



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 19 793 T2 2008.01.24

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 408 950 B1

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/415 (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 19 793.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US02/20649

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 746 764.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/005999

(86) PCT-Anmeldetag: 01.07.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 23.01.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 21.04.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 25.04.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 24.01.2008

(30) Unionspriorität:

304511 P 11.07.2001 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
Ridgefield, Conn., US

(72) Erfinder:

MOSS, Neil Boehringer I, Ridgefield, CT
06877-0368, US; REGAN, John R., Ridgefield, CT
06877-0368, US

(74) Vertreter:

Kompter, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
64560 Riedstadt

(54) Bezeichnung: Verfahren zur Behandlung von Cytokin-Vermittelten Erkrankungen

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

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

Beschreibung**TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Behandlung von Krebs.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] In der WO 00/43384 werden aromatische heterocyclische Verbindungen beschrieben, die bei der Behandlung bestimmter Cytokin-vermittelter Erkrankungen verwendbar sind. Der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und Interleukin-1 (IL-1) sind wichtige biologische Einheiten, die gesammelt als proinflammatorische Cytokine bezeichnet werden. Diese vermitteln zusammen mit mehreren anderen verwandten Molekülen die inflammatorische Reaktion, die mit der immunologischen Erkennung von infektiösen Mitteln in Zusammenhang steht. Die inflammatorische Reaktion spielt eine wichtige Rolle bei der Begrenzung und Kontrolle pathogener Infektionen.

[0003] Erhöhte Spiegel von proinflammatorischen Cytokinen werden ebenfalls mit einer Anzahl von Autoimmunerkrankungen in Zusammenhang gebracht, wie toxisches Schocksyndrom, rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Diabetes und inflammatorische Darmerkrankung (Dinarello, C.A. et al., 1984, Rev. Infect. Disease 6:51). Bei diesen Erkrankungen verschlimmert oder verursacht der chronische Anstieg der Entzündung viel der beobachteten Pathophysiologie. Beispielsweise dringen inflammatorische Zellen in rheumatoide synoviales Gewebe ein, was in der Zerstörung von Knorpel und Knochen resultiert (Koch, A.E. et al., 1995, J. Invest. Med. 43: 28-38). Studien schlagen vor, dass durch Cytokine vermittelte inflammatorische Änderungen in der Pathogenese von Restenose nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) einbezogen sein können (Tashiro, H. et al., März 2001, Coron Artery Dis 12(2): 107-13). Ein wichtiger und akzeptierter therapeutischer Ansatz für einen potentiellen Arzneimittel-Eingriff für diese Erkrankungen ist die Reduktion von proinflammatorischen Cytokinen, wie TNF (ebenfalls bezeichnet nach dessen sekretierter zellfreier Form als TNF α) und IL-1 β . Eine Anzahl von anti-Cytokin-Therapien befindet sich gegenwärtig im klinischen Versuch. Die Wirksamkeit wurde bei einer Anzahl von Autoimmunerkrankungen mit einem monoklonalen Antikörper, gerichtet gegen TNF α , gezeigt (Health, P. "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNF α Antibody", IBC Meeting an Cytokine Antagonists, Philadelphia, PA, April 24-5, 1997). Dies umfasst die Behandlung von rheumatoider Arthritis, Crohnscher Erkrankung und Colitis ulcerosa (Rankin, E.C.C. et al, 1997, British J. Rheum. 35: 334-342, und Stack, W.A. et al., 1997, Lancet 349: 521-524). Vom monoklonalen Antikörper wird angenommen, dass er durch Binden sowohl an lösliches TNF α als auch Membran-gebundenes TNF funktioniert.

[0004] Ein löslicher TNF α -Rezeptor wurde aufgebaut, der mit TNF α wechselwirkt. Der Ansatz ist ähnlich zum oben beschriebenen für die monoklonalen Antikörper, die gegen TNF α gerichtet sind; beide Mittel binden an lösliches TNF α , und reduzieren somit dessen Konzentration. Eine Version dieses Konstrukts, bezeichnet als Enbrel (Immunex, Seattle, WA), zeigte jüngst Wirksamkeit in der klinischen Versuchsphase III zur Behandlung rheumatoider Arthritis (Brower et al., 1997, Nature Biotechnology 15: 1240). Eine andere Version des TNF α -Rezeptors Ro 45-2081 (Hoffman-LaRoche Inc., Nutley, NJ) hat Wirksamkeit in verschiedenen Tiermodellen von allergischer Lungenentzündung und akuter Lungenverletzung gezeigt. Ro 45-2081 ist ein rekombinantes chimäres Molekül, konstruiert aus dem löslichen 55 kDa-Human-TNF-Rezeptor, fusioniert mit der hängenden Region des schwerkettigen IgG1-Gens und exprimiert in eukaryotischen Zellen (Renzetti et al., 1997, Inflamm. Res. 46: S143).

[0005] IL-1 wurde als immunologisches Effektor-Molekül in einer großen Anzahl von Erkrankungsverfahren einbezogen. Der IL-1-Rezeptorantagonist (IL-1ra) wurde in klinischen Versuchen am Menschen untersucht. Die Wirksamkeit wurde für die Behandlung von rheumatoider Arthritis (Antril, Amgen) gezeigt. In einer klinischen Versuchsphase III am Menschen reduzierte IL-1ra die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit septischem Schocksyndrom (Dinarello, 1995, Nutrition 11, 492).

[0006] Osteoarthritis ist eine langsam voranschreitende Erkrankung, charakterisiert durch die Zerstörung des artikulären Knorpels. IL-1 wird in der Synovial-Flüssigkeit und in der Knorpelmatrix von osteoarthritischen Gelenken festgestellt. Von Antagonisten von IL-1 wurde gezeigt, dass sie den Abbau von Knorpelmatrix-Komponenten in einer Vielzahl von Experimentalmodellen von Arthritis herabsetzen (Chevalier, 1997, Biomed Pharmacother. 51, 58). Stickstoffoxid (NO) ist ein Vermittler von kardiovaskulärer Homeostase, Neurotransmission und Immunfunktion; jüngst wurde gezeigt, dass es wichtige Effekte bei der Modulation der Knochenremodulierung aufweist. Cytokine, wie IL-1 und TNF, sind potente Stimulatoren der NO-Erzeugung. NO ist ein wichtiges regulatorisches Molekül im Knochen mit Wirkungen auf Zellen der Osteoblast- und Osteoklast-Linie (Evans et

al., 1996, J Bone Miner Res. 11, 300). Die Förderung der β -Zellzerstörung, die zur Insulin-abhängigen Diabetes mellitus führt, zeigt Abhängigkeit von IL-1. Ein Teil dieser Schädigung kann durch andere Effektoren, wie Prostaglandine und Thromboxane, vermittelt werden. IL-1 kann dieses Verfahren beeinflussen durch Kontrolle des Niveaus sowohl von Cyclooxygenase II als auch induzierbarer Stickstoffoxid-Synthetase-Expression (McDaniel et al., 1996, Proc Soc Exp Biol Med. 211, 24).

