

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Mai 2007 (24.05.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/057093 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 285/18 (2006.01) A61K 31/541 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01)

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/010286

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Oktober 2006 (25.10.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(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, LV, 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.

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 055 355.9
21. November 2005 (21.11.2005) DE

(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, 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).

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHADT, Oliver [DE/DE]; Forststrasse 4, 63517 Rodenbach (DE). DORSCH, Dieter [DE/DE]; Koenigsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). SCHULTZ, Melanie [DE/DE]; Heinrich-Fuhr-Strasse 17, 64287 Darmstadt (DE). BLAUKAT, Andree [DE/DE]; Am Klingenteich 17a, 64367 Muehltal (DE).

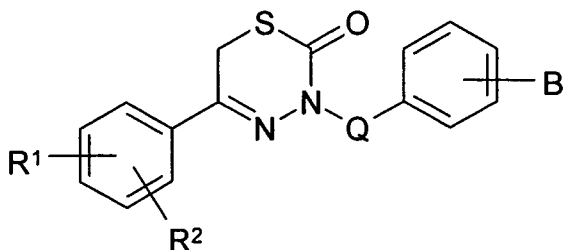
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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.

(54) Title: 3, 6-DIHYDRO-2-OXO-6H-(1,3,4)THIADIAZINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: 3, 6-DIHYDRO-2-OXO-6H-(1,3,4)THIADIAZINDERIVATE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), in which R¹, R², Q and B are defined as cited in claim 1. Said compounds are inhibitors of tyrosine kinases, in particular of Met kinase, and can be used, among other things, for treating tumours.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel I worin R₁, R₂, Q und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sind Inhibitoren der Tyrosinkinasen,

insbesondere der Met-Kinase und können u.a. zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

WO 2007/057093 A1

3,6-Dihydro-2-oxo-6H-[1,3,4]thiadiazinderivate

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

5

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und die Verwendung von Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen, insbesondere der Tyrosinkinase und/oder Serin/Threonin-Kinasen eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung kinasebedingter Krankheiten.

15

20

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen und die Verwendung von Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Met-Kinase eine Rolle spielt.

25

Einer der Hauptmechanismen, durch den die Zellregulation bewirkt wird, ist durch 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 Proteinkinase wie auch Phosphatasen hervorgeht. Phosphorylierung von Proteinen tritt vorwiegend bei Serin-, Threonin- oder Tyrosinresten auf, und Proteinkinase wurden deshalb nach ihrer Spezifität des Phosphorylierungsortes, d. h. der Serin-/ Threonin-Kinasen und Tyrosin-Kinasen

30

35

klassifiziert. Da Phosphorylierung ein derartig weit verbreiteter Prozess in Zellen ist und da Zellphänotypen größtenteils von der Aktivität dieser Wege beeinflusst werden, wird zur Zeit angenommen, dass eine Anzahl von Krankheitszuständen und/oder Erkrankungen auf entweder
5 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
10 (Übersichtsartikel siehe: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

Die Rolle der Rezeptortyrosinkinase Met bei der menschlichen
15 Onkogenese, sowie die Möglichkeit der Inhibierung der HGF(hepatocyte growth factor)-abhängigen Met-Aktivierung wird von S. Berthou et al. in *Oncogene*, Vol. 23, Nr. 31, Seiten 5387-5393 (2004) beschrieben. Der dort beschriebene Inhibitor SU11274, eine Pyrrol-Indolin-Verbindung, ist
20 potentiell zur Krebsbekämpfung geeignet.

Ein anderer Met-Kinase-Inhibitor zur Krebstherapie ist von J.G. Christensen et al. in *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55 beschrieben. Von einem weiterem Tyrosinkinase-Inhibitor zur Krebsbekämpfung
25 berichten H. Hov et al. in *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 6686-6694 (2004). Die Verbindung PHA-665752, ein Indolderivat, ist gegen den HGF-Rezeptor c-Met gerichtet. Weiter wird dort berichtet, daß HGF und Met erheblich zum malignen Prozess verschiedener Krebsformen, wie z.B. multipler Myeloma, betragen.

30 Die Synthese von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der Tyrosinkinasen und/oder Serin/Threonin-Kinasen, insbesondere der Met-Kinase spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher
35 wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

5

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I, die die Signaltransduktion der Met-Kinase hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von Met-Kinasebedingten Krankheiten und Leiden wie Angiogenese, Krebs, Tumorentstehung, -wachstum und -verbreitung, Arteriosklerose, Augenkrankungen, wie altersbedingte Makula-Degeneration, choroidale Neovaskularisierung und diabetische Retinopathie, Entzündungskrankungen, 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.

10

15

20

Feste Tumore, insbesondere schnell wachsende Tumore, können mit Met-Kinasehemmern behandelt werden. Zu diesen festen Tumoren zählen die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkarzinom, darunter Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom.

30

Die vorliegende Erfindung richtet sich auf Verfahren zur Regulation, Modulation oder Hemmung der Met-Kinase zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter Met-Kinase-Aktivität. Insbesondere lassen sich die Verbindungen der Formel I auch bei der Behandlung gewisser Krebsformen einsetzen. Weiterhin können die Verbindungen der Formel I verwendet werden, um

35

bei gewissen existierenden Krebschemotherapien additive oder synergistische Effekte bereitzustellen, und/oder können dazu verwendet werden, um die Wirksamkeit gewisser existierender Krebschemotherapien und –bestrahlungen wiederherzustellen.

5

Weiterhin können die Verbindungen der Formel I zur Isolierung und zur Untersuchung der Aktivität oder Expression von Met-Kinase verwendet werden. Außerdem eignen sie sich insbesondere zur Verwendung in diagnostischen Verfahren zu Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter Met-Kinase-Aktivität.

10

Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine in vivo antiproliferative Wirkung aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden an einen Patienten mit einer hyperproliferativen Erkrankung verabreicht, z. B. zur Inhibition des Tumorwachstums, zur Verminderung der mit einer lymphoproliferativen Erkrankung einhergehenden Entzündung, zur Inhibition der Transplantatabstoßung oder neurologischer Schädigung aufgrund von Gewebereparatur usw. Die vorliegenden Verbindungen sind nützlich für prophylaktische oder therapeutische Zwecke. Wie hierin verwendet, wird der Begriff „Behandeln“ als Bezugnahme sowohl auf die Verhinderung von Krankheiten als auch die Behandlung vorbestehender Leiden verwendet. Die Verhinderung von Proliferation wird durch Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen vor Entwicklung der evidenten Krankheit, z. B. zur Verhinderung des Tumorwachstums, Verhinderung metastatischen Wachstums, der Herabsetzung von mit kardiovaskulärer Chirurgie einhergehenden Restenosen usw. erreicht. Als Alternative werden die Verbindungen zur Behandlung andauernder Krankheiten durch Stabilisation oder Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten verwendet.

15

20

25

30

35

Der Wirt 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 Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro 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 Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden.

Zur Identifizierung eines Signalübertragungswegs und zum Nachweis von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Signalübertragungswegen wurden von verschiedenen Wissenschaftlern geeignete Modelle oder Modellsysteme entwickelt, z.B. Zellkulturmodelle (z.B. Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) und Modelle transgener Tiere (z.B. White et

al., *Oncogene*, 2001, 20, 7064-7072). Zur Bestimmung bestimmter Stufen in der Signalübertragungskaskade können wechselwirkende Verbindungen genutzt werden, um das Signal zu modulieren (z.B. Stephens et al., *Biochemical J.*, 2000, 351, 95-105). Die erfindungsgemäßen
5 Verbindungen können auch als Reagenzien zur Testung kinaseabhängiger Signalübertragungswege in Tieren und/oder Zellkulturmodellen oder in den in dieser Anmeldung genannten klinischen Erkrankungen verwendet werden.

10 Die Messung der Kinaseaktivität ist eine dem Fachmann wohlbekannte Technik. Generische Testsysteme zur Bestimmung der Kinaseaktivität mit Substraten, z.B. Histon (z.B. Alessi et al., *FEBS Lett.* 1996, 399, 3, Seiten 333-338) oder dem basischen Myelinprotein sind in der Literatur
15 beschrieben (z.B. Campos-González, R. und Glenney, Jr., *J.R.* 1992, *J. Biol. Chem.* 267, Seite 14535).

20 Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung. Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als
25 Substrat mit γ ATP 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
30 Screening*, 2002, 191-214).

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-
35 konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar (Ross et al., 2002, *Biochem. J.*).

5 Es gibt viele mit einer Deregulation der Zellproliferation und des Zelltods (Apoptose) einhergehende Erkrankungen. Die Leiden von Interesse schließen die folgenden Leiden ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich bei der Behandlung einer Reihe verschiedener Leiden, 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.

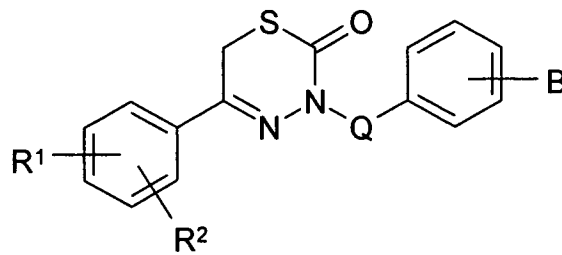
STAND DER TECHNIK

20 Andere Thiadiazinone sind in WO 03/037349 beschrieben.
4,5-Dihydropyrazole zur Krebsbekämpfung sind in WO 03/079973 A2 beschrieben.
Chinolinderivate sind als Met-Kinase-Inhibitoren in EP 1 411 046 A1 offenbart.
25 Pyrrol-indolin-derivate kennt man als Met-Kinase-Inhibitoren aus WO 02/096361 A2.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

30 Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

35



5

worin

R¹ H, A, Hal, OH, OA, SH, SA, SOA, SO₂A, NO₂, NH₂, NHA, NAA',
SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', CONH₂, CONHA, CONAA',
NACOA', NASO₂A', COOH, COOA oder CN,

10

R² H, A, Hal, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', CONH₂, CONHA,
CONAA', NACOA', NASO₂A', COOH, COOA oder CN,

R¹ und R² zusammen auch Methylendioxy,

15

B fehlt, NHCOCONH(CH₂)_nR³, NHCOCONA(CH₂)_nR³,
NHCOCOO(CH₂)_nR³, OCONH(CH₂)_nR³, OCONA(CH₂)_nR³,
NHCONH(CH₂)_nR³, NACONH(CH₂)_nR³, N(CH₂)_nR³,
CONH(CH₂)_nR³, SO₂NH(CH₂)_nR³, SO₂NA(CH₂)_nR³,
NHSO₂(CH₂)_nR³ oder NASO₂(CH₂)_nR³,

20

Q fehlt oder Alkylen mit 1-4 C-Atomen,

R³ R¹, Het oder

unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R⁴
substituiertes Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3-8 C-
Atomen,

25

R⁴ A, Hal, OH, OA, SH, SA, SOA, SO₂A, NO₂, NH₂, NHA, NAA',
SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', CONH₂, CONHA, CONAA',
NACOA', NASO₂A', COOH, COOA oder CN,

30

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis
4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei-
oder dreifach durch R⁴, CHO, COA, =S, =NH, =NA und/oder =O
(Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

35

A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder
verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,

worin 1-7 H-Atome durch F, Cl und/oder Br ersetzt sein können,

Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen oder

Cycloalkylalkylen mit 4-10 C-Atomen,

5

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2 oder 3,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,

10

Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen

15

(Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder

20

Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

25

Unter Prodrug-Derivaten 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 werden.

