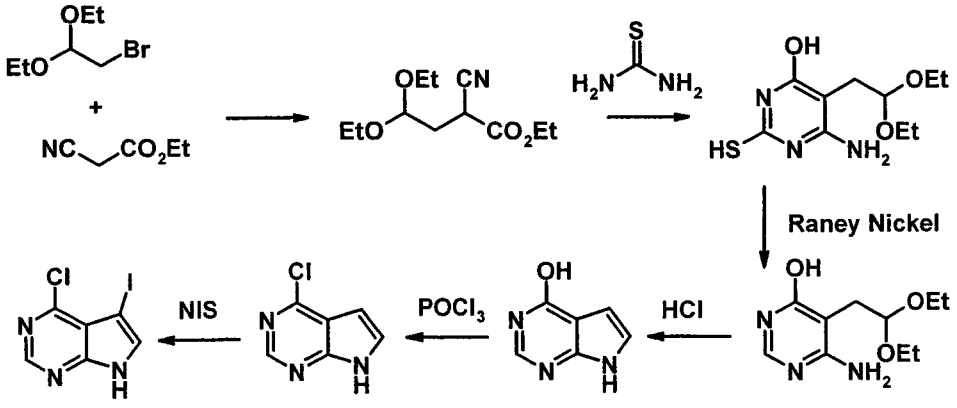
Topoisomerase-Inhibitoren sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin, Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-chartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid, Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexohydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylendioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isochinolin-5,10-dion, 5-(3-Amino-propylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]acridin-6-on, N-[1-[2(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethyl-amino)-ethyl)acridin-4-carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on und Dimesna.

Zu den „antiproliferativen Mitteln" zählen Antisense-RNA- und -DNA-Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001, sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabin-ocfosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-

Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-heptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinascidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Flurouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diaza-tetracyclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ylessigsäureester, Swainsonin, Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehyd-thiosemicarbazon. Die „antiproliferativen Mittel" beinhalten auch monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren wie Cetuximab, Matuzumab, sowie Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virusvermittelten Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr. 6,069,134).

Ausführungsbeispiele

Beispiel A1: Herstellung von 4-Chloro-5-iodo-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin gemäß folgendem Reaktionsschema:



(a) 130 ml (860 mmol) Bromoacetaldehyd-diethylacetal werden mit Ethylcyanoacetat (430 ml, 4,04 mol), Natriumiodid (8,1 g; 54,04 mmol) und

Kaliumcarbonat (115,9 g; 839 mmol) für 10 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur (RT) wird der Ansatz mit 800 ml Wasser verrührt, die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und eingeengt. Durch Chromatographie erhält man 124,99 g (63 %) einer farblosen Flüssigkeit 2-Cyano-4,4-diethoxy-buttersäureethylester.

(b) Man gibt bei 0 °C 3,3 g (99 mmol) Natrium in 75 ml Ethanol und fügt 7,5 g (99 mmol) Thioharnstoff und 2-Cyano-4,4-diethoxy-buttersäure-ethylester (20,6 g; 90 mmol) zu, wenn das Natrium vollständig abreagiert hat. Dann wird für 10 h zum Rückfluß erhitzt und nach Abkühlen das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Ether verteilt und nach Phasentrennung die wässrige Phase mit 5,7 ml (99 mmol) Essigsäure angesäuert. Das Produkt fällt aus, wird abfiltiert und im Vakuum getrocknet. Man erhält 21,73 g (93 %) 6-Amino-5-(2,2-diethoxy-ethyl)-2-mercapto-pyrimidin-4-ol in Form eines beige-farbenen Pulvers, das ohne weitere Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt wird.

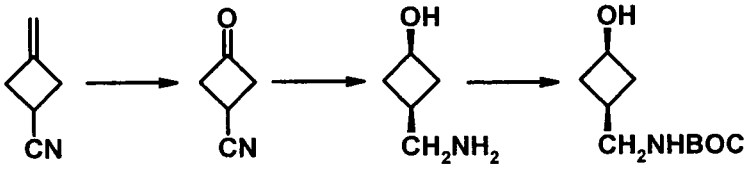
(c) Zu einer Suspension von 50 g Raney Nickel in Wasser und 50 ml Ammoniak (26 %ig in Wasser) gibt man 35,5 g (187 mmol) 6-Amio-5-(2,2-diethoxy-ethyl)-2-mercapto-pyrimidin-4-ol und erwärmt diese für eine Stunde zum Rückfluß. Es wird heiß filtriert und der Ammoniak abgedampft. Der wässrige Rückstand wird mit 100 ml 3 N HCl versetzt und für 48 Stunden bei RT gerührt. Das ausfallende Produkt wird abfiltriert und mit Wasser und Ether gewaschen. Man erhält 15,46 g (83,5 %) eines farblosen Feststoffs 7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ol, dessen Schmelzpunkt über 300 °C liegt.