[0007] Von Inhibitoren der Cytokin-Produktion wird erwartet, dass sie die induzierbare Cyclooxygenase-(COX-2)-Expression blockieren. Von der COX-2-Expression wurde gezeigt, dass sie durch Cytokine erhöht wird, und es wird angenommen, dass die Isoform von Cyclooxygenase für die Entzündung verantwortlich ist (M.K. O'Banion et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1992, 89, 4888). Demgemäß würde von Inhibitoren von Cytokinen, wie IL-1, erwartet werden, dass diese Wirksamkeit gegenüber diesen Störungen zeigen, die gegenwärtig mit COX-Inhibitoren, wie den bekannten NSAIDs, behandelt werden. Diese Störungen umfassen akuten und chronischen Schmerz, genauso wie Symptome der Entzündung und kardiovaskuläre Erkrankung.

[0008] Ein Anstieg mehrerer Cytokine während der aktiven inflammatorischen Darmerkrankung (inflammatory bowel disease) (IBD) wurde gezeigt. Ein mukosales Ungleichgewicht von intestinalem IL-1 und IL-1ra liegt bei Patienten mit IBD vor. Ungenügende Erzeugung von endogenem IL-1ra kann zur Pathogenese von IBD beitragen (Cominelli et al., 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10, 49). Die Alzheimer-Erkrankung ist durch die Gelegenheit von β -Amyloid-Protein-Abscheidungen, neurofibrillären Tangles und cholinergen Dysfunktion durch die ganze Hippokampusregion gekennzeichnet. Der strukturelle und metabolische Schaden, der bei der Alzheimer-Erkrankung gefunden wird, geht möglicherweise auf eine fortwährende Erhöhung von IL-1 zurück (Holden et al., 1995, Med Hypotheses, 45, 559). Eine Rolle in der Pathogenese des Human-Immunschwäche-Virus (HIV) wurde für IL-1 identifiziert. Von IL-1ra wurde eine klare Beziehung zu akuten inflammatorischen Ereignissen genauso wie zu verschiedenen Erkrankungsstufen in der Pathophysiologie von HIV-Infektion gezeigt (Kreuzer et al., 1997, Clin Exp Immunol. 109, 54). IL-1 und TNF sind beide in perodontale Erkrankungen involviert. Der destruktive Prozess, der mit der perodontalen Erkrankung in Zusammenhang steht, dürfte auf einer Disregulation sowohl von IL-1 als auch TNF begründet sein (Howells, 1995, Oral Dis. 1, 266).

[0009] Proinflammatorische Cytokine, wie TNF α und IL-1 β , sind ebenfalls wichtige Mediatoren von septischem Schock und assoziierter kardiopulmonaler Dysfunktion, akutem respiratorischen Schmerz-Syndrom (ARDS – acute respiratory distress syndrome) und multiplem Organfehler. In einer Studie von Patienten im Krankenhaus mit Sepsis wurde eine Korrelation zwischen TNF α - und IL-6-Niveaus und septischen Komplikationen gefunden (Terregino et al., 2000, Ann. Emerg. Med., 35, 26). TNF α wurde ebenfalls bei Kachexie und Muskeldegradation in Verbindung mit HIV-Infektion impliziert (Landvera et al., 1988, Amer. J. Med., 85, 289). Obesität ist mit einem Anstieg der Häufigkeit von Infektionen, Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankung verbunden. Abnormitäten bei der TNF α -Expression wurden für jeden der obigen Zustände festgestellt (Loffreda et al., 1998, FASER J. 12, 57). Es wurde vorgeschlagen, dass erhöhte Niveaus von TNF α bei anderen Essstörungen, wie Anorexie und Bulimie nervosa involviert sind. Pathophysiologische Parallelen werden zwischen Anorexie nervosa und Tumorkachexie gezogen (Holden et al., 1996, Med Hypotheses 47, 423). Von einem Inhibitor der TNF α -Produktion, HU-211, wurde gezeigt, dass er das Ergebnis einer geschlossenen Verletzung am Gehirn in einem Experimentalmodell verbessert (Shohami et al., 1997, J Neuroimmunol. 72, 169). Von Arteriosklerose ist bekannt, dass sie eine inflammatorische Komponente aufweist, und von Cytokinen, wie IL-1 und TNF wurde vorgeschlagen, dass sie die Erkrankung unterstützen. In einem Tiermodell wurde von einem IL-1-Rezeptor-Antagonist gezeigt, dass er die Fettstreifenbildung inhibiert (Elhage et al., 1998, Circulation, 97, 242).

[0010] Die TNF α -Spiegel werden in Luftwegen von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung erhöht, und diese können zur Pathogenese dieser Erkrankung beitragen (M.A. Higham et al., 2000, Eur. Respiratory J., 15, 281). Eine Zirkulation von TNF α kann in Zusammenhang mit dieser Erkrankung ebenfalls zu Gewichtsverlust beitragen (N. Takabatake et al., 2000, Amer. J. Resp. & Crit. Care Med., 161(4 Pt 1), 1179). Von erhöhten TNF α -Spiegeln wurde gefunden, dass sie mit einem kongestiven Herzfehler in Zusammenhang stehen, und der Spiegel wurde mit der Schwere der Erkrankung korreliert (A.M. Feldman et al., 2000, J. Amer. College of Cardiology, 35, 537). Zusätzlich wurde TNF α bei Reperfusionsverletzung der Lunge (Borjesson et al., 2000, Amer. J. Physiol., 278, L3-12), Nieren (Lemay et al., 2000, Transplantation, 69, 959) und dem Nervensystem (Mitsui et al., 1999, Brain Res., 844, 192) impliziert.