30

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

35

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

hervorrufft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

Darüberhinaus 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 von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

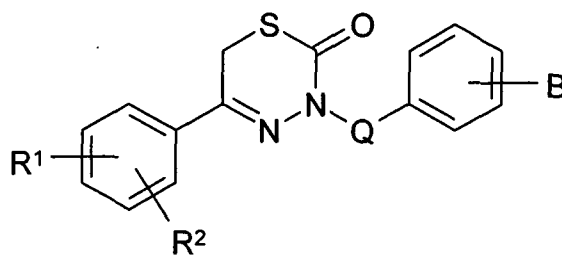
Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der 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.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-11 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel Ia



Ia

5

worin

B NH_2 bedeutet,

und R^1 , R^2 und Q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

10

in eine Verbindung der Formel I, worin

B $\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ bedeutet,

15

umwandelt,

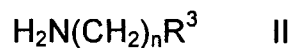
indem man eine Verbindung der Formel Ia mit einem Kupplungsreagenz ausgewählt aus der Gruppe

20

- a) Isoproylidenchloroformiat,
- b) p-Nitrophenylchloroformiat,
- c) Diphosgen,
- d) Triphosgen,

25

und einer Verbindung der Formel II



30

worin n und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

35

oder

b) eine Verbindung der Formel Ia acyliert oder sulfonyliert

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

5

Vor- und nachstehend haben die Reste R^1 , R^2 , Q und B die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

10

A bzw. A' bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise 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, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

15

20

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

25

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

Cycloalkylalkylen bedeutet vorzugsweise Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl oder Cycloheptylmethyl.

30

Het bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann.

35

Het bedeutet besonders bevorzugt Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholin-4-yl, Piperazinyl, 1,3-Oxazolidin-3-yl oder Imidazolidinyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch A substituiert sein können.

5 R¹ bedeutet vorzugsweise Hal, OH oder CN, insbesondere Cl oder OH, ganz besonders bevorzugt 4-Cl.

R² bedeutet vorzugsweise H oder Hal, besonders bevorzugt H.

10 B bedeutet vorzugsweise $\text{NHCOCONH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$, $\text{NHCOCOO}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$, $\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ oder $\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$.

Der Rest B ist vorzugsweise in meta-Stellung zu Q.

15 Q bedeutet vorzugsweise CH₂.

R³ bedeutet vorzugsweise H, Het oder unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R⁴ substituiertes Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen.

20 R³ bedeutet besonders bevorzugt H, 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxypropyl, Pyrrolidinyl, N-Methyl-pyrrolidinyl, Morpholin-4-yl, 3-(N,N-Diethylamino)-propyl, 3-(N,N-Dimethylamino)propyl, Methyl, Ethyl oder Propyl.

25 R⁴ bedeutet vorzugsweise OH, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino oder Diethylamino.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl.

30 Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen.

35 Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden

5 Teilformeln Ia bis Ii ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

- 10 in Ia R^1 Hal, OH oder CN bedeutet;
- in Ib R^2 H oder Hal bedeutet;
- 15 in Ic B $\text{NHCOCONH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$, $\text{NHCOCOO}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$,
 $\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ oder $\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ bedeutet;
- in Id Q CH_2 bedeutet;
- 20 in Ie R^3 H, Het oder unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R^4 substituiertes Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen, bedeutet;
- 25 in If R^4 OH, NH_2 , NHA oder NAA' bedeutet;
- 30 in Ig A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können bedeuten;

in lh Het einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zwei- fach durch A substituiert sein kann,

bedeutet;

5

in li R¹ Hal, OH oder CN,

R² H oder Hal,

B NHCOCONH(CH₂)_nR³, NHCOCOO(CH₂)_nR³,

10

NHCONH(CH₂)_nR³ oder NHSO₂(CH₂)_nR³,

Q CH₂,

R³ H, Het oder

unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach

durch R⁴ substituiertes Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder

15

Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen,

R⁴ OH, NH₂, NHA oder NAA',

A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder

verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome

20

durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,

Het einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2

N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder

zwei- fach durch A substituiert sein kann,

25

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2 oder 3,

bedeuten;

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate,

30

Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-

stellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,

35

wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,

Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)

beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

5

Die Ausgangsverbindungen der Formeln Ia und II sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

10

Verbindungen der Formel I, worin B $\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ bedeutet, können vorzugsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel Ia mit einem Kupplungsreagenz ausgewählt aus der Gruppe

15

- a) Isopropylidenchloroformiat,
- b) p-Nitrophenylchloroformiat,
- c) Diphosgen,
- d) Triphosgen,

20

und einer Verbindung der Formel II umsetzt. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise als Eintopfreaktion.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel.

25

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -15° und 150° , normalerweise zwischen -5° und 90° , besonders bevorzugt zwischen 20° und 60°C .

30

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-

35

methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-

glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, 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.

Besonders bevorzugt ist THF, Dichlormethan und/oder DMF.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

Verbindungen der Formel I, worin B $\text{NHCOCONH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ oder $\text{NHCOCOO}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ bedeutet, können vorzugsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel Ia mit einem Alkylchloroformylformiat umsetzt, anschließend den Oxalaminsäure-alkylester hydrolysiert und die erhaltene Oxalaminsäure mit einer Verbindung der Formel II umsetzt.

Dabei wird zweckmäßig in situ ein aktivierter Ester gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBT (Hydroxybenzotriazol) oder N-Hydroxysuccinimid.

Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart eines Carbodiimids, wie z.B. EDCI (N-Ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid) oder Dicyclohexylcarbodiimid, einer organischen Base, wie z.B. N-Methylmorpholin und in einem inerten Lösungsmittel wie oben angegeben.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -15° und 150°, normalerweise zwischen -5° und 90°, besonders bevorzugt zwischen 20° und 60°C.

5

Verbindungen der Formel I können weiterhin erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel Ia acyliert oder sulfonyliert. Dies geschieht unter Standardbedingungen.

10

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -15° und 150°, normalerweise zwischen -5° und 90°, besonders bevorzugt zwischen 20° und 60°C.

15

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die oben genannten.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.

20

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

25

Pharmazeutische Salze und andere Formen

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch

35

bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliumethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C₁-C₄) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C₁-C₄)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C₁-C₄)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemi-succinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet.

Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in

bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

5 Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin,
10 Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck
15 "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder
20 irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik
25 dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens
30 eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die
35 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, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosisseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosisseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

Pharmazeutische Formulierungen 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 Formulierungen 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 pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspenen; 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, nicht-

toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen

5 Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

10 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

15 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.

20 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, Süß-

25 stoffe 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

30 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

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

5

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.

10

Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomen-zuführsystemen, 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.

15

20

Die Verbindungen der Formel I 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, Polydihydroxypyrene, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

25

30

35

- 5 An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen 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.
- 10 An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.
- 15 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
20 Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.
- 25 Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.
- 30 An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.
- 35 An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

5 An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, 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 10 Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

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

20 An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

25 Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen 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 30 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. 35 Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders
erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug
auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können
5 beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen
Geschmacksstoffe enthalten.

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt
10 von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und
Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung
bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung
sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden
15 Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer
erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem
Wachstum, z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, 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
20 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
25 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 erfindungs-
gemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen,
30 daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obener-
wähnten Krankheitszustände geeignet sind.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens
eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren
35 Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

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

- 5 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- 10 (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

15 Verbindung der Formel I 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 lyophilisierter Form vorliegt.

20

VERWENDUNG

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung

25 von tyrosinkinasebedingten Krankheiten. Zu diesen Krankheiten zählen die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische Gefäßneubildung (oder Angiogenese), die das Wachstum fester Tumoren fördert, die Gefäßneubildung im Auge (diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-

30 Degeneration und dergleichen) sowie Entzündung (Schuppenflechte, rheumatoide Arthritis und dergleichen).

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der

35 Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von

Krebs. Bevorzugte Karzinome für die Behandlung stammen aus der Gruppe Hirnkarzinom, Urogenitaltraktkarzinom, Karzinom des lymphatischen Systems, Magenkarzinom, Kehlkopfkarzinom und Lungenkarzinom. Eine weitere Gruppe bevorzugter Krebsformen sind Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom.

Ebensfalls umfasst ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung einer Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist.

Eine derartige Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist, ist eine Augenkrankheit, wie Retina-Vaskularisierung, diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen.

Die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung 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.

Ebensfalls umfasst ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung einer tyrosinkinasebedingten Krankheit bzw. eines tyrosinkinasebedingten Leidens bei einem Säugetier, wobei man diesem Verfahren einem kranken Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht. Die therapeutische Menge hängt von der jeweiligen Krankheit ab und kann vom Fachmann ohne allen großen Aufwand bestimmt werden.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und

Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Retina-Vaskularisierung.

5 Verfahren zur Behandlung oder Vorbeugung von Augenkrankheiten wie diabetischer Retinopathie und altersbedingter Makula-Degeneration sind ebenfalls ein Bestandteil der Erfindung. Die Verwendung zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungskrankheiten wie rheumatoider Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis und Spät-Typen der Überempfindlichkeitsreaktion, sowie die Behandlung oder Vorbeugung von Knochen-
10 Pathologien aus der Gruppe Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis, fällt ebenfalls unter den Umfang der vorliegenden Erfindung.