(d) Die Mischung von 5 g (37 mmol) 7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ol in 50 ml $POCl_3$ wird so lange erwärmt, bis das Ausgangsmaterial vollständig in Lösung ist. Dann wird ohne weitere Wärmezuführ noch für 45 Minuten

nachgerührt und schließlich das $POCl_3$ im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Eiswasser aufgenommen, mit $NaHCO_3$ alkalisiert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt. Man erhält 5,28 g (93 %) 4-Chloro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin in Form eines grünlichen Festkörpers, der bei 187-188 °C schmilzt.

(e) Man löst 5 g (32,56 mmol) 4-Chloro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin und 11 g (50 mmol) N-Iod-Succinimid in 60 ml DMF und rührt bei RT für 10 Stunden. Man arbeitet mit wässriger Natrium-Thiosulfatlösung auf und extrahiert mit Ether. Die organische Phase wird mit wässriger Natirum Thiosulfatlösung und Ammoniumchlorid Lösung gewaschen. Der schließlich zurück bleibende Feststoff wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 7 g (77 %) 4-Chloro-5-iodo-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin in Form eines leicht bräunlichen Feststoffs, der bei 195 – 196 °C schmilzt.

Beispiel A2: Herstellung von Carbaminsäure (3-hydroxy-cyclobutylmethyl)-tert.-butylester gemäß folgendem Reaktionsschema:

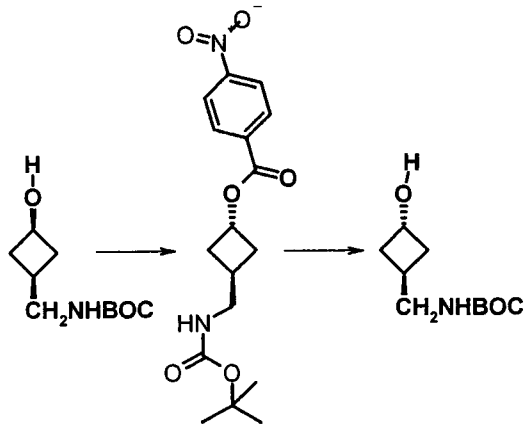


(a) 50 g (0,54 mol) 3-Methylen-cyclobutancarbonitril werden in 600 ml Wasser und 50 ml Ether gelöst, auf 5 °C abgekühlt und mit 100 mg (0,4 mmol) Osmium(IV)oxid versetzt. Nun gibt man bei der angegebenen Temperatur protionsweise 260 g (1,2 mol) Natriumperiodat hinzu und lässt auf RT erwärmen. Die organische Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und nach dem Trocknen und Einengen über Kieselgel chromatographiert. Man erhält 25 g (49 %) 3-Oxo-cyclobutancarbonitril als farblose Kristalle (Schmp. 51 °C).

(b) 25 g (0,26 mol) 3-Oxo-cyclobutancarbonitril werden in 350 ml THF gelöst und zu einer Suspension von 40 g (1,05 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 350 ml THF getropft. Nach zwei Stunden wird der Ansatz auf 0 °C gekühlt und mit Wasser versetzt, abfiltriert und der Rückstand bis zur Trockene eingeengt. Durch Chromatographie über Kieselgel erhält man 20 g (70 %) 3-Aminomethyl-cyclobutanol als farbloses Öl.
(Diese Alanat-Reduktion liefert in einem Substrat-kontrollierten Prozess ausschließlich das syn-Produkt.)

(c) 10 g (0,1 mol) 3-Aminomethyl-cyclobutanol werden in 200 ml THF gelöst und mit 33 g (0,15 mol) Di-tert.-butyl-dicarbonat sowie 14 ml (0,1 mol) Triethylamin versetzt. Nach 10 h rühren bei RT wird bis zur Trockene eingeengt und über Kieselgel fraktioniert. Man erhält 11 g (55 %) Carbaminsäure-(3-hydroxy-cyclobutylmethyl)-tert.-butylester in Form farbloser Kristalle, welche bei 109 - 110 °C schmelzen.

Beispiel A3: Inversion der absoluten Konfiguration am Carbinolzentrum nach Mitsunobu gemäß folgendem Reaktionsschema (optional):

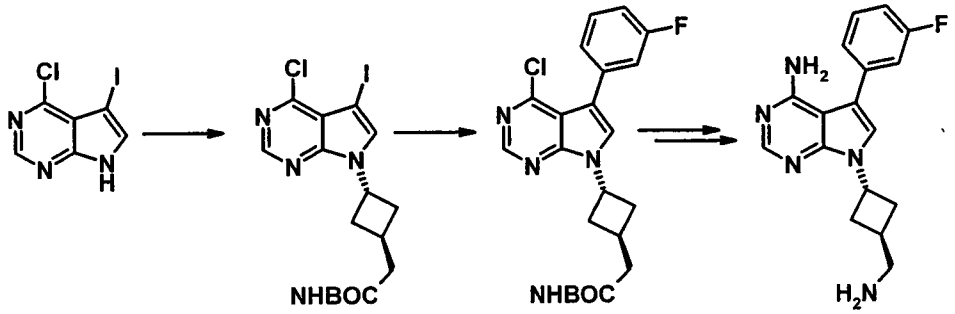


(a) cis-Carbaminsäure-(3-hydroxy-cyclobutylmethyl)-tert.-butylester wird in THF gelöst und in Gegenwart von Triphenylphosphin und 4-Nitrobenzoesäure auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur gibt man

Diisopropylazodicarboxylat tropfenweise hinzu und lässt auf RT erwärmen. Nach 12 h wird der Ansatz mit 5 %iger Natriumhydrogencarbonatlösung aufgearbeitet. Nach Phasentrennung und Chromatographie erhält man 4-Nitro-benzoesäure 3-(tert-butoxycarbonylamino-methyl)-cyclobutylester.