[0011] TNF α ist ebenfalls ein potentes osteoklastogenes Mittel und ist in die Knochenresorption und Erkrankungen, die die Knochenresorption einbeziehen, involviert (Abu-Amer et al., 2000, J. Biol. Chem., 275, 27307). Es wurde ebenfalls hochgradig exprimiert in Chondrozyten von Patienten mit traumatischer Arthritis gefunden (Melchiorri et al., 2000, Arthritis and Rheumatism, 41, 2165). Von TNF α wurde ebenfalls gezeigt, dass es bei

der Entwicklung von Glomerulonephritis eine Schlüsselrolle spielt (Le Hir et al., 1998, *Laboratory Investigation*, 78, 1625).

[0012] Die abnormale Expression von induzierbarer Stickstoffoxid-Synthetase (iNOS) wurde mit Bluthochdruck in spontan hypertensiven Ratten in Zusammenhang gebracht (Chou et al., 1998, *Hypertension*, 31, 643). IL-1 hat eine Rolle in der Expression von iNOS und kann daher eine Rolle bei der Pathogenese von Bluthochdruck spielen (Singh et al., 1996, *Amer. J. Hypertension*, 9, 867).

[0013] Von IL-1 wurde ebenfalls gezeigt, dass es in Ratten Uveitis induziert, die durch IL-1-Blocker inhibiert werden könnte (Xuan et al., 1998, *J. Ocular Pharmacol. and Ther.*, 14, 31). Von Cytokinen, einschließlich IL-1, TNF und GM-CSF, wurde gezeigt, dass sie die Proliferation in akuten myelogenen Leukämie-Blasen stimulieren (Bruserud, 1996, *Leukemia Res.*, 20, 65). Von IL-1 wurde gezeigt, dass es für die Entwicklung sowohl reizender als auch allergischer Kontaktdermatitis wesentlich ist. Epikutane Sensibilisierung kann durch Verabreichen eines anti-IL-1-monoklonalen Antikörpers vor epikutaler Aufbringung eines Allergens verhindert werden (Muller et al., 1996, *Am J Contact Dermat.* 7, 177). Daten, erhalten von IL-1, das Mäuse ohnmächtig werden ließ, geben die kritische Entwicklung mit Fieber für dieses Cytokin an (Kluger et al., 1998, *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 25, 141). Eine Vielzahl von Cytokinen, einschließlich TNF, IL-1, IL-6 und IL-8, initiieren die akute Phasenreaktion, die stereotyp ist mit Fieber, Unwohlsein, Myalgie, Kopfschmerzen, zellulärem Hypermetabolismus und multiplen endokrinen und Enzymreaktionen (Beissel, 1995, *Am J Clin Nutr.* 62, 813). Die Erzeugung dieser inflammatorischen Cytokine folgt schnell auf Traumata oder pathogene Organismeninvasion.

[0014] Andere proinflammatorische Cytokine wurden mit einer Vielzahl von Erkrankungszuständen korreliert. IL-8 korreliert mit dem Einfließen von Neutrophilen in Entzündungs- oder Verletzungsstellen. Von blockierenden Antikörpern gegen IL-8 wurde gezeigt, dass sie eine Rolle für IL-8 in Neutrophil-verbundenen Gewebeverletzungen bei akuter Entzündung spielen (Harada et al., 1996, *Molecular Medicine Today* 2, 482). Daher kann ein Inhibitor der IL-8-Erzeugung bei der Behandlung von Krankheiten nützlich sein, die vorherrschend durch Neutrophile vermittelt werden, wie Schlaganfall und Myokardinfarkt, allein oder nach thrombolytischer Therapie, thermaler Verletzung, Adult-Respiratory-Distress-Syndrome (ARDS), multipler Organverletzung nach Trauma, akuter Glomerulonephritis, Dermatosen mit akut inflammatorischen Komponenten, akuter eitriger Meningitis oder anderer Zentralnervensystem-Störungen, Hämodialyse, Leukopherese, mit Granulozyt-Transfusion in Zusammenhang stehende Syndrome und nekrotisierender Enterocolitis. Rhinovirus löst die Erzeugung von verschiedenen proinflammatorischen Cytokinen aus, insbesondere IL-8, was in symptomatischen Erkrankungen, wie akuter Rhinitis, resultiert (Winther et al., 1998, *Am J Rhinol.* 12, 17).

[0015] Andere Erkrankungen, die durch IL-8 beeinflusst werden, umfassen Myokardial-Ischämie und Reperfusion, inflammatorische Darmerkrankung und viele andere.

[0016] Das proinflammatorische Cytokin IL-6 wurde mit der akuten Phasenreaktion impliziert. IL-6 ist ein Wachstumsfaktor bei einer Anzahl onkologischer Erkrankungen, einschließlich multiplen Myelom und diesbezüglicher Plasmazell-Dyskrasie (Trenn et al., 1998, *Current Opinion in Hematology* 5: 42). Von diesen wurde ebenfalls gezeigt, dass es ein wichtiger Mediator für Entzündungen im Zentralnervensystem darstellt. Erhöhte Spiegel an IL-6 wurden bei einigen neurologischen Störungen, einschließlich dem AIDS-Dementia-Komplex, der Alzheimer-Erkrankung, Multipler Sklerose, systemischem Lupus erythematoses, CNS-Trauma und viraler und bakterieller Meningitis gefunden (Gruol et al., 1997, *Molecular Neurobiology* 15: 307). IL-6 spielt ebenfalls eine bedeutende Rolle bei Osteoporose. In Mäuse-Modellen wurde von diesem gezeigt, dass es die Knochenresorption beeinflusst und die Osteoclast-Aktivität induziert (Ershler et al., 1997, *Development and Comparative Immunol.* 21: 487). Merkliche Cytokin-Unterschiede, wie IL-6-Spiegel, existieren in vivo zwischen Osteoclasten normaler Knochen und Knochen von Patienten mit Paget-Erkrankung (Mills et al., 1997, *Calcif Tissue Int.* 61, 16). Von einer Anzahl von Cytokinen wurde gezeigt, dass sie in die Tumorkachexie involviert sind. Die Schwere der Schlüsselparameter von Kachexie können durch Behandlung mit anti-IL-6-Antikörpern oder mit IL-6-Rezeptor-Antagonisten reduziert werden (Strassmann et al., 1995, *Cytokines Mol Ther.* 1, 107). Mehrere infektiöse Erkrankungen, wie Influenza, geben IL-6 und IFN α als Schlüsselfaktoren, sowohl bei der Symptomausbildung als auch der Wirtsabwehr an (Hayden et al., 1998, *J Clin Invest.* 101, 643).