Der Ausdruck „tyrosinkinasebedingte Krankheiten oder Leiden“ bezieht sich auf pathologische Zustände, die von der Aktivität einer oder mehrerer
15 Tyrosinkinasen abhängig sind. Die Tyrosinkinasen 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 die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische Gefäßneubildung, die das Wachstum fester Tumore fördert, Gefäßneubildung im
20 Auge (diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen) sowie Entzündung (Schuppenflechte, rheumatoide Arthritis und dergleichen).

25 Die Verbindungen der Formel I können an Patienten zur Behandlung von Krebs, insbesondere schnell wachsenden Tumoren, verabreicht werden.

30 Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Verbindungen der Formel I, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
35 Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

Bevorzugt ist hierbei die Met-Kinase.

5 Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der Tyrosinkinase durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden.

10 Besonders bevorzugt ist die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung von Met-Kinase durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden. Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung einer Krankheit, wobei die Krankheit ein fester Tumor ist.

20 Der feste Tumor ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der Tumoren der Lunge, des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens und/oder des Kehlkopfs.

25 Der feste Tumor ist weiterhin vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom.

30 Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung eines Tumors des Blut- und Immunsystems, vorzugsweise zur Behandlung eines Tumors ausgewählt aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie.

35

Die offenbaren Verbindungen der Formel I können in Verbindung mit anderen Therapeutika, einschließlich Antikrebsmitteln, verabreicht werden. Wie hier verwendet, betrifft der Begriff "Antikrebsmittel" jedes Mittel, das einem Patienten mit Krebs zum Zweck der Behandlung des Krebses verabreicht wird.

Die hier definierte Antikrebsbehandlung kann als alleinige Therapie angewendet werden oder zusätzlich zu der erfindungsgemäßen Verbindung herkömmliche Operation oder Strahlungstherapie oder Chemotherapie umfassen. Eine derartige Chemotherapie kann eine oder mehrere der folgenden Kategorien von Antitumormitteln umfassen:

- (i) antiproliferative/antineoplastische/DNA schädigende Mittel und Kombinationen davon, wie in der medizinischen Onkologie verwendet, wie Alkylierungsmittel (zum Beispiel Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Nitrogen Mustard, Melphalan, Chlorambucil, Busulphan und Nitrosoureinstoffe); Antimetaboliten (z.B. Antifolate, wie Fluorpyrimidine, wie 5-Fluoruracil und Tegafur, Raltitrexed, Methotrexat, Cytosinarabinosid, Hydroxyharnstoff und Gemcitabin); Antitumor-Antibiotika (z.B. Anthracycline, wie Adriamycin, Bleomycin, Doxorubicin, Daunomycin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin-C, Dactinomycin und Mithramycin); antimitotische Mittel (zum Beispiel Vinca-Alkaloide, wie Vincristin, Vinblastin, Vindesin und Vinorelbin, und Taxoide, wie Taxol und Taxoter); Topoisomerase-Inhibitoren (zum Beispiel Epipodophyllotoxine, wie Etoposid und Teniposid, Amsacrin, Topotecan, Irinotecan und Camptothecin) und zell-differenzierende Mittel (zum Beispiel all-trans-Retinsäure, 13-cis-Retinsäure und Fenretinid);
- (ii) zytostatische Mittel, wie Anti-Östrogene (z.B. Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen, Droloxifen und Iodoxyfen), den Östrogenrezeptor nach unten regulierende Mittel (zum Beispiel Fulvestrant), Anti-Androgene (z.B. Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid und Cyproteronacetat), LHRH-Antagonisten oder LHRH-Agonisten (zum Beispiel Goserelin, Leuprorelin und Buserelin), Progesterone (zum Beispiel Megestrolacetat), Aromatase-

Inhibitoren (zum Beispiel Anastrozol, Letrozol, Vorazol und Exemestan) und Inhibitoren der 5α -Reduktase, wie Finasterid;

(iii) Mittel, die die Invasion von Krebszellen hemmen (zum Beispiel Metalloproteinase-Inhibitoren, wie Marimastat und Inhibitoren der Urokinase-Plasminogenaktivator-Rezeptor-Funktion);

(iv) Inhibitoren der Wachstumsfaktor-Funktion, zum Beispiel umfassen solche Inhibitoren Wachstumsfaktor-Antikörper, Wachstumsfaktor-Rezeptor-Antikörper (zum Beispiel den Anti-erbB2-Antikörper Trastuzumab [Herceptin™] und den Anti-erbB1-Antikörper Cetuximab [C225]), Farnesyltransferase-Inhibitoren, Tyrosinkinase-Inhibitoren und Serin / Threonin-Kinase-Inhibitoren, zum Beispiel Inhibitoren der epidermalen Wachstumsfaktor-Familie (zum Beispiel Inhibitoren der Tyrosinkinasen der EGFR-Familie, wie N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)chinazolin-4-amin (Gefitinib, AZD1839), N-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-amin (Erlotinib, OSI-774) und 6-Acrylamido-N-(3-chlor-4-fluorphenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)chinazolin-4-amin (CI 1033)), zum Beispiel Inhibitoren der von Plättchen abstammenden Wachstumsfaktor-Familie und zum Beispiel Inhibitoren der Hepatozytenwachstumsfaktor-Familie;

(v) antiangiogene Mittel, wie solche, die die Wirkungen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors hemmen (zum Beispiel der Antikörper gegen den vaskulären Endothelzell-Wachstumsfaktor Bevacizumab [Avastin™], Verbindungen, wie die in den veröffentlichten internationalen Patentanmeldungen WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 und WO 98/13354 offenbarten) und Verbindungen, die durch andere Mechanismen wirken (zum Beispiel Linomid, Inhibitoren der Integrin- $\alpha v \beta 3$ -Funktion und Angiostatin);

(vi) gefäßschädigende Mittel, wie Combretastatin A4 und in den internationalen Patentanmeldungen WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 und WO 02/08213 offenbarte Verbindungen;

- (vii) Antisense-Therapien, zum Beispiel diejenigen, die gegen die vorstehend aufgelisteten Ziele gerichtet sind, wie ISIS 2503, ein anti-Ras-Antisense;
- (viii) Genetherapieansätze, einschließlich beispielsweise Ansätze zum Ersetzen von veränderten Genen, wie verändertem p53 oder verändertem BRCA1 oder BRCA2, GDEPT- (gene-directed enzyme pro-drug-Therapie-) Ansätze, die diejenigen, die Cytosindesaminase, Thymidinkinase oder ein bakterielles Nitroreduktase-Enzym verwenden, sowie Ansätze zur Erhöhung der Patiententoleranz gegenüber Chemotherapie oder Strahlungstherapie, wie Multi-Drug-Resistance-Gen-Therapie; und
- (ix) Immuntherapieansätze, einschließlich beispielsweise Ex-vivo- und In-vivo-Ansätzen zur Erhöhung der Immunogenität von Patiententumorzellen, wie Transfektion mit Cytokinen, wie Interleukin 2, Interleukin 4 oder Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor, Ansätze zur Verringerung der T-Zell-Anergie, Ansätze unter Verwendung transfizierter Immunzellen, wie mit Cytokin transfizierter dendritischer Zellen, Ansätze unter Verwendung mit Cytokin transfizierter Tumorzelllinien und Ansätze unter Verwendung anti-idiotypischer Antikörper.

Bevorzugt aber nicht ausschliesslich werden die Arzneimittel der nachstehenden Tabelle 1 mit den Verbindungen der Formel I kombiniert.

Tabelle 1.		
Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid Busulfan Ifosfamid Melphalan Hexamethylmelamin Thiotepa Chlorambucil Dacarbazin Carmustin	Lomustin Procarbazin Altretamin Estramustinphosphat Mechlorethamin Streptozocin Temozolomid Semustin
Platinmittel	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema)

5		Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ormiplatin Iproplatin	Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
10	Antimetabolite	Azacytidin Gemcitabin Capecitabin 5-Fluoruracil Floxuridin 2-Chlordesoxyadenosin 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluordesoxycytidin Methotrexat Idatrexate	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabin Pentostatin Raltitrexed Hydroxyharnstoff Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethynylcytidin (Taiho)
20	Topoisomerase- Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10- hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharrna) Rebeccamycin-Analogon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
30	Antitumor- Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin	Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoxantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B
35			

5	Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholino- doxorubicin Mitoxantron (Novantron)	Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
10	Antimitotische Mittel	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXIGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
15	Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	
20		
25	Aromatase- Inhibitoren	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
30	Thymidylat- synthase- Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG) Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
35	DNA- Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin

	Thymectacin (NewBiotics) (Paligent) Edotreotid (Novartis)	
5	Farnesyltrans- ferase-Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) Itonafarnib (Schering- Plough) BAY-43-9006 (Bayer)
		Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
10	Pumpen- Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)
		Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrat (Vertex)
	Histonacetyltrans- ferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)
		Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
15	Metalloproteinase- Inhibitoren Ribonucleosidred uktase- Inhibitoren	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)
		CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
20	TNF-alpha- Agonisten / Anta- gonisten	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)
		Revimid (Celgene)
25	Endothelin-A- Rezeptor- Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)
		YM-598 (Yamanouchi)
	Retinsäure- rezeptor- Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)
		Alitretinoin (Ligand)
30	Immun- modulatoren	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL
35		Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

	Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	
5	Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteron- caproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason
10		Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
15		
20	Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics) Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
25	Tyrosinkinase- Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)
30		Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
35		
	Verschiedene	SR-27897 (CCK-A- BCX-1777 (PNP-Inhibitor,

	Mittel	Inhibitor, Sanofi-Synthelabo) Tocladesin (cyclisches-AMP-Agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibitor, Ivy Medical) P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm) CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic) GCS-100 (gal3-Antagonist, GlycoGenesys) G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Aphton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Heparanase-Inhibitor, Progen) Tesimalifen (Histamin-Antagonist, YM BioSciences) Histamin (Histamin-H2-Rezeptor- Agonist, Maxim) Tiazofurin (IMPDH-Inhibitor, Ribapharm) Cilengitid (Integrin-Antagonist, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1-Antagonist, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR-Kinase-Inhibitor, Wyeth) Exisulind (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways) AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer) WX-UK1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor, Wilex) PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences)	BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease-Stimulans, Alfacell) Galarubicin (RNA-Synthese-Inhibitor, Dong-A) Tirapazamin (Reduktionsmittel, SRI International) N-Acetylcystein (Reduktionsmittel, Zambon) R-Flurbiprofen (NF-kappaB-Inhibitor, Encore) 3CPA (NF-kappaB-Inhibitor, Active Biotech) Seocalcitol (Vitamin-D-Rezeptor-Agonist, Leo) 131-I-TM-601 (DNA-Antagonist, TransMolecular) Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology) Minodronsäure (Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi) Indisulam (p53-Stimulans, Eisai) Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar) Rituximab (CD20-Antikörper, Genentech) Gemtuzumab (CD33-Antikörper, Wyeth Ayerst) PG2 (Hämatopoese-Verstärker, Pharmagenesis) Immunol™ (Triclosan-Oralspülung, Endo) Triacetyluridin (Uridin-Prodrug, Wellstat) SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience) TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)
5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			