(b) Der Ester wird in Methanol gelöst und in Gegenwart von 1 N Natronlauge für 12 h bei RT gerührt. Der Alkohol wird im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, aufkonzentriert und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert. Man erhält trans-Carbaminsäure-(3-hydroxy-cyclobutylmethyl)-tert.-butylester.

Beispiel A4: Herstellung von 7-(-3-Aminomethyl-cyclobutyl)-5-(3-fluoro-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin gemäß folgendem Reaktionsschema:



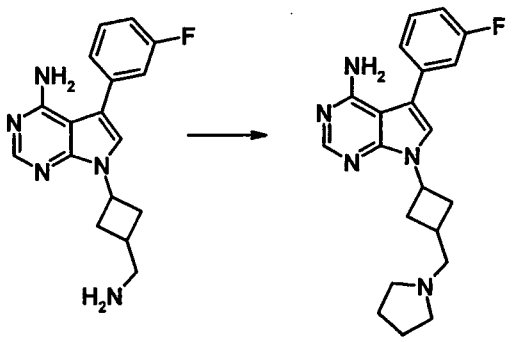
(a) Es werden 1,8 g (5,4 mmol) Triphenylphosphin in 60 ml THF vorgelegt und auf -65 °C abgekühlt. Nun werden 1,1 ml (5,6 mmol) Diisopropylazodicarboxylat zugetropft. Nach 10 Minuten wird das 4-Chloro-5-iodo-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin zugegeben, und nach weiteren 15 min gibt man den in 5 ml THF gelösten cis-Carbaminsäure 3-hydroxy-cyclobutylmethyl tert. butylester zu. Der Ansatz wird anschließend für 10 h bei 50 °C nachgerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 1,5 g eines hellen Öls.

Diese Reaktionsführung führt zu einer Inversion am Carbinol-Zentrum, so dass sich die Reste am Vierring in trans-Stellung zueinander befinden. Die Stereochemie kann über NOE-NMR Messungen ermittelt werden.

(b) 600 mg (1,3 mmol) Carbaminsaure [3-(4-Chloro-5-iodo-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-cyclobutylmethyl] tert. butylester und 370 mg (1,7 mmol) 2-(3-Fluoro-phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan werden mit 450 mg Natriumcarbonat (5 mmol) in 15 ml DME und 10 ml Wasser vorgelegt. Zu dieser Suspension gibt man 31 mg (0,03 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium und erwärmt für 10 h am Rückfluß. Das Produkt Carbaminsäure {3-[4-Chloro-5-(3-fluoro-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-cyclobutylmethyl} tert.-butylester wird durch Chromatographie an Kieselgel erhalten.

(c) 500 mg (1,2 mmol) Carbaminsäure {3-[4-Chloro-5-(3-fluoro-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-cyclobutylmethyl} tert.-butylester werden in 30 ml Ammoniakwasser (32 %ig) und 10 ml THF gelöst und zusammen mit 42 mg (0,2 mmol) Kupfersulfat für 10 h in einem geschlossenen Gefäß auf 100 °C erhitzt. Der Ansatz wird neutralisiert und mit Essigester extrahiert. Nach Chromatographie an Kieselgel erhält man 130 mg (36 %) 7-(3-Aminomethyl-cyclobutyl)-5-(3-fluoro-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin als farblosen Feststoff. Schmp.: 101-102 °C.

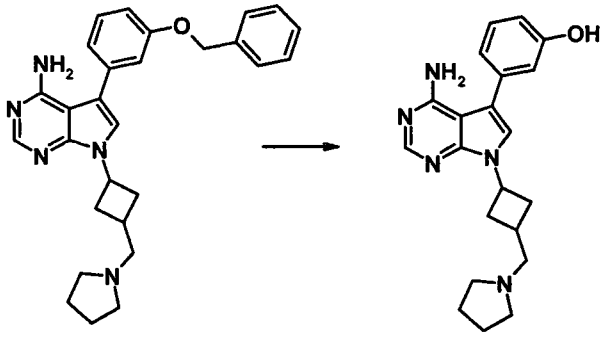
Beispiel A5: Herstellung von 5-(3-Fluoro-phenyl)-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin gemäß folgendem Reaktionsschema:



250 mg (mmol) 7-(3-Aminomethyl-cyclobutyl)-5-(3-fluoro-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin werden in 10 ml Dioxan gelöst und in Gegenwart von Triethylamin mit 1,4-Dibrombutan für 10 h bei 80 °C gerührt.

Es werden 5-(3-Fluoro-phenyl)-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin in 56% Ausbeute erhalten.