[0017] Eine Überexpression von IL-6 wurde bei der Pathologie einer Anzahl von Erkrankungen, einschließlich multiplen Myelom, rheumatoider Arthritis, Castleman-Erkrankung, Psoriasis und post-menopausaler Osteoporose impliziert (Simpson et al., 1997, *Protein Sci.* 6, 929). Verbindungen, die die Produktion von Cytokinen, einschließlich IL-6 und TNF, stören, waren bei der Blockierung einer passiven kutanen Anaphylaxis in Mäusen wirksam (Scholz et al., 1998, *J Med. Chem.*, 41, 1050).

[0018] GM-CSF ist ein weiteres proinflammatorisches Cytokin mit Bedeutung für eine Anzahl von therapeutischen Erkrankungen. Dieses beeinflusst nicht nur die Proliferation und Differenzierung von Stammzellen, sondern reguliert auch mehrere andere Zellen, die bei akuter chronischer Entzündung involviert sind. Die Behandlung mit GM-CSF wurde in einer Anzahl von Erkrankungszuständen, einschließlich Brandwundenheilung, Hauttransplantations-Lösung genauso wie cytostatischer und Radiotherapie-induzierter Mucositis, versucht (Masucci, 1996, Medical Oncology 13: 149). GM-CSF scheint ebenfalls eine Rolle bei der Replikation von Human-Immundefizienzvirus (HIV) in Zellen von Makrophagen-Linien mit Relevanz für die AIDS-Therapie zu spielen (Crowe et al., 1997, Journal of Leukocyte Biology 62, 41). Bronchialasthma wird durch einen inflammatorischen Prozess in den Lungen charakterisiert. Involvierte Cytokine umfassen neben anderen GM-CSF (Lee, 1998, JR Coll Physicians Lond 32, 56).

[0019] Interferon- γ (IFN- γ) wurde mit einer Anzahl von Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Es wurde mit erhöhter Collagen-Abscheidung in Verbindung gebracht, die ein zentrales histopathologisches Merkmal einer Graft-versus-Host-Erkrankung darstellt (Parkman, 1998, Curr Opin Hematol. 5, 22). Nach Nierentransplantation wurde bei einem Patienten akute myelogene Leukämie diagnostiziert. Retrospektive Analyse von peripheren Blut-Cytokinen zeigte erhöhte Spiegel von GM-CSF und IFN- γ . Diese erhöhten Spiegel fallen mit einem Anstieg peripherer weißer Blutzellen-Zählung zusammen (Burke et al., 1995, Leuk Lymphoma. 19, 173). Die Entwicklung von Insulin-abhängiger Diabetes (Typ 1) kann mit der Akkumulation von T-Zellen-erzeugtem IFN- γ in pankreatischen Inselzellen korreliert werden (Ablumunits et al., 1998, J Autoimmun. 11, 73). IFN- γ zusammen mit TNF, IL-2 und IL-6 führen zur Aktivierung der meisten peripheren T-Zellen vor der Entwicklung von Läsionen im zentralen Nervensystem bei Erkrankungen, wie Multipler Sklerose (MS) und dem AIDS-Dementia-Komplex (Martin et al., 1998, Ann Neurol. 43, 340). Arteriosklerotische Läsionen resultieren in arterieller Erkrankung, die zu kardialem und zerebralem Infarkt führen kann. Viele aktivierte Immunzellen liegen in diesen Läsionen vor, hauptsächlich T-Zellen und Makrophagen. Diese Zellen produzieren große Mengen an proinflammatorischen Cytokinen, wie TNF, IL-1 und IFN- γ . Von diesen Cytokinen wird angenommen, dass sie bei der Unterstützung der Apoptose oder dem programmierten Zell-Tod von umgebenden vaskulären glatten Muskelzellen involviert sind, resultierend in arteriosklerotischen Läsionen (Geng, 1997, Heart Vessels Suppl 12, 76). Allergische Subjekte produzieren nach dem Aussetzen von Vespuila-Venom für IFN- γ spezifische mRNA (Bonay et al., 1997, Clin Exp Immunol. 109, 342). Von der Expression einer Anzahl von Cytokinen, einschließlich IFN- γ , wurde gezeigt, dass sie die nachfolgende Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ verstärken, was die Rolle für IFN- γ in atopischer Dermatitis angibt (Szepietowski et al., 1997, Br J Dermatol. 137, 195). Histopathologische und immunhistologische Studien wurden im Falle von fataler zerebraler Malaria durchgeführt. Ein Beleg für erhöhtes IFN- γ neben anderen Cytokinen wurde beobachtet, was eine Rolle in dieser Erkrankung angibt (Udomsangpetch et al., 1997, Am J Trop Med Hyg. 57, 501). Die Bedeutung von freien Radikalspezies in der Pathogenese von verschiedenen infektiösen Erkrankungen wurde belegt. Der Stickoxid-Synthese-Weg wird in Reaktion auf die Infektion mit bestimmten Viren über die Induktion von proinflammatorischen Cytokinen, wie IFN- γ , aktiviert (Akaike et al., 1998, Proc Soc Exp Biol Med. 217, 64). Patienten, chronisch infiziert mit Hepatitis B-Virus (HBV), können Zirrhose und hepatzelluläre Karzinome entwickeln. Virale Genexpression und Replikation in HBV-transgenen Mäusen kann durch einen post-transkriptionalen Mechanismus, vermittelt durch IFN- γ , TNF und IL-2, unterdrückt werden (Chisari et al., 1995, Springer Semin Immunopathol. 17, 261). IFN- γ kann selektiv Cytokin induzierte Knochenresorption inhibieren. Es scheint dies über die Vermittlung von Stickoxid (NO) zu bewirken, welches ein wichtiges regulatorisches Molekül bei der Knochen-Remodulierung darstellt. NO kann als Mediator von Knochenerkrankungen für derartige Krankheiten, wie rheumatoide Arthritis, Tumor-assoziierte Osteolyse und postmenopausale Osteoporose involviert sein (Evans et al., 1996, J Bone Miner Res. 11, 300). Studien mit Gen-defekten Mäusen haben gezeigt, dass die IL-12-abhängige Produktion von IFN- γ bei der Kontrolle des frühen parasitären Wachstums kritisch ist. Obwohl dieses Verfahren von Stickoxid unabhängig ist, scheint die Steuerung der chronischen Infektion von NO abhängig zu sein (Alexander et al., 1997, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352, 1355). NO ist ein wichtiger Vasodilator, und überzeugende Belege existieren für dessen Rolle bei kardiovaskulärem Schock (Kilbourn et al., 1997, Dis Mon. 43, 277). IFN- γ ist zur Progression von chronisch intestinaler Entzündung in derartigen Erkrankungen, wie Crohnscher Erkrankung und entzündlicher Darmerkrankung (IBD), vermutlich durch Vermittlung von CD4+-Lymphozyten, wahrscheinlich des TH1-Phenotyps, erforderlich (Sartor 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10 Suppl 2, 43). Ein erhöhter Spiegel von IgE-Serum steht mit verschiedenen atopischen Erkrankungen, wie Bronchialasthma und atopischer Dermatitis in Verbindung. Der Spiegel von IFN- γ wurde negativ mit dem IgE-Serum korreliert, was eine Rolle für IFN- γ bei atopischen Patienten nahe legt (Teramoto et al., 1998, Clin Exp Allergy 28, 74).