5		Bortezomib (Proteasom-Inhibitor, Millennium) SRL-172 (T-Zell-Stimulans, SR Pharma) TLK-286 (Glutathion-S-Transferase-Inhibitor, Telik) PT-100 (Wachstumsfaktor-Agonist, Point Therapeutics) Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis)	PCK-3145 (Apoptose-Förderer, Procyon) Doranidazol (Apoptose-Förderer, Pola) CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo) trans-Retinsäure (Differentiator, NIH) MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA) Apomin (Apoptose-Förderer, ILEX Oncology)
10		Bryostatin-1 (PKC-Stimulans, GPC Biotech) CDA-II (Apoptose-Förderer, Everlife) SDX-101 (Apoptose-Förderer, Salmedix) Ceflatonin (Apoptose-Förderer, ChemGenex)	Urocidin (Apoptose-Förderer, Bioniche) Ro-31-7453 (Apoptose-Förderer, La Roche) Brostallicin (Apoptose-Förderer, Pharmacia)
15			
20	Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid Busulfan Ifosfamid Melphalan Hexamethylmelamin Thiotepa Chlorambucil Dacarbazin Carmustin	Lomustin Procarbazin Altretamin Estramustinphosphat Methlorethamin Streptozocin Temozolomid Semustin
25	Platinmittel	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ormiplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
30			
35			

5	Antimetabolite	Azacytidin Gemcitabin Capecitabin 5-Fluoruracil Floxuridin 2-Chlordesoxyadenosin 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluordesoxycytidin Methotrexat Idatrexate	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabin Pentostatin Raltitrexed Hydroxyharnstoff Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethinylcytidin (Taiho)
10			
15	Topoisomerase-Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharrna) Rebeccamycin-Analogon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
20			
25	Antitumor-Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxorubi cin Mitoxantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoξανtron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
30			
35			

5	Antimitotische Mittel	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastin Vincristin Vinorelbin Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
20	Aromatase-Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
25	Thymidylatsynthese-Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
30	DNA-Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
35	Farnesyltransferase-Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)

- 45 -

	Pumpen-Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrat (Vertex)
5	Histonacetyltransferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
10	Metalloproteinase-Inhibitoren Ribonucleosidreduktase-Inhibitoren	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
15	TNF-alpha-Agonisten/Antagonisten	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
	Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
20	Retinsäurerezeptor-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
25	Immunmodulatoren	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
30			
35			

5	Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteroncaproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
15	Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
20	Tyrosinkinase-Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjinib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
35	Verschiedene Mittel	SR-27897 (CCK-A-Inhibitor, Sanofi-Synthelabo) Tocladesin (cyclisches-	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease-Stimulans, Alfacell)

5	AMP-Agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibitor, Ivy Medical) P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm) CapCell™ (CYP450- Stimulans, Bavarian Nordic) GCS-100 (gal3- Antagonist, 10 GlycoGenesys) G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Aphton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Heparanase- 15 Inhibitor, Progen) Tesmilifen (Histamin- Antagonist, YM BioSciences) Histamin (Histamin-H2- Rezeptor- Agonist, Maxim) 20 Tiazofurin (IMPDH- Inhibitor, Ribapharm) Cilengitid (Integrin- Antagonist, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1- Antagonist, Sanofi- 25 Synthelabo) CCI-779 (mTOR-Kinase- Inhibitor, Wyeth) Exisulind (PDE-V- Inhibitor, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways) 30 AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer) WX-UK1 (Plasminogenaktivator- Inhibitor, Wilex) PBI-1402 (PMN- Stimulans, ProMetic LifeSciences) 35 Bortezomib (Proteasom-	Galarubicin (RNA- Synthese-Inhibitor, Dong-A) Tirapazamin (Reduktionsmittel, SRI International) N-Acetylcystein (Reduktionsmittel, Zambon) R-Flurbiprofen (NF- kappaB-Inhibitor, Encore) 3CPA (NF-kappaB- Inhibitor, Active Biotech) Seocalcitol (Vitamin-D- Rezeptor-Agonist, Leo) 131-I-TM-601 (DNA- Antagonist, TransMolecular) Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology) Minodronsäure (Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi) Indisulam (p53-Stimulans, Eisai) Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar) Rituximab (CD20- Antikörper, Genentech) Gemtuzumab (CD33- Antikörper, Wyeth Ayerst) PG2 (Hämatopoese- Verstärker, Pharmagenesis) Immunol™ (Triclosan- Oralspülung, Endo) Triacetyluridin (Uridin- Prodrug, Wellstat) SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience) TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix) PCK-3145 (Apoptose- Förderer, Procyon) Doranidazol (Apoptose- Förderer, Pola) CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo)
---	---	--

5	Inhibitor, Millennium) SRL-172 (T-Zell- Stimulans, SR Pharma) TLK-286 (Glutathion-S- Transferase-Inhibitor, Telik) PT-100 (Wachstumsfaktor- Agonist, Point Therapeutics) Midostaurin (PKC- Inhibitor, Novartis)	trans-Retinsäure (Differentiator, NIH) MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA) Apomin (Apoptose- Förderer, ILEX Oncology) Urocidin (Apoptose- Förderer, Bioniche) Ro-31-7453 (Apoptose- Förderer, La Roche) Brostallicin (Apoptose- Förderer, Pharmacia)
10	Bryostatin-1 (PKC- Stimulans, GPC Biotech) CDA-II (Apoptose- Förderer, Everlife) SDX-101 (Apoptose- Förderer, Salmedix)	
15	Ceflatonin (Apoptose- Förderer, ChemGenex)	

20 Eine derartige gemeinsame Behandlung kann mithilfe gleichzeitiger, aufeinander folgender oder getrennter Dosierung der einzelnen Komponenten der Behandlung erzielt werden. Solche Kombinationsprodukte setzen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein.

25 ASSAYS

Die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen der Formel I wurden in den unten beschriebenen Assays geprüft, und es wurde gefunden, dass sie eine kinasehemmende Wirkung aufweisen. Weitere Assays sind aus der Literatur bekannt und könnten vom Fachmann leicht durchgeführt werden (siehe z.B. Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

Messung der Met Kinase Aktivität

Die Met Kinase wird laut Herstellerangaben (Met, active, Upstate, Katalog-Nr. 14-526) zum Zweck der Proteinproduktion in Insektenzellen (Sf21; *S. frugiperda*) und der anschließenden affinitätschromatographischen Aufreinigung als „N-terminal 6His-tagged“ rekombinantes humanes Protein in einem Baculovirus-Expressionsvektor exprimiert.

10

Zur Messung der Kinase-Aktivität kann auf verschiedene zur Verfügung stehende Meßsysteme zurückgegriffen werden. Beim Scintillation-Proximity- (Sorg et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19), dem FlashPlate-Verfahren oder dem Filterbindungstest wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit radioaktiv markiertem ATP (^{32}P -ATP, ^{33}P -ATP) 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*, 2002, 191-214).

25

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

30

Flashplate-Verfahren (Met Kinase):

Als Testplatten dienen 96-well Flashplate^R Mikrotiterplatten der Firma Perkin Elmer (Kat.-Nr. SMP200). In die Assay Platte werden die Komponenten der unten beschriebenen Kinasereaktion pipettiert.

35

- 50 -

Die Met Kinase und das Substrat poly Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1).
werden mit radioaktiv markiertem ^{33}P -ATP in An- und Abwesenheit von
Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 100 μl bei Raumtemperatur
3 Std. inkubiert. Die Reaktion wird mit 150 μl einer 60mM EDTA-Lösung
5 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 Messung der gebundenen
Radioaktivität erfolgt mittels eines Szintillationsmessgerätes (Topcount
10 NXT, Fa. Perkin-Elmer).

Als Vollwert wird die Inhibitor-freie Kinasereaktion verwendet. Dieser sollte
ca. im Bereich von 6000-9000 cpm liegen. Als pharmakologischer Nullwert
wird Staurosporin in einer Endkonzentration von 0,1 mM verwendet. Eine
15 Bestimmung der Hemmwerte (IC50) erfolgt unter Verwendung des
Programms RS1_MTS ().

Kinase-Reaktionsbedingungen pro well:

20 30 μl Assaypuffer

10 μl zu testende Substanz in Assaypuffer mit 10 % DMSO

10 μl ATP (Endkonzentration 1 μM kalt, 0,35 μCi ^{33}P -ATP)

50 μl Gemisch Met Kinase/Substrat in Assaypuffer;

(10 ng Enzym/well, 50 ng pAGLT/well)

25 Verwendete Lösungen:

- Assay-Puffer:

50 mM HEPES

3 mM Magnesiumchlorid

30 3 μM Natrium orthovanadat

3 mM Mangan (II) chlorid

1 mM Dithiothreitol (DTT)

pH= 7,5 (einzustellen mit Natriumhydroxid)

35 - Stopp-Lösung:

60 mM Titriplex III (EDTA)

- ^{33}P -ATP: Perkin-Elmer;
- Met Kinase: Upstate, Kat.-Nr. 14-526, Stock 1 $\mu\text{g}/10 \mu\text{l}$; spez.

Aktivität 954 U/mg;

5

- Poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma Kat.-Nr. P1152

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in $^{\circ}\text{C}$ angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

10

15

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+

FAB (Fast Atom Bombardment) $(\text{M}+\text{H})^+$

ESI (Electrospray Ionization) $(\text{M}+\text{H})^+$

20

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) $(\text{M}+\text{H})^+$.