Beispiel A6: Herstellung von 3-[4-Amino-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenol gemäß folgendem Reaktionsschema:



(a) Zunächst wird analog Beispiel A3 (b) und (c) aus 2-(3-Benzyloxy-phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan und Carbaminsaure [3-(4-Chloro-5-iodo-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-cyclobutylmethyl] tert.-butylester, 5-(3-Benzyloxy-phenyl)-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin hergestellt.

(b) 500 mg dieser Verbindung werden in 10 ml Methanol gelöst und mit 25 ml Wasserstoff an 100 mg Palladium auf Kohle umgesetzt. Man erhält 250 mg (86 %) 3-[4-Amino-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenol als eines farblosen Festkörper (Schmp. 193 – 194 °C).

3-[4-Amino-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenol verfügt über eine ausgesprochene Spektrum-Aktivität (IC_{50} in μM), was der Verbindung eine große therapeutische Bedeutung zukommen läßt. Die Inhibitionskonstanten können gemäß den nachfolgend angegebenen Beispielen B1 bis B8 bestimmt werden:

IC_{50}	Kinase
0,06	IGF
1,8	FAK
0,52	TIE
0,18	VEGF
0,097	PDGF
11,6	SGK
0,12	TGF

Die Löslichkeit der Verbindung wird wie im Beispiel C beschrieben bestimmt. In Phosphat-Puffer (37 °C, pH 7,0) beträgt sie 1071 μg/ml.

Beispiel B: Hemmung verschiedener Protein-Kinasen (IC_{50})

B1a: Hemmung von IGF1R (FlashPlate-Assay)

Als Testplatten dienen 96-well Flashplate-Mikrotiterplatten der Firma Perkin Elmer (USA). In die Assayplatte werden die Komponenten der Kinasereaktion pipettiert. Die IGF1R-Kinase wird mit radioaktiv markiertem ^{33}P-

ATP in An- und Abwesenheit von Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 100 µl bei Raumtemperatur zusammen mit biotinyliertem poly(Glu, Tyr)4:1 1 Std. inkubiert. Die Reaktion wird mit 25 µl einer 200 mM EDTA-Lösung abgestoppt. Nach Inkubation für weitere 30 min bei Raumtemperatur werden die Überstände abgesaugt und die Wells dreimal mit je 100 µl 0,9% NaCl-Lösung gewaschen. Die Radioaktivität wird mit einem Topcount Szintillationszähler (PerkinElmer, USA) gemessen. IC_{50}-Werte werden mit dem Computerprogramm RS1 berechnet.

B1b: Hemmung von IGF1R (ELISA-Assay)

Kultivierte humane Tumorzellen, die den IGF1-Rezeptor (IGF1R) exprimieren (z.B. MCF-7 oder Calu-6), werden mit humanem IGF1, dem natürlichen Liganden des IGF1R stimuliert. Die Stimulation induziert eine Autophosphorylierung von Tyrosinresten in der cytoplasmatischen IGF1R-Domäne, welche Signaltransduktionskaskaden auslöst, die zur Apoptosehemmung und Proliferation der Zellen führen.

Die Menge an phosphoryliertem IGF1R wird durch einen rezeptorspezifischen Capture-ELISA oder einen analogen LUMINEX-Assay bestimmt. Der IGF1R aus Zelllysaten wird mittels eines spezifischen Antikörpers an eine 96-well ELISA-Platte bzw. LUMINEX-Beads gebunden („Capturing"), und die Tyrosinphosphorylierung mit einem Biotin-markierten anti-Phosphotyrosin Antikörper und einem Streptavidin-Peroxidase-Konjugat durch ein Chemilumineszenz-Verfahren bzw. mittels eine Fluoreszenz-markierten anti-Phosphotyrosin-Antikörpers detektiert.

Zur Bestimmung der Aktivität von Kinaseinhibitoren werden Zellen mit ansteigenden Konzentrationen dieser Verbindungen für 45 min vorbehandelt und anschließend für 5 min mit IGF1 stimuliert. Als interne Kontrolle wird die biologische Aktivität des Liganden IGF1 überprüft sowie eine Konzentrationsreihe eines IGF1R-Referenzinhibitors vermessen.

B2a: Hemmung von FAK (FlashPlate-Assay)

Als Testplatten dienen 384-well Flashplate-Mikrotiterplatten der Firma Perkin Elmer (USA). In die Assayplatte werden die Komponenten der Kinasereaktion pipettiert. Die FAK-Kinase wird mit radioaktiv markiertem ^{33}P-ATP in An- und Abwesenheit von Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 100 µl bei Raumtemperatur zusammen mit biotinyliertem poly(Glu, Tyr)4:1 3 Std. inkubiert. Die Reaktion wird mit 25 µl einer 200 mM EDTA-Lösung abgestoppt. Nach Inkubation für weitere 30 min bei Raumtemperatur werden die Überstände abgesaugt und die Wells dreimal mit je 100 µl 0,9% NaCl-Lösung gewaschen. Die Radioaktivität wird mit einem Topcount Szintillationszähler (PerkinElmer, USA) gemessen. IC_{50}-Werte werden mit dem Computerprogramm RS1 berechnet.

B2b: Hemmung von FAK (ELISA-Assay)

Kultivierte humane Zellen, die über eine Amplifikation des FAK (focal adhesion kinase) Gens verfügen (z.B. Calu-6 oder HT-29), weisen eine konstitutive FAK-Aktivierung auf, die mit einer erhöhten Tyrosinautophosphorylierung einhergeht. Aktivierte FAK fördert das invasive Wachstum von Tumorzellen und hemmt Anoikis.

Die Menge an phosphorylierter FAK wird durch einen spezifischen Capture-ELISA oder einen analogen LUMINEX-Assay bestimmt. FAK aus Zelllysaten wird mittels eines spezifischen Antikörpers an eine 96-well ELISA-Platte bzw. LUMINEX-Beads gebunden („Capturing"), und die Tyrosinphosphorylierung mit einem Biotin-markierten anti-Phosphotyrosin Antikörper und einem Streptavidin-Peroxidase-Konjugat durch ein Chemilumineszenz-Verfahren bzw. mittels eine Fluoreszenz-markierten anti-Phosphotyrosin-Antikörpers detektiert.

Zur Bestimmung der Aktivität von Kinaseinhibitoren werden Zellen mit ansteigenden Konzentrationen dieser Verbindungen für 45 min vorbehandelt und dann die FAK-Phosphorylierung bestimmt. Als interne Kontrolle wird eine Konzentrationsreihe eines Referenzinhibitors vermessen.

B3: Hemmung von VEGF-2 (FlashPlate-Assay)
Als Testplatten dienen 384-well Flashplate-Mikrotiterplatten der Firma Perkin Elmer (USA). In die Assayplatte werden die Komponenten der Kinasereaktion pipettiert. Die VEGF-2 -Kinase wird mit radioaktiv markiertem ^{33}P-ATP in An- und Abwesenheit von Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 100 µl bei Raumtemperatur zusammen mit biotinyliertem poly(Glu, Tyr)4:1 3 Std. inkubiert. Die Reaktion wird mit 25 µl einer 200 mM EDTA-Lösung abgestoppt. Nach Inkubation für weitere 30 min bei Raumtemperatur werden die Überstände abgesaugt und die Wells dreimal mit je 100 µl 0,9% NaCl-Lösung gewaschen. Die Radioaktivität wird mit einem Topcount Szintillationszähler (PerkinElmer, USA) gemessen. IC_{50}-Werte werden mit dem Computerprogramm RS1 berechnet.

B4: Hemmung von TIE2 (FlashPlate-Assay)
Als Testplatten dienen 384-well Flashplate-Mikrotiterplatten der Firma Perkin Elmer (USA). In die Assayplatte werden die Komponenten der Kinasereaktion pipettiert. Die TIE2 -Kinase wird mit radioaktiv markiertem ^{33}P-ATP in An- und Abwesenheit von Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 100 µl bei Raumtemperatur zusammen mit biotinyliertem poly(Glu, Tyr)4:1 3 Std. inkubiert. Die Reaktion wird mit 25 µl einer 200 mM EDTA-Lösung abgestoppt. Nach Inkubation für weitere 30 min bei Raumtemperatur werden die Überstände abgesaugt und die Wells dreimal mit je 100 µl 0,9% NaCl-Lösung gewaschen. Die Radioaktivität wird mit einem Topcount Szintillationszähler (PerkinElmer, USA) gemessen. IC_{50}-Werte werden mit dem Computerprogramm RS1 berechnet.

B5: Hemmung von SGK1 (FlashPlate-Assay)
Als Testplatten dienen 384-well Flashplate-Mikrotiterplatten der Firma Perkin Elmer (USA). In die Assayplatte werden die Komponenten der Kinasereaktion pipettiert. Die SGK1 -Kinase wird mit radioaktiv markiertem

^{33}P-ATP in An- und Abwesenheit von Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 100 µl bei Raumtemperatur zusammen mit biotinyliertem poly(Glu, Tyr)4:1 3 Std. inkubiert. Die Reaktion wird mit 25 µl einer 200 mM EDTA-Lösung abgestoppt. Nach Inkubation für weitere 30 min bei Raumtemperatur werden die Überstände abgesaugt und die Wells dreimal mit je 100 µl 0,9% NaCl-Lösung gewaschen. Die Radioaktivität wird mit einem Topcount Szintillationszähler (PerkinElmer, USA) gemessen. IC_{50}-Werte werden mit dem Computerprogramm RS1 berechnet.

B6: Hemmung von PDGFRβ (FlashPlate-Assay)

Als Testplatten dienen 96-well Flashplate-Mikrotiterplatten der Firma Perkin Elmer (USA). In die Assayplatte werden die Komponenten der Kinasereaktion pipettiert. Die PDGFRβ-Kinase wird mit radioaktiv markiertem ^{33}P-ATP in An- und Abwesenheit von Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 100 µl bei Raumtemperatur 3 Std. inkubiert (hier Autophosphorylierung der Kinase). Die Reaktion wird mit 150 µl einer 60 mM EDTA-Lösung abgestoppt. Nach Inkubation für weitere 30 min bei Raumtemperatur werden die Überstände abgesaugt und die Wells dreimal mit je 200 µl 0,9% NaCl-Lösung gewaschen. Die Radioaktivität wird mit einem Topcount Szintillationszähler (PerkinElmer, USA) gemessen. IC_{50}-Werte werden mit dem Computerprogramm RS1 berechnet.

B7: Hemmung von TGFβR1 (FlashPlate-Assay)

Der Test wird wie im Beispiel B1b für IGF1R beschrieben durchgeführt. Es wird ein biotinyliertes der TGFβR1-Kinase zugegeben.

Der Kinaseassay wird als 384-well Flashplate assay durchgeführt.

In die Assayplatte werden die Komponenten der Kinasereaktion pipettiert. Die TGFβR1-Kinase wird mit radioaktiv markiertem ^{33}P-ATP in An- und Abwesenheit von Testsubstanzen zusammen mit biotinyliertem Substrat in einem Gesamtvolumen von 35 µl für 45 Min inkubiert. Die Reaktion wird mit 25 µl 200 mM EDTA-Lösung gestoppt, nach 30 Min bei Raumtempera-

tur abgesaugt und die Wells mit dreimal mit je 100 µl 0.9%-ige NaCl-Lösung gewaschen. Die Radioaktivität wird mit einem Topcount Szintillationszähler (PerkinElmer, USA) gemessen. IC_{50}-Werte werden mit dem Computerprogramm RS1 berechnet.

B8: Hemmung des InsR (ELISA-Assay)

Kultivierte humane Zellen, die den Insulin-Rezeptor (InsR) exprimieren (z.B. HepG2), werden mit humanem Insulin, dem natürlichen Liganden des InsR stimuliert. Die Stimulation induziert eine Autophosphorylierung von Tyrosinresten in der cytoplasmatischen InsR-Domäne, welche Signaltransduktionskaskaden auslöst, die verschiedene biologische Reaktionen der Zellen auslösen.

Die Menge an phosphoryliertem InsR wird durch einen rezeptorspezifischen Capture-ELISA oder einen analogen LUMINEX-Assay bestimmt. Der InsR aus Zelllysaten wird mittels eines spezifischen Antikörpers an eine 96-well ELISA-Platte bzw. LUMINEX-Beads gebunden („Capturing"), und die Tyrosinphosphorylierung mit einem Biotin-markierten anti-Phosphotyrosin Antikörper und einem Streptavidin-Peroxidase-Konjugat durch ein Chemilumineszenz-Verfahren bzw. mittels eines Fluoreszenz-markierten anti-Phosphotyrosin-Antikörpers detektiert.

Zur Bestimmung der Aktivität von Kinaseinhibitoren werden Zellen mit ansteigenden Konzentrationen dieser Verbindungen für 45 min vorbehandelt und anschließend für 5 min mit Insulin stimuliert. Als interne Kontrolle wird die biologische Aktivität des Liganden Insulin überprüft sowie eine Konzentrationsreihe eines Referenzinhibitors vermessen.

Weitere physikochemische Daten und Inhibitionskonstanten von erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

Beispiel C: Bestimmung der Löslichkeit in Phosphat-Puffer nach der Shake flask-Methode

Es wird wie bei Glomme et al. (J. Pharm. Sci. 94(1): 1-16, 2005) beschrieben, vorgegangen. Die Konzentrationsbestimmung erfolgt über HPLC mit UV-Detektion gegen eine Standardlösung.

Puffer: 3,954 g Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat + 6,024 g Natriumchlorid + 950 ml Reinstwasser. Einstellung des pH-Werts 7,0 mit 0,1 M NaOH oder 0,1 M HCl.

Durchführung:
Die Proben wurden bei 37°C und 450 rpm 24 h lang geschüttelt. Nach ca. 7 h wurde der pH Wert der Proben überprüft und gegebenenfalls nachgestellt. Es wurde kontrolliert, ob die Probe noch im Überschuss vorhanden war. Kurz vor Ende der 24h-Schüttelzeit wurden die Proben nochmals auf pH-Wert und auf einen Niederschlag überprüft.

Verwendete Geräte:
Reinstwasser Anlage: MilliQ Gradient, Millipore, Gerät: F3PN37462D
Schüttler: TiMix control, Bühler
Inkubationshaube: TH 15, Bühler
pH Meter: 766 Calimatic Knick Gerät: pH 1
pH Elektrode: InLab 423 Mettler
HPLC: Säule: LiChroCart 125-4 LiChrospher 100 RP-18
Fluß: 1,000 ml/min
Eluenten:
Eluent A: 2 ml Diethylamin, zur Synthese +
1000 ml Methanol, LiChrosolv
Eluent B: 5 g Ammoniumacetat, zur Analyse +
5 ml Methanol, LiChrosolv + 995 ml Reinstwasser

Beispiel C1: Löslichkeiten von erfindungsgemäßen Verbindungen

Nach der oben beschriebenen Methode werden die folgenden Löslichkeiten erhalten:

Verbindung	**Löslichkeit [µg/ml]**
7-(3-Aminomethyl-cyclobutyl)-5-(3-butoxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamine	1122
3-[4-Amino-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenol	1071 1147 (Tosylat)
7-(3-Aminomethyl-cyclobutyl)-5-(1H-indol-5-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamine	1326
7-(3-Aminomethyl-cyclobutyl)-5-(4-amino-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamine	1090
7-(3-Aminomethyl-cyclobutyl)-5-(3-methanesulfonyl-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamine	> 1000

Beispiel C2: Löslichkeiten von strukturell ähnlichen Verbindungen aus dem Stand der Technik (Vergleichsbeispiel)

Nach der oben beschriebenen Methode werden die folgenden Löslichkeiten erhalten:

Verbindung aus WO 02/092599	**Löslichkeit [µg/ml]**
5-(3-Benzyloxy-phenyl)-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin	53 (Tosylat)
N-{3-[4-Amino-5-(3-benzyloxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-cyclobutylmethyl}-acetamid	5

Piperidine-1-carboxylic acid {3-[4-amino-5-(3-benzyloxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-cyclobutylmethyl}-amide	< 1
7-(3-Aminomethyl-cyclobutyl)-5-(3-benzyloxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin	233
2-{3-[4-Amino-5-(3-benzyloxy-phenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-cyclobutylmethyl}-isoindole-1,3-dion	< 1

Es wird deutlich, daß die Löslichkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen die der Verbindungen des Standes der Technik um das 5 bis 1000fache überschreitet.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel D1: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 L zweifach destilliertem Wasser mit 2 N Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel D2: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel D3: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes, 9,38 g $NaH_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$, 28,48 g $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 mL zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 L auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D4: Salbe

Man mischt 500 mg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel D5: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpresst, derart, dass jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel D6: Dragees

Analog Beispiel 5e werden Tabletten gepresst, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel D7: Kapseln

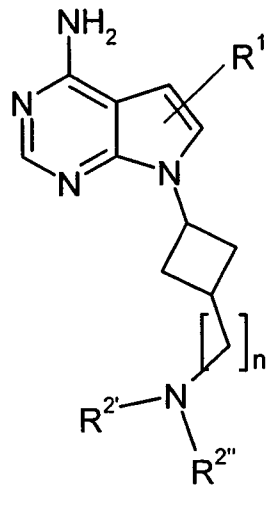
2 kg Wirkstoff werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so dass jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel D8: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes in 60 L zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



I,

worin

$R^{1'}$	H, Hal, OH, CN, NO_2, NH_2, A, Ar,
$R^{2'}$, $R^{2''}$	jeweils unabhängig voneinander H, A mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, wobei $R^{2'}$ und $R^{2''}$ gemeinsam mit dem N-Atom, mit dem sie verknüpft sind, einen gesättigten oder ungesättigten einkernigen Heterocyclus mit keinem oder einem weiteren N-, O- oder S-Atom bilden können,
A	unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH-Gruppen durch N, worin weiterhin eine oder zwei CH_2-Gruppen durch ein O-, N- oder S-Atom und/oder durch eine NH, NA, CONH, $Si(CH_3)_2$, NHCO, SO_2, -CH=CH- oder -C≡C- Gruppe und/oder auch 1-7 H-Atome durch Hal ersetzt sein können, und worin eine oder zwei CH_3-Gruppen durch NH, NH_2, NAH, NA_2, NHCOOA, NHCONHA, $Si(CH_3)_3$, CN oder Ar ersetzt sein können,
Ar	einen ein- oder zweikernigen aromatischen Homo- oder Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen und 5 bis 12

Gerüstatomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, A, OH, OA, NH_2, NHA, NA_2, NO_2, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, NHCOA, NHCOOA, $NHCONH_2$, $NHSO_2A$, CHO, COA, SO_2CH_3 und/oder SO_2NH_2 substituiert sein kann,

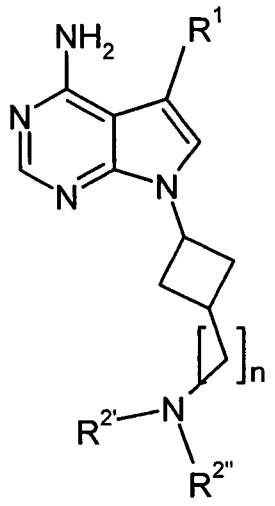
Hal F, Cl, Br oder I und

n 0, 1, 2 oder 3,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, die der Formel II entsprechen



II,

worin R^1, R^2 und n die für die Formel I angegebene Bedeutung haben sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

3. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 2, worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I gemäß Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

bei der Teilformel A

R^1	A, unsubstituiertes oder durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Benzyloxy, Methansulfonyl, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Aminocarbonyl mono- oder disubstituiertes Phenyl, Indolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, Benzoxazolyl-2-on, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl,

bedeutet

und R^2 und n die für die Formel I angegebene Bedeutung haben,

bei der Teilformel B

R^1	A, unsubstituiertes oder durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Benzyloxy, Methansulfonyl, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Aminocarbonyl mono- oder disubstituiertes Phenyl, Indolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, Benzoxazolyl-2-on, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl

bedeutet,

$R^{2'}$, $R^{2''}$	H sind oder gemeinsam eine Butylen-Einheit bilden und
n	1

bedeutet,

bei der Teilformel C

R^1	A, unsubstituiertes oder durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Benzyloxy, Methansulfonyl, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Aminocarbonyl mono- oder disubstituiertes Phenyl, Indolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, Benzoxazolyl-2-on, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl

bedeutet,

$R^{2'}$, $R^{2''}$	jeweils unabhängig voneinander H oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen sind, wobei $R^{2'}$ und $R^{2''}$ gemeinsam eine Ethylen-, Propylen-, Butylen- oder Pentylen-Einheit bilden und
n	1

bedeutet,

bei der Teilformel D

R^1	Propan-1-olyl, Propen-1-olyl, Propin-1-olyl, unsubstituiertes oder durch Hydroxy, Amino, Fluor, Butoxy, Acetamido, t-Butoxy-carbonylamino, Nitro, Benzyl, (Dimethyl-phenyl-silanyl)-methoxy, Dimethyl-phenyl-silanyloxy, Methansulfonyl, Sulfonamido, Methansulfonamido, Methyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethansulfonsäure, Benzylamino, N-Benzyl-propan-1,3-diamino, mono- oder disubstituiertes Phenyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzotriazolyl,

Benzoimidazolyl-2-on, Benzoxazolyl-2-on, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl

bedeutet

und R^2 und n die für die Formel I angegebene Bedeutung haben,

bei der Teilformel E

R^1	Propan-1-olyl, Propen-1-olyl, Propin-1-olyl, unsubstituiertes oder durch Hydroxy, Amino, Fluor, Butoxy, Acetamido, t-Butoxy-carbonylamino, Nitro, Benzyl, (Dimethyl-phenyl-silanyl)-methoxy, Dimethyl-phenyl-silanyloxy, Methansulfonyl, Sulfonamido, Methansulfonamido, Methyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethansulfonsäure, Benzylamino, N-Benzyl-propan-1,3-diamino, mono- oder disubstituiertes Phenyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzotriazolyl, Benzoimidazolyl-2-on, Benzoxazolyl-2-on, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl

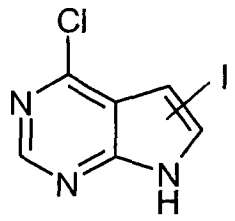
bedeutet,

$R^{2'}$, $R^{2''}$	H sind oder gemeinsam eine Butylen-Einheit bilden und
n	1

bedeutet

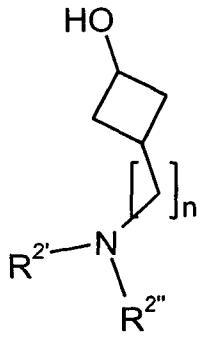
sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet,
dass eine Verbindung der Formel VI



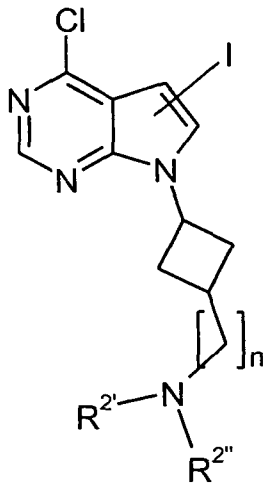
VI

mit einer Verbindung der Formel V



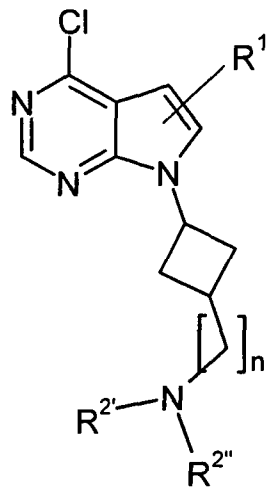
V

zu einer Verbindung der Formel IV kondensiert wird



IV,

die weiter mit einem gewünschten Rest R^1 zu einer Verbindung der Formel III



III,

verknüpft wird, die schließlich mit NH_3 zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt wird,
und daß gegebenfalls eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umgewandelt wird.

5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen als Arzneimittel.

6. Arzneimittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

7. Arzneimittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen sowie wenigstens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

8. Set (Kit) bestehend aus getrennten Packungen von

a) einer wirksamen Menge einer Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen und

b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen als Inhibitoren von Protein-Kinasen.

10. Verwendung von Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung von Protein-Kinasen zur Verbesserung des Krankheitsbildes führt.

11. Verwendung von Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Krebs, Tumorwachstum, Tumorangiogenese, Arteriosklerose, der diabetischen Retinopathie und Entzündungserkrankungen.

12. Verwendung von Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Brustkrebs, Gehirnkrebs, Prostatakrebs, Kolorektalkrebs,

kleinzelligem Lungenkrebs, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs, multiplem Myelom sowie dem Nierenzellkarzinom und dem Endometriumkarzinom.