[0020] Die WO 01/01986 offenbart spezielle Verbindungen, die die Fähigkeit haben sollen, TNF α zu inhibieren. Spezifische Inhibitoren, die offenbart sind, sind strukturell verschieden von den neuen Verbindungen, die in der hier nachfolgend offenbarten vorliegenden Anmeldung offenbart sind. Bestimmte in der WO 01/01986

offenbarte Verbindungen sind als wirksam bei der Behandlung der nachfolgenden Erkrankungen angegeben: Dementia im Zusammenhang mit HIV-Infektion, Glaukome, optische Neuropathie, optische Neuritis, Retinal-Ischämie, Laser-induzierter optischer Schaden, Operations- oder Trauma-induzierte proliferative Vitreoretinopathie, zerebrale Ischämie, Hypoxie-Ischämie, Hypoglykämie, Domionsäure-Vergiftung, Anoxie, Kohlenmonoxid- oder Mangan- oder Cyanid-Vergiftung, Huntington-Erkrankung, Alzheimer-Erkrankung, Parkinson-Erkrankung, Meningitis, Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen, amyotropische laterale Sklerose, Kopf- und Rückenmarkstrauma, Anfälle, Konvulsionen, olivopontozerebelare Atrophie, neuropathische Schmerzsyndrome, diabetische Neuropathie, HIV-bezogene Neuropathie, MERRF- und MELAS-Syndrome, Lebers Erkrankung, Wernickes Enzephalopathie, Rett-Syndrom, Homocysteinurie, Hyperprolinämie, Hyperhomocysteinämie, nicht-ketotische Hyperglycinämie, Hydroxybuttersäureaminoacidurie, Sulfitoxidase-Mangel, kombinierte systemische Erkrankung, Blei-Enzephalopathie, Tourett-Syndrom, hepatische Enzephalopathie, Arzneimittelsucht, Arzneimitteltoleranz, Arzneimittelabhängigkeit, Depression, Angst und Schizophrenie. Die WO 02/32862 offenbart, dass Inhibitoren von proinflammatorischen Cytokinen, einschließlich TNF α , angeblich zur Behandlung von akuten und chronischen Entzündungen in der Lunge, verursacht durch Inhalation von Rauch, wie Zigarettenrauch, nützlich sein sollen. TNF α -Antagonisten sollen offensichtlich für die Behandlung von Endometriose nützlich sein, siehe EP 1022027 A1. Von Infliximab wurde in klinischen Versuchen für RA angegeben, dass sie für die Behandlung verschiedener entzündlicher Erkrankungen, einschließlich der Behcet-Erkrankung, Uveitis und der von Bechterow-Krankheit, verwendbar sein soll. Pankreatitis kann ebenfalls durch inflammatorische Mediator-Produktion reguliert werden, siehe J Surg Res, 15. Mai 2000, 90(2):95-101; Shock, Sept. 1998, 10(3): 160-75.

[0021] Anti-Cytokin-Arzneimittel können ebenfalls therapeutische Nützlichkeit bei der Behandlung von Tumorzellen haben. Drug Resistance Updates 4(4): 253-267, Aug. 2001. Die WO 02/38143 offenbart die Verwendung von p38-Inhibitoren, um die Wirksamkeit und Sicherheit von gentoxischer Therapie zur Behandlung von beispielsweise Alterung, Krebs und bestimmten Typen von Herzfehlern zu verbessern.

[0022] Verbindungen, welche die Freisetzung von ein oder mehreren der zuvor erwähnten inflammatorischen Cytokinen modulieren, können zur Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit der Freisetzung dieser Cytokine nützlich sein. Beispielsweise offenbart die WO 98/52558 Heteroarylharnstoffverbindungen, von denen angegeben wird, dass sie bei der Behandlung von Cytokin-vermittelten Erkrankungen verwendbar sind. Die WO 99/23091 offenbart eine weitere Klasse von Harnstoffverbindungen, die als antiinflammatorische Mittel verwendbar sind. Die WO 99/32463 bezieht sich auf Arylharnstoffe und ihre Verwendung bei der Behandlung von Cytokin-Erkrankungen und durch proteolytische Enzyme vermittelte Erkrankungen. Die WO 00/41698 offenbart Arylharnstoffe, von denen angegeben wird, dass sie bei der Behandlung von p38-MAP-Kinase-Erkrankungen verwendbar sein sollen. Die WO 99/32455 offenbart die Verwendung von Diarylharnstoff-Derivaten bei der Behandlung von Tumoren über die Inhibierung von raf-Kinase.