Retentionszeit RT [min] : Bestimmung erfolgt mit HPLC

25

Säule: ChromolithPerformance RP-18e (Merck KGaA, Cat. 1.02129.0001)

Eluenten:

Eluent A: 0.1 M wässr. NaH_2PO_4

Eluent B: Acetonitril + 10 % Wasser

30

Flußrate: 4 ml/min

Gradient:

0 min 1 % B

1 min 1 % B

7 min 99 % B

8 min 99 % B

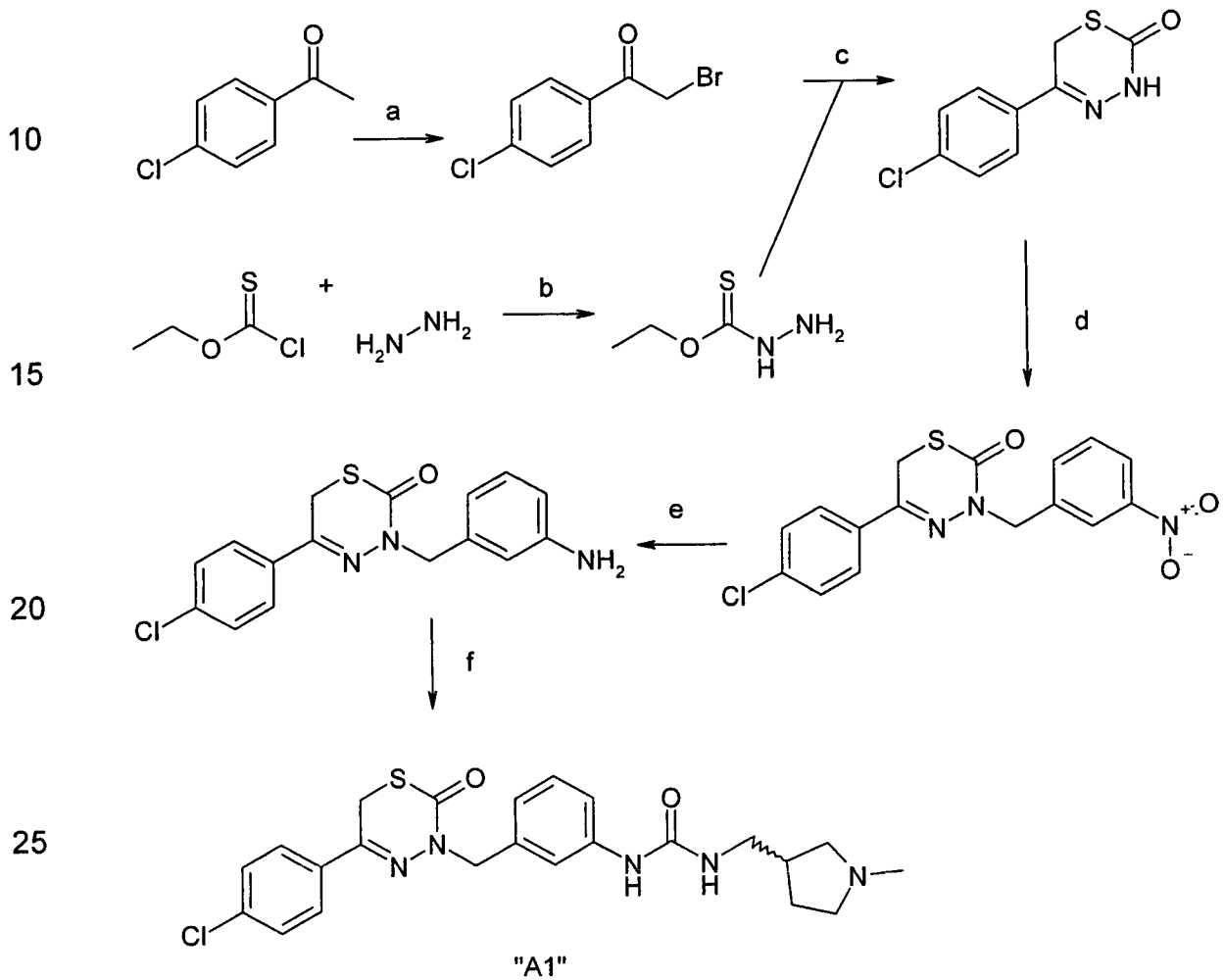
35

Wellenlänge (Detektion): 220 nm

Beispiel 1

Die Herstellung von 1-{3-[5-(4-Chlor-phenyl)-2-oxo-6H-[1,3,4]thiadiazin-3-ylmethyl]-phenyl}-3-(1-methyl-pyrrolidin-3-ylmethyl)-harnstoff ("A1") erfolgt analog nachstehendem Schema

5



20

25

30

a)

Sofern die benötigten Haloacetophenone nicht kommerziell verfügbar sind können sie analog der folgenden Synthesevorschrift hergestellt werden:

35

In einem 250 ml Dreihalskolben, versehen mit Magnetrührer, Kühler, Thermometer, Tropftrichter mit Druckausgleich und Trockenröhrchen,

werden 5,57 g 3,4-Dimethoxyacetophenon in 60 ml Diethylether und 30 ml 1,4-Dioxan gelöst und bei RT 1,54 ml Brom unter Rühren zugetropft, wobei sich schon nach kurzer Zeit ein Niederschlag bildet. Es wird 1 h bei RT nachgerührt, wobei sich der Niederschlag wieder auflöst, die Temperatur
5 sich um ca. 3°C erhöht und eine hellgelbe, klare Lösung entsteht. Diese wird auf Eis gegossen, gut durchgerührt und den zwischen den Phasen gebildeten Niederschlag abgesaugt. Es wird mit Wasser und dann mit wenig MTB-Ether gewaschen und getrocknet (=K1). Die Mutterlauge wird
10 mit MTB-Ether extrahiert, getrocknet, filtriert und zum Rückstand abgezogen. Der Rückstand wird mit wenig MTB-Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet (=K2). K1 und K2 werden vereinigt. Man erhält 2'-Brom-4-chlor-acetophenon, F. 91-92°; Ausbeute: 5,88 g (76%).

15 b)

Zu einer Lösung von 25,65 g Kalium-O-ethylthiocarbonat in 24 ml Wasser tropft man unter Rühren 8,09 ml Hydraziniumhydroxid langsam zu und rührt 6 h bei Raumtemperatur nach. Es wird 16 h bei Raumtemperatur
20 stehen gelassen, dann 12 ml Wasser zugegeben und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden getrocknet, filtriert und zum Rückstand abgezogen.

Man erhält 16,4 g Hydrazincarbothionsäure-ethylester.

25 c)

Eine Lösung von 10,04 g 2'-Brom-4-chloracetophenon (43 mmol) in 40 ml Acetonitril wird mit 5,17 g Hydrazinecarbothionsäure-ethylester (43 mmol)
30 versetzt und 3 h bei RT gerührt, wobei sich nach und nach ein Niederschlag bildet. Das Reaktionsgemisch wird abgesaugt, mit wenig Acetonitril und dann mit Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält 6,59 g (68 %) 5-(4-Chlorphenyl)-3,6-dihydro[1,3,4]thiadiazin-2-on.

35

d)

Zu einer Lösung von 4,00 g 5-(4-Chlorphenyl)-3,6-dihydro-[1,3,4]thiadiazin-2-on in 80 ml Acetonitril gibt man 4,19 g 3-Nitrobenzylbromid und 9,95 g Kaliumcarbonat und rührt 2h bei 80° nach. Es wird in Wasser gegossen, 2x mit Diethylether extrahiert, getrocknet, filtriert und zum Rückstand abgezogen. Der Rückstand wird mit wenig Diethylether versetzt, kristallisiert und im Vakuumtrockenschrank bei 50 °C getrocknet.

Man erhält 5,5 g (86 %) 5-(4-Chlorphenyl)-3-(3-nitrobenzyl)-3,6-dihydro-[1,3,4]thiadiazin-2-on.

e)

5,47 g 5-(4-Chlorphenyl)-3-(3-nitrobenzyl)-3,6-dihydro-[1,3,4]thiadiazin-2-one wird in 100 ml THF gelöst und anschließend 1,3 g RaNi zugegeben. Anschließend erfolgt das Einleiten von Wasserstoff bis kein Edukt mehr zu detektieren ist. Zur Aufarbeitung wird der Katalysator abfiltriert, mit THF gewaschen und das Filtrat zur Trockne eingeengt und aus Dichlormethan/Diethylether umkristallisiert.

Man erhält 4,6 g (94%) 3-(3-Amino-benzyl)-5-(4-chlor-phenyl)-3,6-dihydro-[1,3,4]thiadiazin-2-on.

f)

In einem Multirührergefäß werden 200 mg (0.603 mmol) 3-(3-Amino-benzyl)-5-(4-chlor-phenyl)-3,6-dihydro-[1,3,4]thiadiazin-2-on, 121 mg (0.603 mmol) 4-Nitrophenylchloroformiat und 50 µl Pyridin (0.6 mmol) in 2 ml Dichlormethan gelöst und anschließend 40 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 104 mg (0.904 mmol) C-(1-Methyl-pyrrolidin-3-yl)-methylamin und 230 µl Diisopropylethylamin in 1 ml Dichlormethan zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 20 ml Dichlormethan verdünnt, die org. Phase mit 10 ml 1N NaOH gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Die Aufreinigung erfolgt chromatographisch (ca. 10 g Kieselgel Si 60, 25 - 40

µm, Gradient (Dichlormethan/Methanol):30 Min 10 - 60 % MeOH / 15 ml/Min) Die Produktfraktionen werden zum Rückstand abgezogen und aus Dichlormethan/Diethylether kristallisiert. Ausbeute: 67 mg (24%) ("A1"), F. 105-107°; RT 4,45 Min;

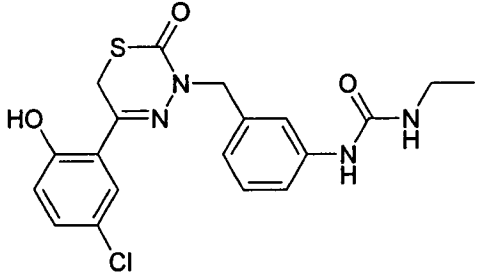
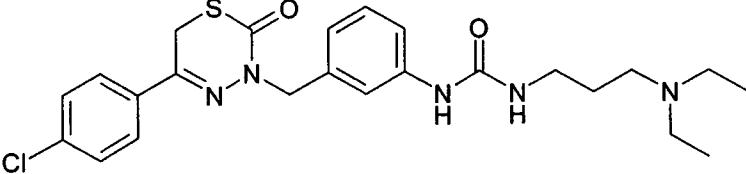
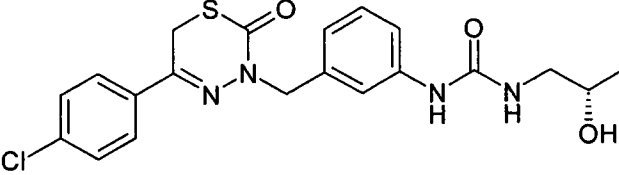
5

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 8.453 (S, 1H), 7.859 (D, 2H), 7.550 (D, 2H), 7.406 (S, 1H), 7.308 (D, 1H), 7.180 (T, 1H), 6.872 (D, 1H), 6.203 (T, 1H), 4.976 (S, 2H), 4.331 (S, 2H), 3.053 (T, 2H), 2.493 (M, 2H), 2.422 (M, 2H), 2.238 (M, 2H), 2.238 (S, 3H), 1.862 (M, 1H), 1.408 (M, 1H).

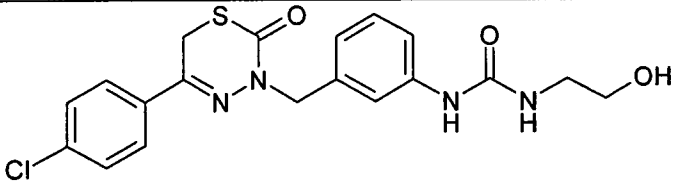
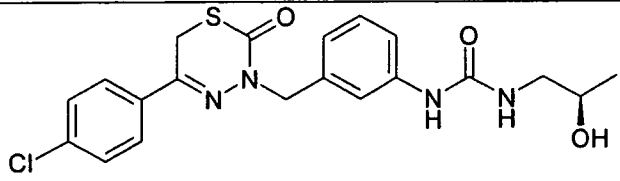
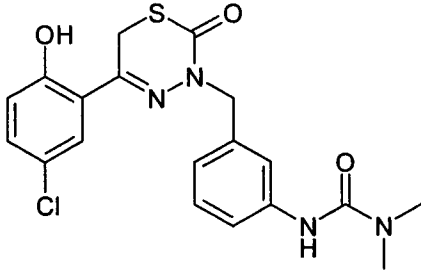
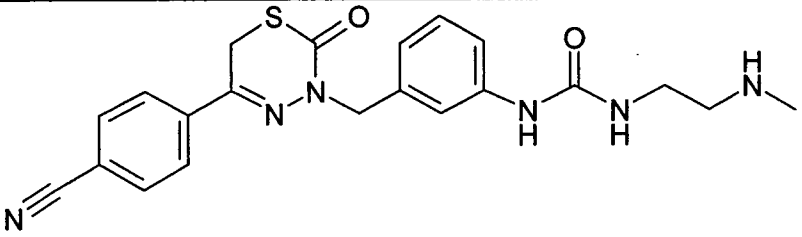
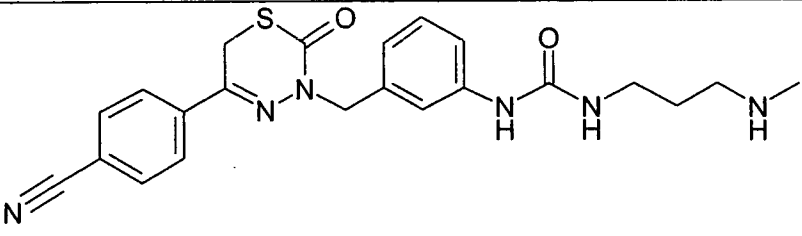
10

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

15

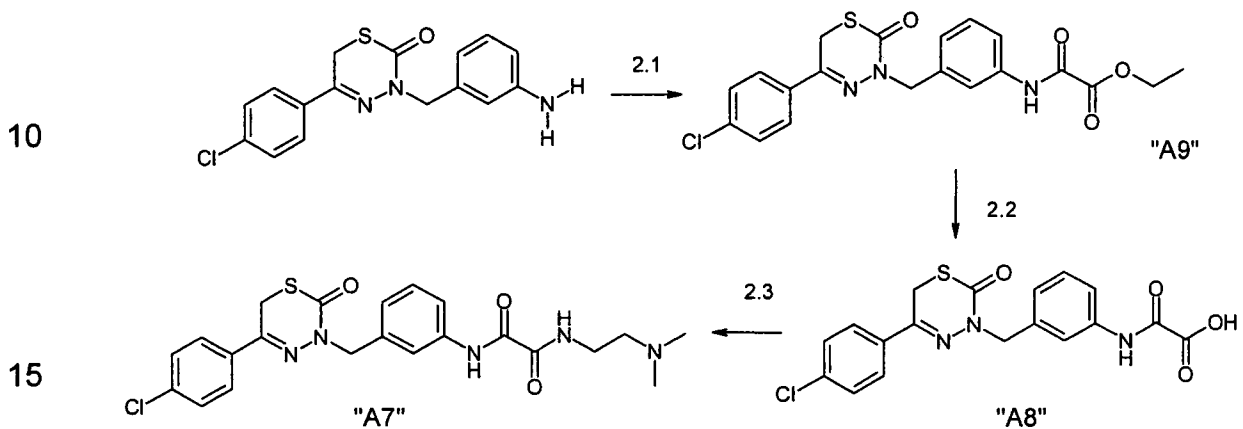
Nr.	Struktur	F. [°C]; RT [min]
"A2"		
"A3"		178-180; 4,59
"A4"		143-144; 4,96
	¹ H NMR (250 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.583(S, 1H), 7.846 (D, 2H),	

35

	7.542 (D, 2H), 7.380 (S, 1H), 7.299 (D, 1H), 7.173 (T, 1H), 6.862 (D, 1H), 6.124 (DD, 1H), 4.969 (S, 2H), 4.741 (D, 1H), 4.321 (S, 2H), 3.659 (M, 1H), 3.114 (DD, 1H), 2.931 (DD, 1H), 1.043 (D, 3H)	
5	"A5" 	188-189; 4,83
10	"A6" 	143-144; 4,96
15	"A12" 	
20	"A10" 	152-154
25	"A11" 	128-130
30		

Beispiel 2

Die Herstellung von N-{3-[5-(4-Chlor-phenyl)-2-oxo-6H-[1,3,4]thiadiazin-3-ylmethyl]-phenyl}-N'-(2-dimethylamino-ethyl)-oxalamid ("A7") erfolgt analog nachstehendem Schema

**2.1**

20 400 mg (1.205 mmol) 3-(3-Amino-benzyl)-5-(4-chlor-phenyl)-3,6-dihydro[1,3,4]thiadiazin-2-on (aus Beispiel 1e) und 126 μ l (1.567 mmol) Pyridin werden in einem 8 ml Multirührergefäß in 5 ml Dichlormethan gelöst und anschließend bei RT 147 μ l (1.325 mmol) Ethylchloroformylformiat zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird noch 15 min nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 20 ml Dichlormethan verdünnt und anschließend mit 10 ml 1 N wässriger HCl gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird aus Methanol/Diethylether kristallisiert. Ausbeute 445 mg (85%) N-{3-[5-(4-Chlor-phenyl)-2-oxo-6H-[1,3,4]thiadiazin-3-ylmethyl]-phenyl}-oxalaminsäure-ethylester ("A9"), RT 5,68.

25

30

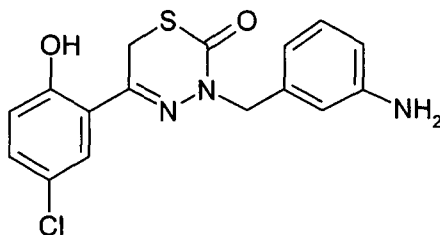
35

2.2

400 mg (0.926 mmol) N-{3-[5-(4-Chlor-phenyl)-2-oxo-6H-[1,3,4]thiadiazin-3-ylmethyl]-phenyl}-oxalaminsäure-ethylester werden in 4 ml Methanol gelöst und anschließend 47 mg (1.111 mmol) LiOH x H₂O zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 30 ml Dichlormethan verdünnt und anschließend mit 10 ml 1 N wässriger HCl gewaschen. Dabei fällt im Scheidetrichter das Produkt aus. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Diethylether verrieben und im Trockenschrank bei 50 °C getrocknet. Ausbeute 319 mg (85%) N-{3-[5-(4-Chlor-phenyl)-2-oxo-6H-[1,3,4]thiadiazin-3-ylmethyl]-phenyl}-oxalaminsäure ("A8"), RT 4,27.

2.3

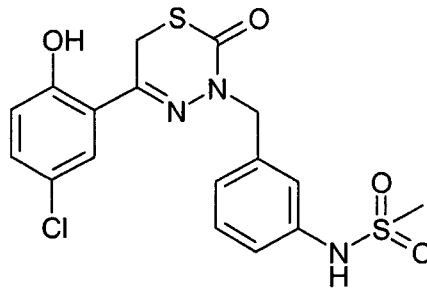
In einem 8 ml Multirührergefäß werden 120 mg (0.297 mmol) N-{3-[5-(4-Chlor-phenyl)-2-oxo-6H-[1,3,4]thiadiazin-3-ylmethyl]-phenyl}-oxalaminsäure, 27 mg (0.3 mmol) N,N-Dimethylethandiamin, 115 mg EDCI (0.6 mmol), 41 mg (0.3 mmol) Hydroxybenzotriazol und 61 mg (0.6 mmol) N-Methylmorpholin in 1 ml Dimethylformamid gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch RP-HPLC (Acetonitril/H₂O / 0.1 % TFA: Gradient 1-60 % B) aufgereinigt. Ausbeute: 45 mg (32 %) N-{3-[5-(4-Chlor-phenyl)-2-oxo-6H-[1,3,4]thiadiazin-3-ylmethyl]-phenyl}-N'-(2-dimethylamino-ethyl)-oxalamid (Trifluoracetat) ("A7").

Beispiel 3

Durch Umsetzung von

mit Methylsulfonylchlorid erhält man unter Standardbedingungen die Verbindung "A13"

5

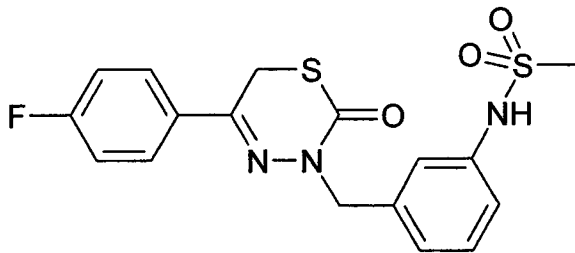


"A13" .

10

Analog erhält man die Verbindung "A14"

15



"A13" .

20

Pharmakologische Daten

Met-Kinase-Inhibierung

25

Tabelle 1

Verbindung Nr.	IC ₅₀ (Enzym)
"A1"	A
"A2"	A
"A3"	A
"A4"	A
"A5"	A
"A9"	A
"A10"	A
"A12"	A

35

30

IC₅₀: 10 nM - 1 μM = A
1 μM - 10 μM = B
> 10 mM = C

5

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

10 **Beispiel A: Injektionsgläser**

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I 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.

15

20 **Beispiel B: Suppositorien**

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

25

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g Na₂HPO₄ · 12 H₂O 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.

35

Beispiel D: Salbe

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

5

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 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.

10

Beispiel F: Dragees

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

15

20

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

25

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I 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.

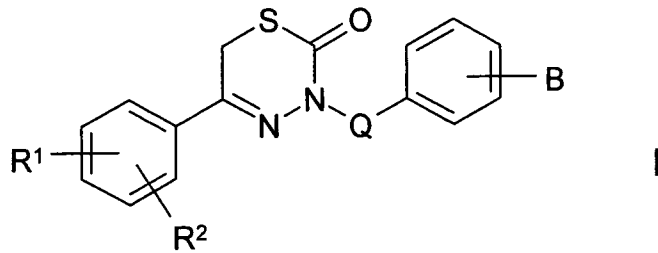
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

R¹ H, A, Hal, OH, OA, SH, SA, SOA, SO₂A, NO₂, NH₂, NHA,
 15 NAA', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', CONH₂, CONHA,
 CONAA', NACOA', NASO₂A', COOH, COOA oder CN,
 R² H, A, Hal, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', CONH₂, CONHA,
 CONAA', NACOA', NASO₂A', COOH, COOA oder CN,

20

R¹ und R² zusammen auch Methylendioxy,

B fehlt, NHCOCONH(CH₂)_nR³, NHCOCONA(CH₂)_nR³,
 NHCOCOO(CH₂)_nR³, OCONH(CH₂)_nR³, OCONA(CH₂)_nR³,
 NHCONH(CH₂)_nR³, NACONH(CH₂)_nR³, N(CH₂)_nR³,
 25 CONH(CH₂)_nR³, SO₂NH(CH₂)_nR³, SO₂NA(CH₂)_nR³,
 NHSO₂(CH₂)_nR³ oder NASO₂(CH₂)_nR³,

25

Q fehlt oder Alkylen mit 1-4 C-Atomen,

R³ R¹, Het oder

unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch
 30 R⁴ substituiertes Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Cycloalkyl
 mit 3-8 C-Atomen,

30

R⁴ A, Hal, OH, OA, SH, SA, SOA, SO₂A, NO₂, NH₂, NHA,
 NAA', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', CONH₂, CONHA,
 CONAA', NACOA', NASO₂A', COOH, COOA oder CN,
 35

35

- 5
10
15
20
25
30
35
- Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^4 , CHO, COA, =S, =NH, =NA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
- A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F, Cl und/oder Br ersetzt sein können, Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen oder Cycloalkylalkylen mit 4-10 C-Atomen,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- n 0, 1, 2 oder 3,
- bedeuten,
- sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^1 Hal, OH oder CN bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin R^2 H oder Hal bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin

B $\text{NHCOCONH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$, $\text{NHCOCOO}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$,
 $\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ oder $\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$,

bedeutet,

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

5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin

10 Q CH_2 bedeutet,

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

15 6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin

R³ H, Het oder

unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch
20 R⁴ substituiertes Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Cycloalkyl
mit 3-8 C-Atomen,

bedeutet,

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

7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin

30 R⁴ OH, NH₂, NHA oder NAA' bedeutet,

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

8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin

35

- A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
- bedeuten,
- 5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 10 9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin
- Het einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann,
- 15 bedeutet,
- sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 20 10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin
- R¹ Hal, OH oder CN,
- R² H oder Hal,
- B NHCOCONH(CH₂)_nR³, NHCOCOO(CH₂)_nR³,
- 25 NHCONH(CH₂)_nR³ oder NHSO₂(CH₂)_nR³,
- Q CH₂,
- R³ H, Het oder
- unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch
- 30 R⁴ substituiertes Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen,
- R⁴ OH, NH₂, NHA oder NAA',
- A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder
- 35 verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,

Het einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann,

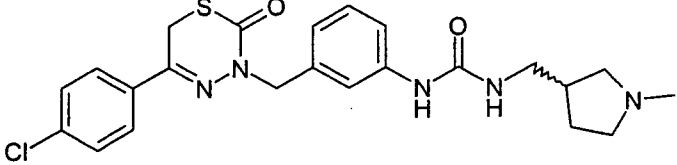
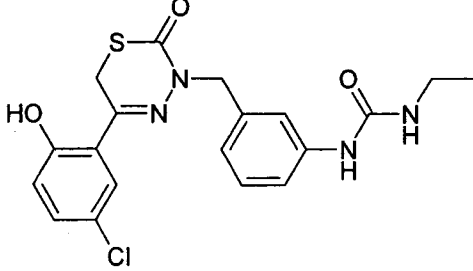
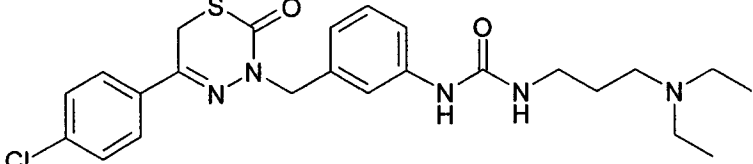
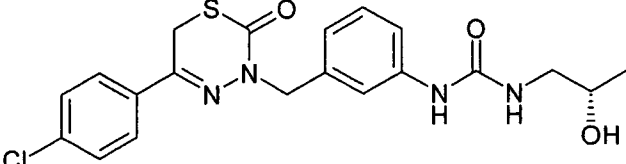
Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2 oder 3,

bedeuten,

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

11. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe

Nr.	Struktur
"A1"	
"A2"	
"A3"	
"A4"	

5

<p>"A5"</p>	
<p>"A6"</p>	
<p>"A7"</p>	
<p>"A10"</p>	
<p>"A11"</p>	
<p>"A12"</p>	
<p>"A13"</p>	

10

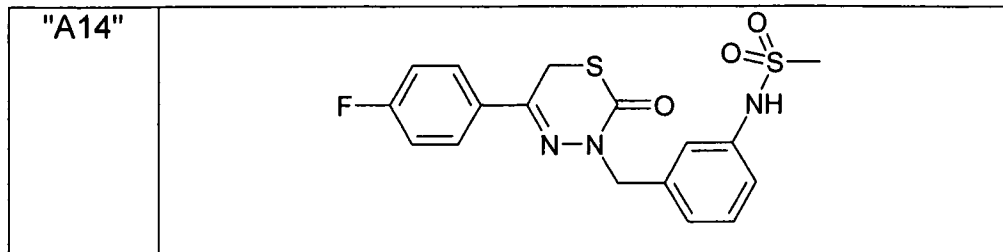
15

20

25

30

35



5

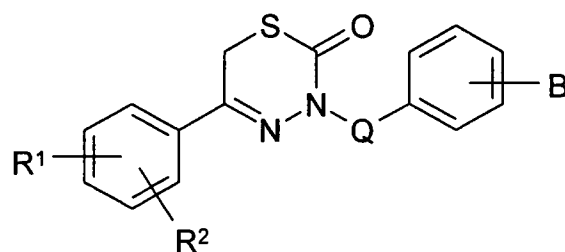
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-11 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man

15

- a) eine Verbindung der Formel Ia



Ia

20

worin

B NH_2 bedeutet,
und R^1 , R^2 und Q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

25

30

in eine Verbindung der Formel I, worin

B $\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ bedeutet,

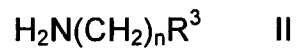
35

umwandelt,

indem man eine Verbindung der Formel Ia mit einem Kupplungs-
reagenz ausgewählt aus der Gruppe

- a) Isoproylidenchloroformiat,
- b) p-Nitrophenylchloroformiat,
- c) Diphosgen,
- d) Triphosgen,

und einer Verbindung der Formel II



worin n und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

b) eine Verbindung der Formel Ia acyliert oder sulfonyliert

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

13. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1-11 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

14. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1-11 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

- 5
15. Verwendung nach Anspruch 14 von Verbindungen gemäß Anspruch 1-11, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
- 10
- zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der Tyrosinkinase durch die Verbindungen nach Anspruch 1-11 beeinflusst werden.
- 15
16. Verwendung nach Anspruch 14, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung von Met-Kinase durch die Verbindungen nach Anspruch 1-11 beeinflusst werden.
- 20
17. Verwendung nach Anspruch 15 oder 16, wobei die zu behandelnde Krankheit ein fester Tumor ist.
- 25
18. Verwendung nach Anspruch 17, wobei der feste Tumor aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopf und/oder der Lunge stammt.
- 30
19. Verwendung nach Anspruch 17, wobei der feste Tumor aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom stammt.
- 35

- 5
20. Verwendung nach Anspruch 18, wobei der feste Tumor aus der Gruppe der Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom stammt.
21. Verwendung nach Anspruch 15 oder 16, wobei die zu behandelnde Krankheit ein Tumor des Blut- und Immunsystems ist.
- 10
22. Verwendung nach Anspruch 21, wobei der Tumor aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie stammt.
- 15
23. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- 20
24. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- 25
- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- 30
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.
- 35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/010286

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D285/18 C07D417/12 A61K31/54 A61K31/541 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 101 50 517 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 17 April 2003 (2003-04-17)	1-22
Y	page 4, paragraphs 9,10,12 page 5, paragraph 27; claims 1,2	23,24
X	WO 03/037349 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; EGGENWEILER HANS-MICHAEL [DE]; WOLF MICHAEL [D]) 8 May 2003 (2003-05-08) cited in the application	1-22
Y	page 30, lines 23-31 page 35, line 14 page 36, line 2; claims 1-6	23,24
	----- -/--	