[0023] Das US-Patent Nr. 5 162 360 offenbart N-substituierte Aryl-N'-heterocyclisch substituierte Harnstoffverbindungen, die als verwendbar zur Behandlung von Hypercholesterolemie und Arteriosklerose beschrieben sind.

[0024] Die oben zitierten Arbeiten unterstützen das Prinzip, dass die Inhibierung von Cytokin-Produktion bei der Behandlung akuter und chronischer Entzündung in der Lunge, verursacht durch Inhalation von Rauch, Endometriose, Behcet-Erkrankung, Uveitis, von Bechterow-Krankheit, Pankreatitis, Krebs, perkutane transluminale Koronarangioplastie, Alzheimer-Erkrankung, traumatische Arthritis, Sepsis, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und kongestiven Herzfehler nützlich sind. Keine dieser spezifischen Erkrankungen wurde in der WO 00/43384 als mögliche Indikationen für dort angegebene Verbindungen beschrieben oder gelehrt. Daher gibt es ein Bedürfnis für Inhibitoren aus kleinen Molekülen zur Behandlung dieser Erkrankungen mit optimierter Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Sicherheitsprofilen.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0025] Die vorliegende Erfindung ist auf die Verwendung von 1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff oder die physiologisch akzeptablen bzw. annehmbaren Säuren oder Salze hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs gerichtet.

[0026] Die oben beschriebene Verbindung kann in mehr als einer tautomeren Form vorliegen. Die Erfindung umfasst ebenfalls alle solchen Tautomeren.

[0027] Die hier beschriebene Verwendung umfasst die Verwendung der pharmazeutisch akzeptablen Salze der hier zuvor erwähnten Verbindung. Diese umfassen jene, abgeleitet aus pharmazeutisch akzeptablen an-organischen und organischen Säuren und Basen. Beispiele von geeigneten Säuren umfassen Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Perchlorsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Phosphorsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Bernsteinsäure, Toluol-p-sulfonsäure, Weinsäure, Essigsäure, Citronensäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Benzoesäure, Malonsäure, Naphthalin-2-schwefelsäure und Benzolsulfonsäure. Andere Säuren, wie Oxalsäure, können in den Zubereitungen von Salzen als Zwischenprodukte beim Erhalt der Verbindungen dieser Erfindung und ihrer pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze verwendbar sein, während sie an sich nicht pharmazeutisch akzeptabel sind. Salze, abgeleitet von geeigneten Basen umfassen Alkalimetallsalze (wie z.B. Natrium), Erdalkalimetallsalze (z.B. Magnesium), Ammonium- und N-(C₁-C₄-alkyl)₄⁺-Salze.

VERFAHREN DER THERAPEUTISCHEN VERWENDUNG

[0028] Erfindungsgemäß werden neue Verfahren zur Verwendung der Verbindung 1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff, die in der WO 00/43384 und dem US-Patent Nr. 6 319 921 beschrieben ist, bereitgestellt. Die Verbindung blockiert effektiv die inflammatorische Cytokin-Produktion von Zellen. Die Inhibierung der Cytokin-Produktion ist ein attraktives Mittel zur Vorbeugung und Behandlung einer Vielzahl von Cytokin-vermittelten Erkrankungen oder Zuständen, die mit übermäßiger Cytokin-Produktion in Zusammenhang stehen, z.B. Erkrankungen und pathologische Zustände, die Entzündungen einbeziehen. Somit wird die Verbindung für die Behandlung der folgenden Zustände und Erkrankungen als verwendbar beschrieben: rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Multiple Sklerose, Guillain-Barre-Syndrom, Crohnsche Erkrankung, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Graft-versus-Host-Erkrankung, systemischer Lupus erythematoses, Glomerulonephritis, Reperfusionsverletzung, Knochenresorptions-Erkrankungen, einschließlich Osteoporose, Arteriosklerose, toxisches Schocksyndrom, Asthma, Kontaktdermatitis und Insulin-abhängige Diabetes mellitus.

[0029] Überraschenderweise wurde zum ersten Mal gefunden, dass die Verbindung 1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff, die hier offenbart ist, in Verfahren zur Behandlung von Krebs verwendbar ist.

[0030] Zur therapeutischen Verwendung kann die Verbindung in jeglicher herkömmlichen Dosierungsform in jeglicher herkömmlicher Art und Weise verabreicht werden. Verabreichungswege umfassen, sind aber nicht beschränkt auf interavenös, intramuskulär, subkutan, intrasynovial, durch Infusion, sublingual, transdermal, oral, topisch oder durch Inhalation. Die bevorzugten Modi der Verabreichung sind oral und intravenös.

[0031] Die Verbindung kann allein oder in Kombination mit Hilfsstoffen verabreicht werden, die die Stabilität der Inhibitoren vergrößern, die Verabreichung von pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend diese in bestimmten Ausführungsformen, erleichtern, erhöhte Löslichkeit oder Dispersion bereitstellen, die inhibitorische Aktivität vergrößern, Zusatztherapie bereitstellen und dergleichen, einschließlich anderer Wirkstoffe. Vorteilhafterweise verwenden derartige Kombinationstherapien geringere Dosierungen der herkömmlichen Therapeutika und vermeiden somit mögliche Toxizität und nachteilige Nebenwirkungen, die auftreten, wenn diese Mittel als Monotherapien verwendet werden. Die Verbindung der Erfindung kann physikalisch mit herkömmlichen Therapeutika oder anderen Hilfsstoffen in einer einzelnen pharmazeutischen Zusammensetzung kombiniert werden. Vorteilhafterweise kann die Verbindung dann zusammen in einer Einzeldosierungsform verabreicht werden. In einigen Ausführungsformen enthalten die pharmazeutischen Zusammensetzungen, umfassend derartige Kombinationen von Verbindungen mindestens etwa 5%, aber bevorzugt mindestens etwa 20% der Verbindung 1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalin-1-yl]-harnstoff (Gew./Gew.) oder eine Kombination hiervon. Der optimale Prozentwert (Gew./Gew.) der Verbindung der Erfindung kann variieren und innerhalb des Könnens des Fachmanns im Stand der Technik liegen. Alternativ können die Verbindungen separat (entweder nacheinander oder parallel) verabreicht werden. Separate Dosierung ermöglicht größere Flexibilität im Dosierungssystem.