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 February 2007

Date of mailing of the international search report

09/03/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Guspanová, Jana

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/010286

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 196 04 388 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 14 August 1997 (1997-08-14) page 7, lines 11,58 page 8, line 34 page 9, lines 10,11 page 10, lines 30,31 page 11, lines 6,7,50,51 page 12, lines 26,27	1,5,6
X	EP 0 723 962 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 31 July 1996 (1996-07-31) page 9, line 55 - page 10, line 35; claims 1,6-8; example 4	1,5,6,13
X	EP 0 763 534 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 19 March 1997 (1997-03-19) page 7, lines 48-50 page 8, line 8	1,5,6
X	DATABASE CHEMCATS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,OHIO,US; 18 January 2005 (2005-01-18), XP002421965 retrieved from STN Database accession no. 2005:1484318 order Number: AG-664/42183827 abstract & "Interchim Intermediates" 18 January 2005 (2005-01-18), INTERCHIM , 211 BIS AV J.F. KENNEDY, BP1140, MONTLUCON, 03103 FRANCE	1,3,5
X	DATABASE CHEMCATS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,OHIO,US; 18 January 2005 (2005-01-18), XP002421966 retrieved from STN Database accession no. 2005:1484327 order Number: Ag-664/42183895 abstract & "Interchim Intermediates" 18 January 2005 (2005-01-18), INTERCHIM , 211 BIS AV J.F. KENNEDY, BP1140, MONTLUCON, 03103 FRANCE	1,3,5

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/010286

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16 June 2003 (2003-06-16), XP002421967 retrieved from STN Database accession no. 531497-70-8 compound rn: 531497-70-8 abstract</p>	1,3,5
X	<p>DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16 June 2003 (2003-06-16), XP002421968 retrieved from STN Database accession no. 531496-11-4 compound rn: 531496-11-4 abstract</p>	1,3,5
X	<p>DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16 June 2003 (2003-06-16), XP002421969 retrieved from STN Database accession no. 531496-09-0 Compound rn: 531496-09-0 abstract</p>	1,3,5
X	<p>DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16 June 2003 (2003-06-16), XP002421970 retrieved from STN Database accession no. 531496-07-8 Compound rn: 531496-07-8 abstract</p>	1,3,5
X	<p>DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16 June 2003 (2003-06-16), XP002421971 retrieved from STN Database accession no. 531495-91-7 compound rn: 531495-91-7 abstract</p>	1,3,5

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/010286

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16 June 2003 (2003-06-16), XP002421972 retrieved from STN Database accession no. 531495-78-0 compound rn: 531495-78-0 abstract -----	1,3,5
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16 June 2003 (2003-06-16), XP002421973 retrieved from STN Database accession no. 531495-17-7 compound rn: 531495-17-7 abstract -----	1,3,5
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 6 June 2003 (2003-06-06), XP002421974 retrieved from STN Database accession no. 526192-27-8 compound rn: 526192-27-8 abstract -----	1,3,5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/010286

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
DE 10150517	A1	17-04-2003	CA 2460135 A1	24-04-2003
			CN 1564687 A	12-01-2005
			CZ 20040457 A3	13-04-2005
			WO 03032993 A1	24-04-2003
			EP 1435958 A1	14-07-2004
			HU 0401641 A2	29-11-2004
			JP 2005505604 T	24-02-2005
			KR 20050028900 A	23-03-2005
			MX PA04002639 A	07-06-2004
			NO 20041938 A	11-05-2004
			SK 1652004 A3	05-05-2005
			US 2004235845 A1	25-11-2004
			WO 03037349	A
CN 1578665 A	09-02-2005			
CZ 20040516 A3	18-08-2004			
HU 0401984 A2	28-02-2005			
JP 2005515975 T	02-06-2005			
MX PA04003668 A	22-07-2004			
SK 1862004 A3	03-08-2004			
US 2004259863 A1	23-12-2004			
DE 19604388	A1	14-08-1997		
EP 0723962	A1	31-07-1996	AT 202775 T	15-07-2001
			AU 705639 B2	27-05-1999
			AU 4211196 A	08-08-1996
			CA 2168193 A1	29-07-1996
			CZ 9600251 A3	14-08-1996
			DE 19502699 A1	01-08-1996
			DK 723962 T3	29-10-2001
			ES 2160184 T3	01-11-2001
			GR 3036343 T3	30-11-2001
			HU 73981 A2	28-10-1996
			JP 8231522 A	10-09-1996
			NO 960352 A	29-07-1996
			PL 312489 A1	05-08-1996
			PT 723962 T	31-10-2001
			RU 2161613 C2	10-01-2001
			SK 12396 A3	01-10-1996
			US 5747489 A	05-05-1998
ZA 9600630 A	15-08-1996			
EP 0763534	A1	19-03-1997	AT 233258 T	15-03-2003
			AU 716113 B2	17-02-2000
			AU 6551796 A	20-03-1997
			BR 9603736 A	26-05-1998
			CA 2185397 A1	15-03-1997
			CN 1157287 A	20-08-1997
			CZ 9602630 A3	18-03-1998
			DE 19533975 A1	20-03-1997
			DK 763534 T3	10-06-2003
			ES 2192213 T3	01-10-2003
			HU 9602511 A2	28-03-1997
			JP 9124611 A	13-05-1997
			NO 963852 A	17-03-1997
			PL 316070 A1	17-03-1997
			PT 763534 T	31-07-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/010286

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0763534	A1	RU 2167159 C2 SK 110096 A3 US 5859008 A ZA 9607766 A	20-05-2001 06-08-1997 12-01-1999 26-03-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/010286

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07D285/18 C07D417/12 A61K31/54 A61K31/541 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07D A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 101 50 517 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 17. April 2003 (2003-04-17)	1-22
Y	Seite 4, Absätze 9,10,12 Seite 5, Absatz 27; Ansprüche 1,2	23,24
X	WO 03/037349 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; EGGENWEILER HANS-MICHAEL [DE]; WOLF MICHAEL [D]) 8. Mai 2003 (2003-05-08) in der Anmeldung erwähnt	1-22
Y	Seite 30, Zeilen 23-31 Seite 35, Zeile 14 Seite 36, Zeile 2; Ansprüche 1-6	23,24
	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Februar 2007

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/03/2007

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Guspanová, Jana

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16. Juni 2003 (2003-06-16), XP002421967 gefunden im STN Database accession no. 531497-70-8 compound rn: 531497-70-8 Zusammenfassung</p>	1,3,5
X	<p>DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16. Juni 2003 (2003-06-16), XP002421968 gefunden im STN Database accession no. 531496-11-4 compound rn: 531496-11-4 Zusammenfassung</p>	1,3,5
X	<p>DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16. Juni 2003 (2003-06-16), XP002421969 gefunden im STN Database accession no. 531496-09-0 Compound rn: 531496-09-0 Zusammenfassung</p>	1,3,5
X	<p>DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16. Juni 2003 (2003-06-16), XP002421970 gefunden im STN Database accession no. 531496-07-8 Compound rn: 531496-07-8 Zusammenfassung</p>	1,3,5
X	<p>DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16. Juni 2003 (2003-06-16), XP002421971 gefunden im STN Database accession no. 531495-91-7 compound rn: 531495-91-7 Zusammenfassung</p>	1,3,5

-/--

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16. Juni 2003 (2003-06-16), XP002421972 gefunden im STN Database accession no. 531495-78-0 compound rn: 531495-78-0 Zusammenfassung</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,3,5
X	<p>DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16. Juni 2003 (2003-06-16), XP002421973 gefunden im STN Database accession no. 531495-17-7 compound rn: 531495-17-7 Zusammenfassung</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,3,5
X	<p>DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 6. Juni 2003 (2003-06-06), XP002421974 gefunden im STN Database accession no. 526192-27-8 compound rn: 526192-27-8 Zusammenfassung</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,3,5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/010286

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10150517	A1	17-04-2003	CA 2460135 A1 24-04-2003
			CN 1564687 A 12-01-2005
			CZ 20040457 A3 13-04-2005
			WO 03032993 A1 24-04-2003
			EP 1435958 A1 14-07-2004
			HU 0401641 A2 29-11-2004
			JP 2005505604 T 24-02-2005
			KR 20050028900 A 23-03-2005
			MX PA04002639 A 07-06-2004
			NO 20041938 A 11-05-2004
			SK 1652004 A3 05-05-2005
			US 2004235845 A1 25-11-2004
			WO 03037349
CN 1578665 A 09-02-2005			
CZ 20040516 A3 18-08-2004			
HU 0401984 A2 28-02-2005			
JP 2005515975 T 02-06-2005			
MX PA04003668 A 22-07-2004			
SK 1862004 A3 03-08-2004			
US 2004259863 A1 23-12-2004			
DE 19604388	A1	14-08-1997	KEINE
EP 0723962	A1	31-07-1996	AT 202775 T 15-07-2001
			AU 705639 B2 27-05-1999
			AU 4211196 A 08-08-1996
			CA 2168193 A1 29-07-1996
			CZ 9600251 A3 14-08-1996
			DE 19502699 A1 01-08-1996
			DK 723962 T3 29-10-2001
			ES 2160184 T3 01-11-2001
			GR 3036343 T3 30-11-2001
			HU 73981 A2 28-10-1996
			JP 8231522 A 10-09-1996
			NO 960352 A 29-07-1996
			PL 312489 A1 05-08-1996
			PT 723962 T 31-10-2001
			RU 2161613 C2 10-01-2001
			SK 12396 A3 01-10-1996
			US 5747489 A 05-05-1998
ZA 9600630 A 15-08-1996			
EP 0763534	A1	19-03-1997	AT 233258 T 15-03-2003
			AU 716113 B2 17-02-2000
			AU 6551796 A 20-03-1997
			BR 9603736 A 26-05-1998
			CA 2185397 A1 15-03-1997
			CN 1157287 A 20-08-1997
			CZ 9602630 A3 18-03-1998
			DE 19533975 A1 20-03-1997
			DK 763534 T3 10-06-2003
			ES 2192213 T3 01-10-2003
			HU 9602511 A2 28-03-1997
			JP 9124611 A 13-05-1997
			NO 963852 A 17-03-1997
			PL 316070 A1 17-03-1997
			PT 763534 T 31-07-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/010286

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0763534	A1	RU 2167159 C2 SK 110096 A3 US 5859008 A ZA 9607766 A	20-05-2001 06-08-1997 12-01-1999 26-03-1997