[0032] Wie oben erwähnt, umfassen die Dosierungsformen der hier beschriebenen Verbindung pharmazeutisch akzeptable Träger und Hilfsstoffe, die dem Fachmann im Stand der Technik bekannt sind. Diese Träger und Hilfsstoffe umfassen beispielsweise Ionen-Austauscher, Aluminiumoxid, Aluminiumstearat, Lecithin, Serumproteine, Puffersubstanzen, Wasser, Salze oder Elektrolyte und Substanzen auf Cellulose-Basis. Bevorzugte Dosierungsformen umfassen Tabletten, Kapseln, Kapletten, Flüssigkeiten, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Pastillen, Sirupe, rekonstituierbare Pulver, Granulate, Zäpfchen und transdermale Pflaster. Verfahren zur Herstellung derartiger Dosierungsformen sind bekannt (siehe z.B. H.C. Ansel und N.G. Popovish,

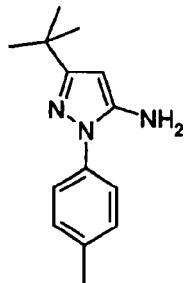
Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5. Aufl., Lea und Febiger (1990)). Dosierungsmengen und Anforderungen sind im Stand der Technik gut bekannt und können vom Fachmann im Stand der Technik aus erhältlichen Verfahren und Techniken, die für einen speziellen Patient geeignet sind, ausgewählt werden. In einigen Ausführungsformen reichen die Dosierungsmengen von etwa 1 bis 1000 mg/Dosis für einen Patienten mit 70 kg. Obwohl eine Dosis pro Tag ausreichend sein kann, können bis zu 5 Dosen pro Tag gegeben werden. Für orale Dosen können bis zu 2000 mg/Tag erforderlich sein. Wie der Fachmann im Stand der Technik schätzen wird, können niedrigere oder höhere Dosen, abhängig von speziellen Faktoren, erforderlich sein. Beispielsweise hängen spezifische Dosierung und Behandlungskuren von Faktoren ab, wie dem allgemeinen Gesundheitsprofil des Patienten, der Schwere und dem Verlauf der Störung des Patienten oder der Disposition hierfür, und der Beurteilung des behandelnden Arztes.

[0033] Um diese Erfindung vollständiger zu verstehen, sind die nachfolgenden Beispiele angeführt. Diese Beispiele sind aus Zwecken der Veranschaulichung bevorzugte Ausführungsformen dieser Erfindung.

[0034] Das Beispiel, das folgt, ist veranschaulichend, und wie der Fachmann im Stand der Technik erkennen wird, könnten spezielle Reagenzien oder Bedingungen, wie benötigt für einzelne Verbindungen, ohne unangemessene Versuche modifiziert werden. Nachfolgend verwendete Ausgangsmaterialien sind entweder kommerziell erhältlich oder werden ohne weiteres aus kommerziell erhältlichen Materialien, die dem Fachmann im Stand der Technik bekannt sind, hergestellt. Weiterhin wird in dieser Hinsicht auf die US-Patente Nr. 6 319 921 und 6 358 945 Bezug genommen.

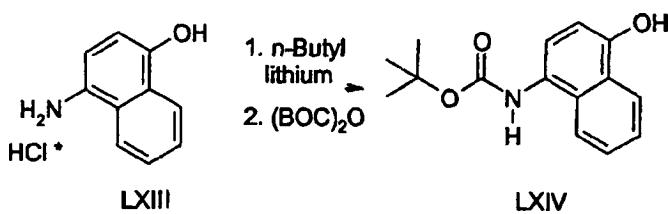
SYNTHESEBEISPIELE

Ausgangsmaterialien für die Formeln LXVII und LXIV:



LXVII

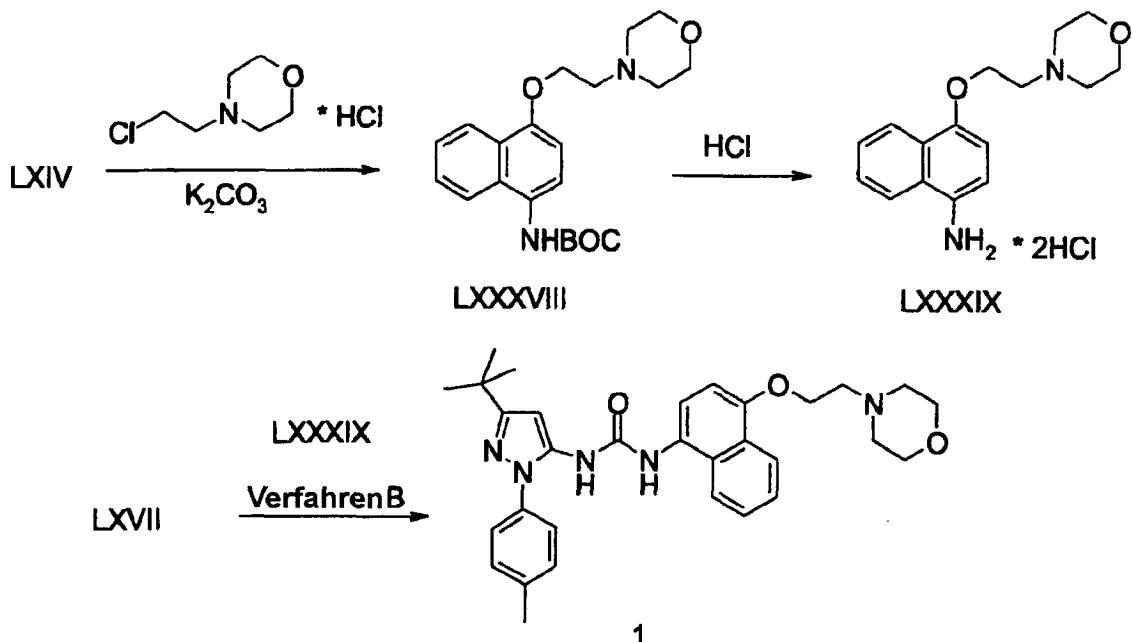
[0035] Eine Mischung von 4-Methylphenylhydrazinhydrochlorid (10,0 g) und 4,4-Dimethyl-3-oxopentannitril (8,67 g) in 150 ml Ethanol und 7 ml konzentrierte HCl wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Alkali auf pH 12 alkalisch gemacht und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlauge gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Die Entfernung der flüchtigen Bestandteile im Vakuum ließ einen Rückstand zurück, der mit heißem Petrolether (100 ml) verrieben wurde, und lieferte 12,5 g LXVII.



[0036] Zu einer Mischung von 4-Amino-1-naphtholhydrochlorid (LXIII) (172,1 g) in 750 ml wasserfreiem THF bei -78°C wurde tropfenweise über 60 Minuten *n*-Butyllithium (490 ml einer 1,60 M Lösung in Hexan) zugegeben. Nachdem die Zugabe abgeschlossen war, wurde die Mischung auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen und dann auf -78°C abgekühlt und Di-tert-butylcarbonat ($(BOC)_2O$, 192 g) in 200 ml THF wurde über 20 Minuten zugegeben. Die Mischung wurde langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt und für 3 Stunden gerührt und der meiste Teil der flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rest wurde mit Ethylacetat (1 l) verdünnt und mit Wasser (2 × 200 ml) und Salzlauge (200 ml) gewaschen und durch Celite filtriert und getrocknet ($MgSO_4$). Die Entfernung der flüchtigen Bestandteile im Vakuum lieferte LXIV (226,1 g).

BEISPIEL 1

1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff (1):



[0037] Eine Mischung von LXIV (0,464 g), 4-(2-Chlorethyl)morpholinhydrochlorid (0,3435 g) und gepulvertem Kaliumcarbonat (0,93 g) wurde in Acetonitril (15 ml) bei 80°C für 3 Stunden erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat und Wasser verdünnt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzlauge gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rests durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 12%igen Hexanen in Ethylacetat als Eluierungsmittel und Konzentration der produktreichen Fraktionen im Vakuum ergab LXXXVIII. Eine Lösung von LXXXVIII (0,511 g) und HCl (1 ml einer 4M Dioxan-Lösung) in 5 ml Dioxan wurde bei Raumtemperatur 20 Stunden gerührt. Die Entfernung der flüchtigen Bestandteile im Vakuum lieferte das Produkt LXXXIX, das mit LXVII umgesetzt wurde, um 1 zu ergeben, Schmp.: 142-143°C.

BEURTEILUNG DER BIOLOGISCHEN EIGENSCHAFTEN

Inhibierung der TNF-Produktion in THP-Zellen

[0038] Die Inhibierung der Cytokin-Produktion kann durch Messung der Inhibierung von $\text{TNF}\alpha$ in Lipopolysaccharid-stimulierten THP-Zellen beobachtet werden. Sämtliche Zellen und Reagenzien wurden in RPMI 1640 mit Phenol-Rot und L-Glutamin, ergänzt mit zusätzlichem L-Glutamin (insgesamt: 4 mM), Penicillin und Streptomycin (jeweils 50 Einheiten/ml) und fötalem Rinderserum (FBS, 3%) (GIBCO, sämtlich Endkonzentrationen) verdünnt. Der Assay wurde unter sterilen Bedingungen durchgeführt, nur die Testverbindungszubereitungen waren nicht steril. Die anfänglichen Bestandslösungen wurden in DMSO hergestellt, gefolgt von Verdünnung in RPMI 1640, 2-fach höher als die gewünschte Assay-Endkonzentration. Konfluente THP.1-Zellen (2×10^6 Zellen/ml, Endkonz.; American Type Culture Company, Rockville, MD) wurden zu Polypropylen-Kulturplatten mit 96 Vertiefungen mit rundem Boden zugegeben (Costar 3790; steril), enthaltend 125 μl Testverbindung (2-fach konzentriert) oder DMSO-Vehikel (Kontrollen, Blindproben). Die DMSO-Konzentration überstieg endgültige 0,2% nicht. Man ließ die Zellmischung für 30 Minuten, 37°C, 5% CO_2 vor der Stimulierung mit Lipopolysaccharid vorinkubieren (LPS, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ endgültig; Siga L-2630, aus *E.coli*-Serotyp 0111.B4; gelagert bei 1 mg/ml Bestand, in Endotoxin gescreent, destilliertes H_2O bei -80°C). Blindproben (unstimuliert) erhielten H_2O -Vehikel; das endgültige Inkubationsvolumen betrug 250 μl . Inkubation über Nacht (18 bis 24 Stunden) lief wie oben beschrieben ab. Der Assay wurde durch Zentrifugieren der Platten für 5 Minuten bei Raumtemperatur, 1600 UpM (400 \times g) beendet; die Überstände wurden in saubere Platten mit 96 Vertiefungen transferiert, bei -80°C bis zur Analyse auf Human- $\text{TNF}\alpha$ durch ein kommerziell erhältliches ELISA-Kit (Biosource #KHC3015, Camarillo, CA) gelagert. Die Daten wurden durch nicht-lineare Regression (Hill-Gleichung) analysiert, um eine Dosis-Wirkungskurve unter Verwendung eines SAS-Software-Systems (SAS Institute, Inc., Cary, NC) zu erzeugen. Der berechnete IC_{50} -Wert ist die Konzentration der Testverbindung, die eine 50%ige Abnahme der maximalen $\text{TNF}\alpha$ -Produktion verursachte.

[0039] Die Verbindung aus dem obigen Synthesebeispiel wurde beurteilt und hatte $IC_{50} < 10 \mu\text{M}$ in diesem Assay.

Inhibierung anderer Cytokine

[0040] Durch ähnliche Verfahren unter Verwendung peripherer monozytischer Blutzellen, geeigneter Stimuli und kommerziell erhältlichen ELISA-Kits für ein spezielles Cytokin wurde die Inhibierung von IL-1 β , GM-CSF, IL-6 und IL-8 durch das obige Synthesebeispiel gezeigt.

Patentansprüche

1. Verwendung von 1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalin-1-yl]-harnstoff oder die physiologisch annehmbaren Säuren oder Salze hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs.

2. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Behandlung zusammen mit einer genotoxischen Therapie durchgeführt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen