

(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
21. September 2006 (21.09.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/097176 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 237/32 (2006.01) **A61K 31/502** (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/001525

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Februar 2006 (21.02.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 011 822.4 15. März 2005 (15.03.2005) DE

(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): **BUCHSTALLER,**
Hans-Peter [DE/DE]; Neckarstrasse 6, 64347 Griesheim
(DE). **FINSINGER, Dirk** [DE/DE]; Im Fiedlersee 5,
64291 Darmstadt (DE). **SCHIEMANN, Kai** [DE/DE];
Am Roedergraben 8, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE).
EMDE, Ulrich [DE/DE]; Spitzwegpfad 1, 64291 Darm-
stadt (DE). **ZENKE, Frank** [DE/DE]; Schulzengasse 7,
64291 Darmstadt (DE). **AMENDT, Christiane** [DE/DE];
Barkhausstrasse 22, 64289 Darmstadt (DE).

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

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

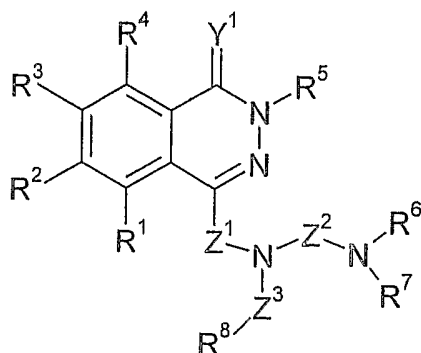
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) **Title:** PHTHALAZINONES

(54) **Bezeichnung:** PHTHALAZINONE



(57) **Abstract:** The invention relates to compounds of formula I,
wherein R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, Z¹, Z², Z³ and Y¹ have the
meaning cited in claim 1, and which can be used for treating tumours.

(57) **Zusammenfassung:** Verbindungen der Formel I worin R, R¹, R²,
R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, Z¹, Z², Z³ und Y¹ die in Anspruch 1 angegebenen
Bedeutungen haben, können u.a. zur Behandlung von Tumoren einge-
setzt werden.

WO 2006/097176 A1

Phthalazinone

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

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I und deren Verwendung zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der mitotischen Motor-Proteine,
10 insbesondere des mitotischen Motor-Protein Eg5 eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten.

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I, die bevorzugt eines oder mehrere mitotische Motor-Proteine hemmen,
15 regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von Krankheiten und Leiden wie Angiogenese, Krebs, Tumor-entstehung, -wachstum und -verbreitung, Arteriosklerose, Augen-erkrankungen, choroidale Neovaskularisierung und diabetische Retinopathie,
20 Entzündungserkrankungen, Arthritis, Neurodegeneration, Restenose, Wundheilung oder Transplantatabstossung. Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie oder Prophylaxe von Krebserkrankungen.

25 Während der Mitose regulieren verschiedenen Kinesine die Ausbildung und Dynamik des Spindelapparates, der für eine korrekte und koordinierte Ausrichtung und Separation der Chromosomen verantwortlich ist. Es wurde beobachtet, dass eine spezifische Inhibierung eines mitotischen Motor-Proteins - Eg5 - zu einem Kollaps der Spindelfasern führt. Daraus resultiert,
30 dass die Chromosomen nicht mehr korrekt auf die Tochterzellen aufgeteilt werden können. Dies führt zu mitotischem Arrest und kann damit das Absterben der Zelle verursachen. Eine Hochregulierung des Motorproteins

- 2 -

Eg5 wurde z.B. in Gewebe von Brust- Lungen- und Colon- Tumoren beschrieben. Da Eg5 eine für die Mitose spezifische Funktion einnimmt, sind hauptsächlich sich schnell teilende Zellen und nicht vollständig ausdifferenzierte Zellen von einer Eg5 Inhibierung betroffen. Darüber hinaus regelt Eg5 ausschließlich die Bewegung mitotischer Mikrotubuli (Spindelapparat) und nicht die des Cytoskeletts. Dies ist entscheidend für das Nebenwirkungsprofil der erfindungsgemäßen Verbindungen, da z.B. Neuropathien, wie sie bei Taxol beobachtet werden, nicht oder nur abgeschwächt auftreten. Daher ist die Inhibierung von Eg5 durch die erfindungsgemäßen Verbindungen ein relevantes Therapiekonzept für die Behandlung von malignen Tumoren.

Generell können alle soliden und nicht soliden Tumore mit den Verbindungen der Formel I behandelt werden, wie z.B. die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkarzinom, darunter Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom. Zu weiteren Beispielen zählen Prostata-, Bauchspeicheldrüsen- und Brustkarzinom.

Es wurde überraschend gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine spezifische Inhibierung der mitotischen Motor-Proteine, insbesondere Eg5 bewirken. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bevorzugt eine vorteilhafte biologische Aktivität, die in den zum Beispiel hierin beschriebenen Assays leicht nachweisbar ist. In derartigen Assays zeigen und bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt einen inhibierenden Effekt, der gewöhnlich durch IC_{50} -Werte in einem geeigneten Bereich, bevorzugt im mikromolaren Bereich und bevorzugter im nanomolaren Bereich dokumentiert wird.

Wie hierin besprochen, sind Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindung für verschiedene Erkrankungen relevant. Dementsprechend sind die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich bei der Prophylaxe und/oder

Behandlung von Erkrankungen, die durch eine Inhibierung eines oder mehreren mitotischer Motor-Proteine, insbesondere Eg5, beeinflusst werden.

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten

10 Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in

15 einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine vorteilhafte Wirkung aufweisen.

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.

20 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 Wirkstoffen zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen

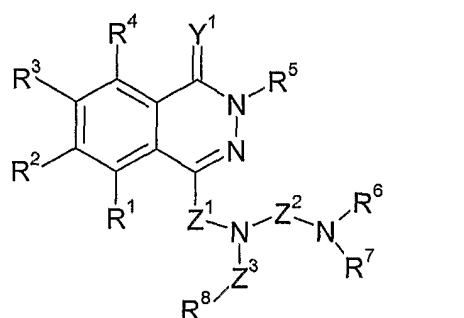
25 ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.

30

- 4 -

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.

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander H, A, Ar, Het, OR^a , SR^a , OAr , SAr , $N(R^a)_2$, $N R^aAr$, Hal, NO_2 , CN, $(CH_2)_mCOOR^a$, $(CH_2)_mCOOAr$, $(CH_2)_mCON(R^a)_2$, $(CH_2)_mCONHAr$, COR^a , $COAr$, $S(O)_mA$, $S(O)_mAr$, $NHCOA$, $NHCOAr$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar$ oder $SO_2N(R^a)_2$,

R^a H, A, Ar, Het, Aralkyl oder Hetero-Aralkyl,

R^5 , R^8 unabhängig voneinander H, A, Ar, Het, Aralkyl oder Hetero-Aralkyl, und

R^6 , R^7 unabhängig voneinander H oder A bedeuten, oder zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder

- 5 -

ungesättigten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der optional 1, 2 oder 3 weitere Heteroatome, ausgewählt unter N, S und O, enthalten kann,

5 Y^1 O, S oder NR^1 ,

Z^1, Z^2, Z^3 unabhängig voneinander $(CR^9R^{10})_n$ oder $(CR^9R^{10})_p-(C=Y^2)-$
 $(CR^{11}R^{12})_q$,

10 A Alkyl oder Cycloalkyl,

Ar Aryl oder Heteroaryl,

15 Het Heteroaryl oder Heterocyclyl,

Hal F, Cl, Br oder I,

Y^2 O, S oder NR^2 ,

20 $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ unabhängig voneinander H, A, OA, Ar, Het, Aralkyl oder
Hetero-Aralkyl,

m 0, 1, 2 oder 3

25 n 1, 2, 3 oder 4, und

p, q unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

30

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

- 5 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Enantiomere, die Racemate, die Diastereomere sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvaten der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft
10 ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

- Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen oder Prodrug-Derivate. Geeignete Prodrug-Verbindungen oder
15 Prodrug-Derivate sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind dem Fachmann bekannt.

- Unter Prodrug-Verbindungen oder Prodrug-Derivaten versteht man vorzugsweise mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden
20 abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden. Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

- 25 Ähnliche Verbindungen sind z.B. in Tetrahedron Lett. **1988**, 29, 5855-5858, Tetrahedron Lett. **2003**, 44, 217-219, J. Org. Chem. **1997**, 62, 4880-4882, J. Org. Chem. **1999**, 64, 6462-6467, Chem. Lett. **1995**, 423-424, J. Org. Chem. **2000**, 65, 5009-5013, Chem. Lett. **2003**, 32, 222-223, US2003149069A1
30 beschrieben, sind aber nicht im Zusammenhang mit Krebsbehandlungen genannt und/oder enthalten nicht die erfindungswesentlichen Merkmale.

Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird. Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die in einem Menschen oder einem anderen Säuger mindestens eine der folgenden Wirkungen hervorruft (im Vergleich zu einem Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat):

Verbesserung der 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 oder zu verstärken.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeutet der Begriff "hierin" vorzugsweise "in der Beschreibung und/oder den Ansprüchen" und insbesondere "vorstehend und/oder nachstehend in der Beschreibung und/oder den Ansprüchen". So hat beispielsweise der Ausdruck "wie hierin beschrieben" vorzugsweise die Bedeutung "wie in der Beschreibung und/oder den Ansprüchen beschrieben" und insbesondere die Bedeutung "wie vorstehend und/oder nachstehend in der Beschreibung und/oder den Ansprüchen beschrieben".

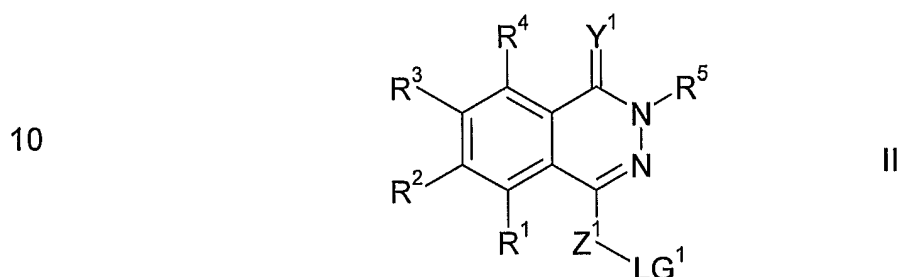
Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer, beispielsweise Gemische zweier Diastereomerer im Verhältnis von etwa 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder etwa 1:1000. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

- 8 -

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

5 man

a) eine Verbindung der Formel II



15 worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 und Z^1 die hierin angegebenen Bedeutungen haben, und LG^1 für eine Abgangsgruppe steht,

mit einer Verbindung der Formel III umsetzt,



worin

25 R^6 , R^7 und Z^2 die hierin angegebenen Bedeutungen aufweist,

L^1 für H oder ein Metallatom steht,

R^b entweder für L^2 oder für Z^3-R^8 steht, worin

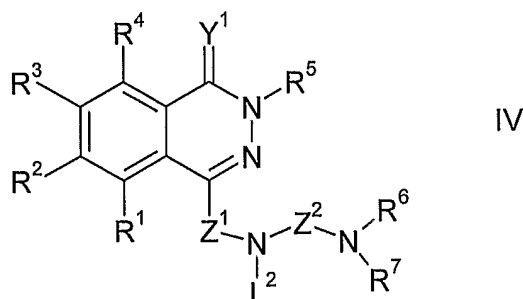
L^2 für H oder ein Metallatom steht und

30 Z^3 und R^8 die hierin angegebene Bedeutung aufweist,

- 9 -

und, wenn R^b für L^2 steht, das gemäß Reaktionsschritt a) erhaltene Produkt der Formel

5



10

b) mit einer Verbindung der Formel V umsetzt



15

worin

Z^3 und R^8 die hierin angegebene Bedeutung aufweisen, und

LG^2 für eine Abgangsgruppe steht,

20

und optional

c) die erhaltene Verbindung der Formel I isoliert und/oder mit einer Säure oder einer Base behandelt, um sie in eines ihrer Salze zu überführen.

25

Für das vorstehende Verfahren geeignete Abgangsgruppen LG^1 und LG^2 sind dem Fachmann bekannt, beispielsweise aus Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart.

30

- 10 -

- Bevorzugt steht LG^1 für eine Abgangsgruppe, ausgewählt unter Hal, insbesondere Cl, Br oder I, und OSO_2R^e , worin R^e vorzugsweise ausgewählt ist unter
- 5 A, insbesondere Alkyl, wie Methyl und Trifluormethyl, und
Ar, insbesondere Phenyl oder substituiertes Phenyl.

Besonders bevorzugt steht LG^1 für OSO_2CH_3 .

- Bevorzugt steht LG^2 für eine Abgangsgruppe, ausgewählt unter Hal, insbesondere Cl, Br oder I, und OSO_2R^e , worin R^e vorzugsweise ausgewählt ist unter
- 10 A, insbesondere Alkyl, wie Methyl und Trifluormethyl, und
Ar, insbesondere Phenyl oder substituiertes Phenyl.

- 15 Besonders bevorzugt steht LG^2 für Hal, besonders bevorzugt Cl, Br oder I, und insbesondere für Cl.

- L^1 und L^2 stehen unabhängig voneinander bevorzugt für H oder ein Metallatom, beispielsweise für ein Alkalimetall-Atom, wie Na oder K, und
- 20 besonders bevorzugt für H.

- Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere Rest(e), beispielsweise einen oder mehrere Reste ausgewählt unter R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 in einen oder mehrere andere Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 umwandelt (d. h. beispielsweise einen Rest R^1 in einen anderen Rest R^1 umwandelt oder einen Rest R^5 in einen anderen Rest R^5 umwandelt), z.B. indem man Nitrogruppen, beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol, zu Aminogruppen reduziert und/oder
- 25
- 30 eine Estergruppe in eine Carboxygruppe umwandelt und/oder

eine Aminogruppe durch reduktive Aminierung in ein alkyliertes Amin umwandelt und/oder Carboxygruppen durch Umsetzung mit Alkoholen verestert.

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

10 Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und /oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach üblichen Methoden in Freiheit gesetzt werden. Dies kann z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° erfolgen.

15 Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorzugsweise unter Reaktionsbedingungen durchgeführt, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind oder sich für den Fachmann aus analogen Reaktionen in einfacher Weise ableiten lassen. Dabei kann man auch von an
20 sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren sind entweder käuflich oder können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,
25 Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für diese Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

30 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den erfindungsgemäßen Verbindungen umsetzt.

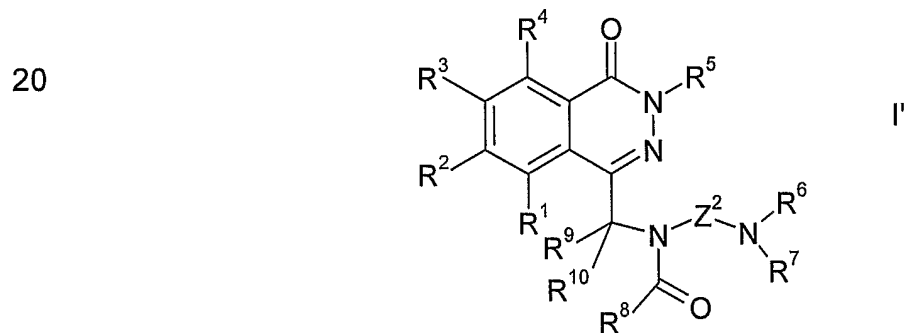
- 12 -

Vorzugsweise werden die nach dem hierin beschriebenen Verfahren
gegebenenfalls erhaltenen Gemische von Diastereomeren und
Enantiomeren der Verbindungen der Formel I durch Chromatographie oder
5 Kristallisation aufgetrennt.

Gegebenenfalls werden die nach dem hierin beschriebenen Verfahren
erhaltenen Basen und Säuren der Formel I in ihre Salze umgewandelt.

10 Vor- und nachstehend haben die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 ,
 R^{10} , R^{11} , R^{12} , Y^1 , Y^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , A, Het, Ar, m, n, p und q die bei der Formel I
angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes
angegeben ist. Bei mehrfachem Auftreten einzelner Reste innerhalb einer
Verbindung nehmen die Reste unabhängig voneinander die angegebenen
15 Bedeutungen an.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind Verbindungen der Formel I',



25

worin

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} und Z^2 wie hierin definiert sind,

30

R^9 , R^{10} unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, A, OA, Ar, Het, Aralkyl und Hetero-Aralkyl, besonders bevorzugt unter H, A, Ar und Aralkyl und insbesondere unter H und A,

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

Alkyl ist im Sinne der Erfindung vorzugsweise unverzweigt (linear) oder
10 verzweigt, hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome und kann substituiert sein. Substituiertes Alkyl ist vorzugsweise ein Alkyl-Rest wie in diesem Abschnitt beschrieben, der 1-7, bevorzugt 1-5 und besonders bevorzugt 1-3 Substituenten aufweist, die vorzugsweise ausgewählt sind unter Hal, insbesondere Cl und F, OH, OAlkyl, NH_2 und $N(Alkyl)_2$, worin Alkyl wie
15 vorstehend beschrieben ist und bevorzugt wie vorstehend beschriebenes unsubstituiertes Alkyl ist. Substituiertes Alkyl bedeutet besonders bevorzugt einen wie vorstehend beschriebenen Alkylrest, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sind, z. B. einen perchlorierten oder perfluorierten Alkylrest. Solche Fluor- und/oder Chlor-substituierten Alkylreste weisen
20 vorzugsweise 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atome auf. Bevorzugt als Fluor- und/oder Chlor-substituierte Alkylreste sind perfluorierte Alkylreste, insbesondere Trifluormethylreste. Besonders bevorzugt bedeutet unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-,
25 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 besonders bevorzugt Trifluormethyl. Ganz besonders bevorzugt bedeutet Alkyl einen Alkylrest mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
30 der wie vorstehend beschrieben chloriert und/oder fluoriert sein kann, und ist insbesondere ausgewählt unter Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl,

Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl und 1,1,1-Trifluorethyl.

5 Cycloalkyl ist im Sinne der Erfindung vorzugsweise ausgewählt unter substituiertem oder unsubstituiertem Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Substituiertes Cycloalkyl ist vorzugsweise ein Cycloalkyl-Rest wie vorstehend beschrieben, der 1-7, bevorzugt 1-5 und besonders bevorzugt 1-3 Substituenten aufweist, die vorzugsweise
10 ausgewählt sind unter Hal, insbesondere Cl und F, OH, OAlkyl, NH₂ und N(Alkyl)₂, worin Alkyl wie vorstehend beschrieben ist und bevorzugt wie vorstehend beschriebenes unsubstituiertes Alkyl ist.

Im Rahmen dieser Erfindung ist Alkylen vorzugsweise ein unverzweigter oder verzweigter divalenter Kohlenwasserstoffrest mit 1-10 C-Atomen, bevorzugt
15 1-4 C-Atomen, der gegebenenfalls 1-7, bevorzugt 1-5 und besonders bevorzugt 1-3 Substituenten aufweisen kann, die vorzugsweise ausgewählt sind unter Hal, insbesondere Cl und F, OH, OAlkyl, NH₂ und N(Alkyl)₂, worin Alkyl wie vorstehend beschrieben ist und bevorzugt wie vorstehend
20 beschriebenes unsubstituiertes Alkyl ist. Vorzugsweise steht unsubstituiertes Alkylen für Methylen, Ethylen, n-Propylen, Isopropylen oder n-Butylen und insbesondere für Methylen oder Ethylen.

Aryl ist im Sinne der Erfindung vorzugsweise ein substituiertes oder unsubstituiertes Benzolring, z.B. ein Phenylrest, oder ein System aus
25 Benzolringen, wie zum Beispiel Anthracen-, Phenanthren- oder Naphthalen-Ringsysteme bzw. -Reste. Substituiertes Aryl ist vorzugsweise ein Aryl-Rest wie vorstehend beschrieben, der 1-7, bevorzugt 1-5 und besonders bevorzugt 1-3 Substituenten aufweist, die vorzugsweise ausgewählt sind unter Hal, A, OH, OA, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA,
30 NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂A, -CH₂-COOH oder -OCH₂-COOH und insbesondere unter Hal, insbesondere Cl und F, OH,

OAlkyl, NH₂ und N(Alkyl)₂, worin Alkyl wie vorstehend beschrieben ist und bevorzugt wie vorstehend beschriebenes unsubstituiertes Alkyl ist.

- Aryl bedeutet daher besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂A, -CH₂-COOH oder -OCH₂-COOH substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.
- Aryl bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Heteroaryl ist im Sinne der Erfindung vorzugsweise ein substituierter oder unsubstituierter monocyclischer 5- bis 7-gliedriger aromatischer Ring oder Cyclus, oder ein unsubstituiertes oder substituiertes anelliertes Ringsystem umfassend zwei oder drei solche monocyclische 5- bis 7-gliedrige Ringe, wobei der Ring oder die Ringe ein oder mehrere Heteroatome, vorzugsweise ausgewählt unter N, S und O, enthalten. Bevorzugt enthält ein Heteroaryl-Rest 1 bis 4 Heteroatome wie vorstehend beschrieben und insbesondere 1 bis 4 Stickstoff-Atome. Beispiele für Heteroaryl-Reste sind Furanyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, oxo-Pyridyl, Thiadiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyridazyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Chinoliny, Isochinoliny, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indolyl, Indazolyl, und substituierte Derivate davon, vorzugsweise ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂A, -CH₂-COOH oder -OCH₂-COOH substituierte Derivate davon.

Heteroaryl bedeutet vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NO₂, NHA, NA₂, OA, COOA oder CN substituierten aromatischen Heterocyclus mit einem oder mehreren N-, O- und/oder S-Atomen.

Heteroaryl bedeutet besonders bevorzugt einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit einem N, S oder O-Atom, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NHA, NA₂, NO₂, COOA oder Benzyl substituiert sein kann.

Ungeachtet weiterer Substitutionen, bedeutet unsubstituiertes Heteroaryl z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isythiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4-

oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Aralkyl ist im Sinne der Erfindung vorzugsweise ein Aryl-Rest wie obenstehend definiert, verbunden mit einem Alkyl-Rest wie obenstehend definiert. Aralkyl kann substituiert oder vorzugsweise unsubstituiert sein. Beispiele für bevorzugte unsubstituierte Arylalkyl-Reste sind Benzyl, Phenethyl, Phenylpropyl und Phenylbutyl und insbesondere Benzyl und Phenethyl. Substituiertes Arylalkyl ist vorzugsweise ein Arylalkyl-Rest wie vorstehend beschrieben, der 1-7, bevorzugt 1-5 und besonders bevorzugt 1-3 Substituenten aufweist, die vorzugsweise ausgewählt sind unter Hal, A, OH, OA, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂A, -CH₂-COOH oder -OCH₂-COOH und besonders bevorzugt unter Hal, insbesondere Cl und F, OH, OAlkyl, NH₂ und N(Alkyl)₂, worin Alkyl wie vorstehend beschrieben ist und bevorzugt wie vorstehend beschriebenes unsubstituiertes Alkyl ist.

Hetero-Aralkyl ist im Sinne der Erfindung vorzugsweise Aralkyl wie obenstehend definiert, bei dem ein oder mehrere C-Atome, vorzugsweise 1 bis 4 C-Atome, durch Hetero-Atome, vorzugsweise ausgewählt unter N, S und O und insbesondere unter N und S, substituiert sind. Besonders

bevorzugt ist Hetero-Aralkyl ein Heteroaryl-Rest wie obenstehend definiert, verbunden mit einem Alkylen-Rest wie obenstehend definiert. Hetero-Aralkyl kann substituiert oder vorzugsweise unsubstituiert sein. Beispiele für bevorzugte unsubstituierte Hetero-Arylalkyl-Reste sind Pyridyl-2-yl-methyl, yridyl-3-yl-methyl, Pyridyl-4-yl-methyl, Pyridyl-2-yl-ethyl, Pyridyl-3-yl-ethyl und Pyridyl-4-yl-ethyl.

Heterocyclyl ist im Sinne der Erfindung vorzugsweise ein ungesättigter oder bevorzugt gesättigter cyclischer Rest, der vorzugsweise 1 bis 6 C-Atome und 1 bis 4 Heteroatome, vorzugsweise ausgewählt unter N, S und O, aufweist. Bevorzugt ist Heterocyclyl ein wie vorstehend beschriebener 5-, 6- oder 7-gliedriger Cyclus, der unsubstituiert oder durch 1 bis 5 und insbesondere 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, wobei die Substituenten vorzugsweise unter Hal, A, OH, OA, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂A, -CH₂-COOH, -OCH₂-COOH, =O, =S und =N-R^a und insbesondere unter Hal, insbesondere Cl und F, OH, OAlkyl, NH₂, N(Alkyl)₂, =O und =S ausgewählt sind. Besonders bevorzugt ist Heterocyclyl ausgewählt unter 1-Piperidyl, 4-Piperidyl, 1-Methyl-piperidin-4-yl, 1-Piperazyl, 1-(4-Methyl)-piperazyl, 4-Methylpiperazin-1-yl amin, 1-(4-(2-Hydroxyethyl))-piperazyl, 4-Morpholinyl, 1-Pyrrolidinyl, 2-Pyrrolidinyl, 3-Pyrrolidinyl, 1-Pyrazolidinyl 1-(2-methyl)-pyrazolidinyl, 1-Imidazolidinyl oder 1-(3-Methyl)-imidazolidinyl, Thiophen-2-yl, Thiophen-3-yl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl und 5-Thiazolyl, wobei unter den vorstehend genannten Resten die gesättigten Reste besonders bevorzugt sind. Ebenfalls besonders bevorzugt sind die vorstehend genannten Reste, insbesondere die vorstehend genannten gesättigten Reste, welche 1, 2 oder 3, vorzugsweise einen oder zwei Substituenten, ausgewählt unter A, =O, =S, =N-R^a und Hal, aufweisen. Ganz besonders bevorzugt ist Heterocyclyl gesättigter Rest wie vorstehend definiert, der entweder unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A oder =O substituiert ist.

A bedeutet Alkyl, vorzugsweise wie vorstehend beschrieben, und ist besonders bevorzugt 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.

10

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. A bedeutet auch Cycloalkyl. Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, insbesondere aber Cyclopentyl.

15

Ar steht vorzugsweise für Aryl-Reste und Heteroaryl-Reste wie hierin beschrieben, und insbesondere für Aryl-Reste wie hierin beschrieben.

20

Het steht vorzugsweise für Heteroaryl-Reste und Heterocyclyl-Reste wie hierin beschrieben, und insbesondere für Heterocyclyl-Reste wie hierin beschrieben.

Vorzugsweise sind R^1 , R^2 , R^3 und R^4 in jedem Fall unabhängig voneinander ausgewählt unter H, A, CF_3 , OCF_3 , OR^a , SA, $S(O)_2A$, $S(O)A$, CH_2CN , $COOA$, $CONHA$, Hal, SCF, CN und Het, bevorzugt auch unter H, Cl, Br, F, t-Butyl, - $CH(CH_3)CH_2CH_3$, Isopropyl, Ethyl und Methyl. Besonders bevorzugt sind R^1 , R^2 , R^3 und R^4 in jedem Fall unabhängig voneinander ausgewählt unter H, t-Butyl, Isopropyl, Ethyl, CF_3 , Methyl, Br, Cl, F, SCF_3 , $CH(CH_3)CH_2CH_3$, n-Propyl, OCH_3 , SCH_3 , n-Butyl, CH_2CN und Het. Insbesondere sind R^1 , R^2 , R^3

30

- 20 -

und R^4 in jedem Fall unabhängig voneinander ausgewählt unter H, Cl, Br, F, t-Butyl, Isopropyl, Ethyl oder CF_3 .

5 Vorzugsweise ist wenigstens einer der Reste R^1 , R^2 , R^3 und R^4 von H verschieden. Besonders bevorzugt sind einer, zwei oder drei der Reste R^1 , R^2 , R^3 und R^4 von H verschieden.

10 Daher ist bevorzugt wenigstens einer der Reste R^1 , R^2 , R^3 und R^4 , besonders bevorzugt einer, zwei oder drei der Reste R^1 , R^2 , R^3 und R^4 , in jedem Fall unabhängig voneinander ausgewählt unter A, Ar, Het, OR^a , SR^a , OAr , SAr , $N(R^a)_2$, $N R^aAr$, Hal, NO_2 , CN, $(CH_2)_mCOOR^a$, $(CH_2)_mCOOAr$, $(CH_2)_mCON(R^a)_2$, $(CH_2)_mCONHAr$, COR^a , $COAr$, $S(O)_mA$, $S(O)_mAr$, $NHCOA$, $NHCOAr$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar$ und $SO_2N(R^a)_2$.

15 Daher ist besonders bevorzugt wenigstens einer der Reste R^1 , R^2 , R^3 und R^4 besonders bevorzugt einer, zwei oder drei der Reste R^1 , R^2 , R^3 und R^4 , in jedem Fall unabhängig voneinander ausgewählt unter A, CF_3 , OCF_3 , OR^a , SA, $S(O)_2A$, $S(O)A$, CH_2CN , COOA, CONHA, Hal, SCF, CN und Het, bevorzugt auch unter H, Cl, Br, F, t-Butyl, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, Isopropyl, Ethyl
20 und Methyl, ganz besonders bevorzugt ausgewählt unter t-Butyl, Isopropyl, Ethyl, CF_3 , Methyl, Br, Cl, F, SCF_3 , $CH(CH_3)CH_2CH_3$, n-Propyl, OCH_3 , SCH_3 , n-Butyl, CH_2CN und Het, und insbesondere ausgewählt unter Cl, Br, F, t-Butyl, Isopropyl, Ethyl oder CF_3 .

25 Vorzugsweise steht R^1 und/oder R^4 für H.

Vorzugsweise steht R^2 und/oder R^3 für einen von H verschiedenen Rest, vorzugsweise ausgewählt unter den vorstehend genannten von H verschiedenen Resten.

30

Vorzugsweise steht R^2 und/oder R^3 für Hal, A oder OA, insbesondere Cl, Cyclopropyl oder OCH_3 .

In besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I weist einer der Reste R^2 und R^3 die Bedeutung H und der andere Rest die Bedeutung Cl auf.

5 R^a bedeutet vorzugsweise H, A, Ar, Het, Aralkyl oder Hetero-Aralkyl, besonders bevorzugt H, A, Ar, Het oder Aralkyl I, ganz besonders bevorzugt H, A, Ar oder Het und insbesondere H, A oder Ar. Wenn R^a für A, Ar, Het, Aralkyl oder Hetero-Aralkyl steht, können die genannten Reste auch substituirtes sein. Dann weist R^a in der Regel 1 bis 5 und vorzugsweise 1
10 bis 3 Substituenten auf, vorzugsweise ausgewählt unter Hal, A, OH, OA, NH_2 , NO_2 , CN, COOH, COOA, $CONH_2$, $NHCOA$, $NHCONH_2$, $NHSO_2A$, CHO, COA, SO_2NH_2 , SO_2A , $-CH_2-COOH$ oder $-OCH_2-COOH$ und insbesondere unter Hal, insbesondere Cl und F, OH, OAlkyl, NH_2 und $N(Alkyl)_2$, worin Alkyl wie vorstehend beschrieben ist und bevorzugt wie vorstehend beschriebenes
15 unsubstituiertes Alkyl ist.

R^5 bedeutet vorzugsweise H, A, Ar, Het, Aralkyl oder Hetero-Aralkyl, besonders bevorzugt A, Ar, Het, Aralkyl oder Hetero-Aralkyl, ganz besonders bevorzugt A, Ar, Aralkyl oder Hetero-Aralkyl und insbesondere Aralkyl oder
20 Hetero-Aralkyl. Insbesondere bedeutet R^5 Benzyl, Phenethyl, oder Phenylpropyl, oder substituierte Derivate davon. Wenn R^5 für substituirtes Benzyl, Phenethyl, oder Phenylpropyl steht, weist es 1 bis 5 und vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten auf, vorzugsweise ausgewählt unter Hal, A, OH, OA, NH_2 , NO_2 , CN, COOH, COOA, $CONH_2$, $NHCOA$, $NHCONH_2$,
25 $NHSO_2A$, CHO, COA, SO_2NH_2 , SO_2A , $-CH_2-COOH$ oder $-OCH_2-COOH$ und insbesondere unter Hal, insbesondere Cl und F, OH, OAlkyl, NH_2 und $N(Alkyl)_2$, worin Alkyl wie vorstehend beschrieben ist und bevorzugt wie vorstehend beschriebenes unsubstituiertes Alkyl ist.

30 R^8 bedeutet vorzugsweise H, A, Ar, Het, Aralkyl oder Hetero-Aralkyl, besonders bevorzugt A, Ar, Het, Aralkyl oder Hetero-Aralkyl, ganz besonders bevorzugt A, Ar, Aralkyl oder Hetero-Aralkyl und insbesondere A oder Ar.

- 22 -

Wenn R^8 für Ar steht, ist Ar vorzugsweise unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl. Wenn R^8 für substituiertes Phenyl steht, weist es 1 bis 5 und vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten auf, vorzugsweise ausgewählt unter Hal, A, OH, OA, NH_2 , NO_2 , CN, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂,
5 NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂A, -CH₂-COOH oder -OCH₂-COOH und insbesondere unter Hal, insbesondere Cl und F, OH, OAlkyl, NH_2 und N(Alkyl)₂, worin Alkyl wie vorstehend beschrieben ist und bevorzugt wie vorstehend beschriebenes unsubstituiertes Alkyl ist.

10 R^6 bedeutet vorzugsweise H oder A besonders bevorzugt A. Wenn R^6 für A, steht, ist A bevorzugt substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen.

15 R^7 bedeutet vorzugsweise H oder A besonders bevorzugt A. Wenn R^7 für A, steht, ist A bevorzugt substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen.

Alternativ stehen R^6 und R^7 zusammen mit dem N-Atom, an dass sie gebunden sind, für einen gesättigten oder ungesättigten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus, bevorzugt einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der optional 1, 2 oder 3 weitere Heteroatome, bevorzugt 1 oder 2 weitere Heteroatome enthalten kann, die vorzugsweise unter N, S und O und insbesondere unter N und O ausgewählt sind. In dieser Ausführungsform steht NR^6R^7 vorzugsweise für 1-Piperidyl, 1-Piperazyl, 1-(4-Methyl)-piperazyl, 4-Methylpiperazin-1-ylamin, 4-
20 Morpholiny, 1-Pyrrolidiny, 1-Pyrazolidiny 1-(2-Methyl)-pyrazolidiny, 1-Imidazolidiny oder 1-(3-Methyl)-imidazolidiny, 4-Pyridyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Chinoliny, Isochinoliny, 2- oder 4-Pyridazyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidyl, 2- oder 3-Pyraziny.

30 Y^1 steht vorzugsweise für O oder S und insbesondere für O.

Y^2 steht vorzugsweise für O oder S und insbesondere für O.

- 23 -

Z^1 steht vorzugsweise für $(CR^9R^{10})_n$ oder $(CR^9R^{10})_p-(C=Y^2)-(CR^{11}R^{12})_q$, worin
 n vorzugsweise für 1, 2 oder 3, besonders bevorzugt 1 oder 2 insbesondere
 für 1 steht, worin p vorzugsweise für 0, 1 oder 2, besonders bevorzugt 0 oder
 1 und insbesondere für 0 steht, und worin q vorzugsweise für 0, 1 oder 2,
 5 besonders bevorzugt 0 oder 1 und insbesondere für 0 steht. In $(CR^9R^{10})_n$
 sind R^9 und R^{10} unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt unter H,
 A, OA, Ar, Het, Aralkyl und Hetero-Aralkyl, besonders bevorzugt unter H, A,
 Ar und Aralkyl und insbesondere unter H und A. In $(CR^9R^{10})_p-(C=Y^2)-$
 $(CR^{11}R^{12})_q$ sind R^9 , R^{10} , R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander vorzugsweise
 10 ausgewählt unter H, A, OA, Ar, Het, Aralkyl und Hetero-Aralkyl, besonders
 bevorzugt unter H, A, Ar und Aralkyl und insbesondere unter H und A.

In Z^1 ist $(CR^9R^{10})_n$ vorzugsweise ausgewählt unter CR^9R^{10} , CHA, CAA und
 CH_2 . In Z^1 ist $(CR^9R^{10})_p-(C=Y^2)-(CR^{11}R^{12})_q$ vorzugsweise ausgewählt unter
 15 $CR^9R^{10}-(C=Y^2)$, $(C=Y^2)-CR^{11}R^{12}$ und $C=Y^2$, und insbesondere unter $CR^9R^{10}-$
 $(C=O)$, $(C=O)-CR^{11}R^{12}$ und $C=O$.

Besonders bevorzugt ist Z^1 ausgewählt unter CR^9R^{10} , CHA, CAA und CH_2 .

20 Z^2 steht vorzugsweise für $(CR^9R^{10})_n$ oder $(CR^9R^{10})_p-(C=Y^2)-(CR^{11}R^{12})_q$, worin
 n vorzugsweise für 1, 2, 3 oder 4, besonders bevorzugt 1, 2 oder 3 und
 insbesondere für 2 oder 3 steht, worin p vorzugsweise für 0, 1 oder 2 und
 besonders bevorzugt für 0 oder 1 steht, und worin q vorzugsweise für 0, 1
 oder 2 und besonders bevorzugt für 0 oder 1 steht. In $(CR^9R^{10})_n$ sind R^9 und
 25 R^{10} unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt unter H, A, OA, Ar,
 Het, Aralkyl und Hetero-Aralkyl, besonders bevorzugt unter H, A, Ar und
 Aralkyl und insbesondere unter H und A. In $(CR^9R^{10})_p-(C=Y^2)-(CR^{11}R^{12})_q$ sind
 R^9 , R^{10} , R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt
 unter H, A, OA, Ar, Het, Aralkyl und Hetero-Aralkyl, besonders bevorzugt
 30 unter H, A, Ar und Aralkyl und insbesondere unter H und A.

- 24 -

- In Z^2 ist $(CR^9R^{10})_n$ vorzugsweise ausgewählt unter CR^9R^{10} , $(CR^9R^{10})_2$, $(CR^9R^{10})_3$ und $(CR^9R^{10})_4$, worin R^9 und R^{10} wie vorstehend/nachstehend definiert sind und bevorzugt in jedem Fall unabhängig voneinander unter H und A ausgewählt sind. In Z^2 ist $(CR^9R^{10})_n$ besonders bevorzugt ausgewählt unter CH_2 , $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$ und $(CH_2)_4$. In Z^2 ist $(CR^9R^{10})_p-(C=Y^2)-(CR^{11}R^{12})_q$ vorzugsweise ausgewählt unter $CR^9R^{10}-(C=Y^2)-CR^{11}R^{12}$, $CR^9R^{10}-(C=Y^2)$, $(C=Y^2)-CR^{11}R^{12}$ und $C=Y^2$, und insbesondere unter $CR^9R^{10}-(C=O)$, $(C=O)-CR^{11}R^{12}$ und $C=O$.
- 5
- 10 Besonders bevorzugt ist Z^2 ausgewählt unter CR^9R^{10} , $(CR^9R^{10})_2$, $(CR^9R^{10})_3$ und $(CR^9R^{10})_4$, worin R^9 und R^{10} wie vorstehend/nachstehend definiert sind und bevorzugt in jedem Fall unabhängig voneinander unter H und A ausgewählt sind, und insbesondere unter CH_2 , $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$ und $(CH_2)_4$.
- 15 Z^3 steht vorzugsweise für $(CR^9R^{10})_n$ oder $(CR^9R^{10})_p-(C=Y^2)-(CR^{11}R^{12})_q$, worin n vorzugsweise für 1, 2 oder 3, besonders bevorzugt 1 oder 2 insbesondere für 1 steht, worin p vorzugsweise für 0, 1 oder 2, besonders bevorzugt 0 oder 1 und insbesondere für 0 steht, und worin q vorzugsweise für 0, 1 oder 2, besonders bevorzugt 0 oder 1 und insbesondere für 0 steht. In $(CR^9R^{10})_n$
- 20 sind R^9 und R^{10} unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt unter H, A, OA, Ar, Het, Aralkyl und Hetero-Aralkyl, besonders bevorzugt unter H, A, Ar und Aralkyl und insbesondere unter H und A. In $(CR^9R^{10})_p-(C=Y^2)-(CR^{11}R^{12})_q$ sind R^9 , R^{10} , R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt unter H, A, OA, Ar, Het, Aralkyl und Hetero-Aralkyl, besonders
- 25 bevorzugt unter H, A, Ar und Aralkyl und insbesondere unter H und A.
- In Z^3 ist $(CR^9R^{10})_n$ vorzugsweise ausgewählt unter CR^9R^{10} , CHA, CAA und CH_2 . In Z^3 ist $(CR^9R^{10})_p-(C=Y^2)-(CR^{11}R^{12})_q$ vorzugsweise ausgewählt unter $CR^9R^{10}-(C=Y^2)$, $(C=Y^2)-CR^{11}R^{12}$ und $C=Y^2$, und insbesondere unter $CR^9R^{10}-(C=O)$, $(C=O)-CR^{11}R^{12}$ und $C=O$.
- 30

Besonders bevorzugt ist Z^3 ausgewählt unter $C=Y^2$, $C=O$ und $C=S$.

- 25 -

Besonders bevorzugt steht R^8-Z^3 für substituiertes oder bevorzugt unsubstituiertes Benzoyl. Wenn R^8-Z^3 für substituiertes Benzoyl steht, weist es 1 bis 5 und vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten auf, vorzugsweise ausgewählt unter Hal, A, OH, OA, NH_2 , NO_2 , CN, COOH, COOA, $CONH_2$, NHCOA, $NHCONH_2$, $NHSO_2A$, CHO, COA, SO_2NH_2 , SO_2A , $-CH_2-COOH$ oder $-OCH_2-COOH$ und besonders bevorzugt unter Hal, insbesondere Cl und F, OH, OAlkyl, NH_2 und $N(Alkyl)_2$, worin Alkyl wie vorstehend beschrieben ist und bevorzugt wie vorstehend beschriebenes unsubstituiertes Alkyl ist.

10

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

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

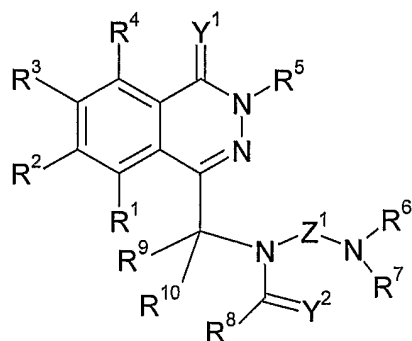
15

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

20

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die Verbindungen der Teilformeln IA bis IL:

25

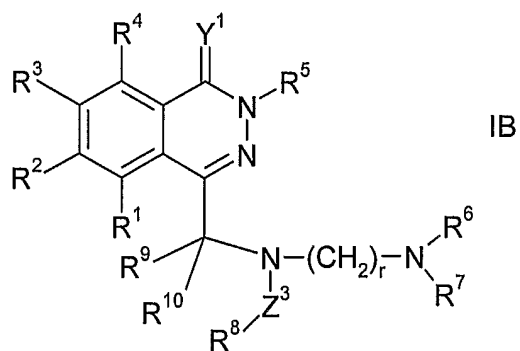


IA

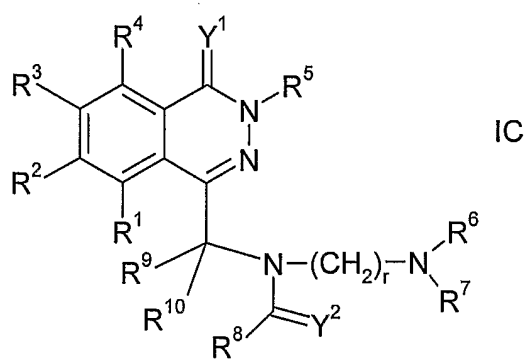
30

- 26 -

5

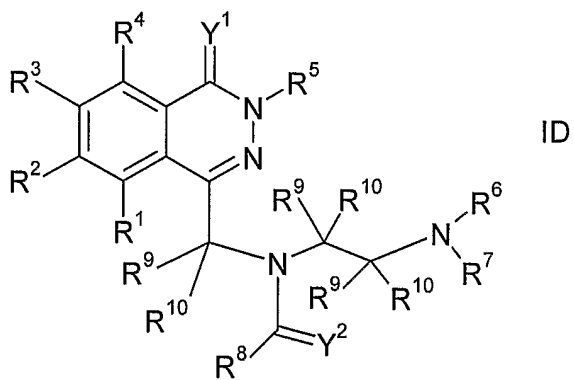


10



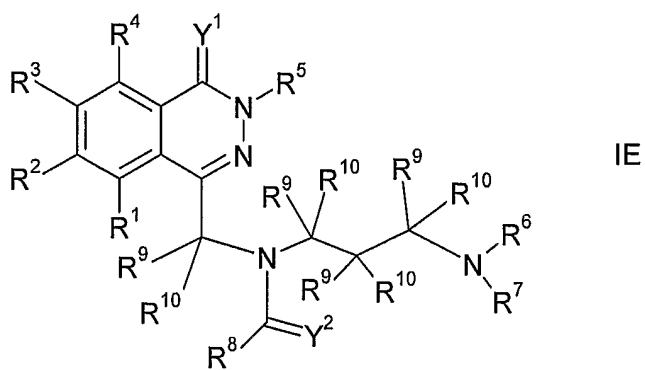
15

20



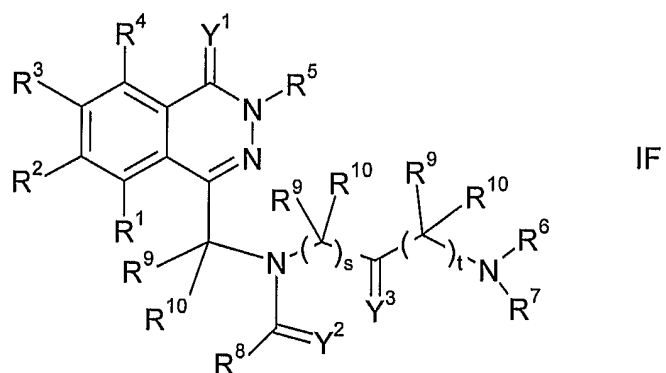
25

30

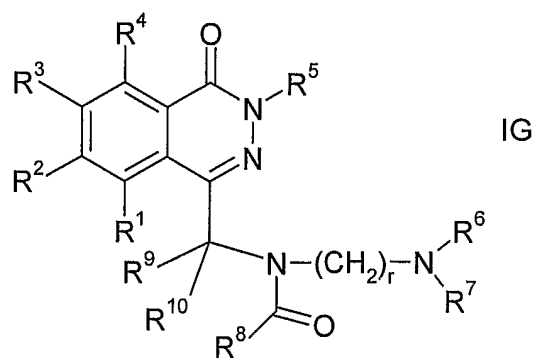


- 27 -

5

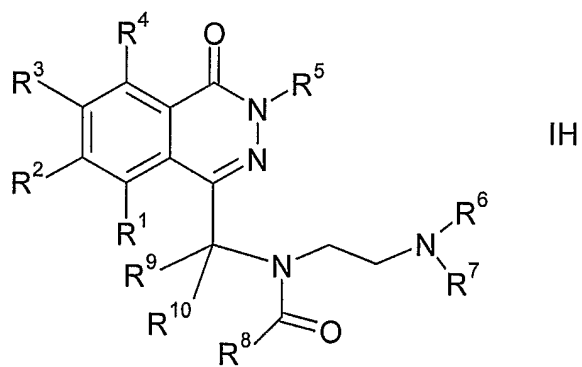


10



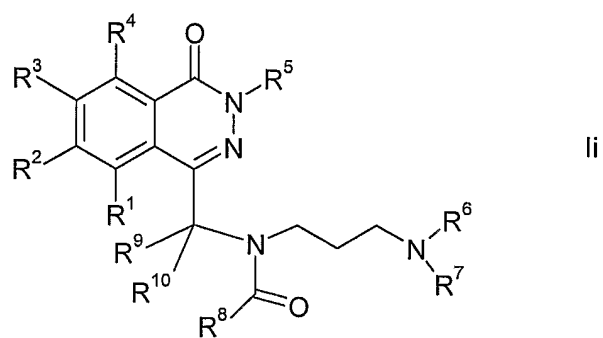
15

20



25

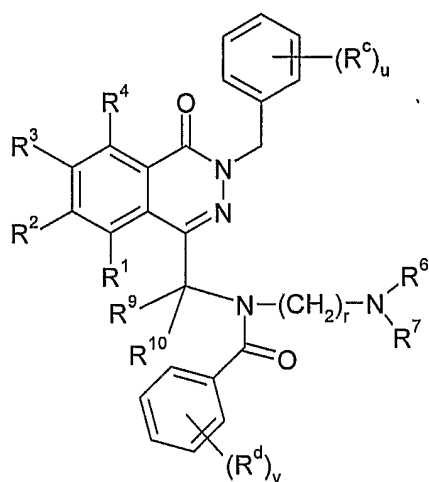
30



- 28 -

5

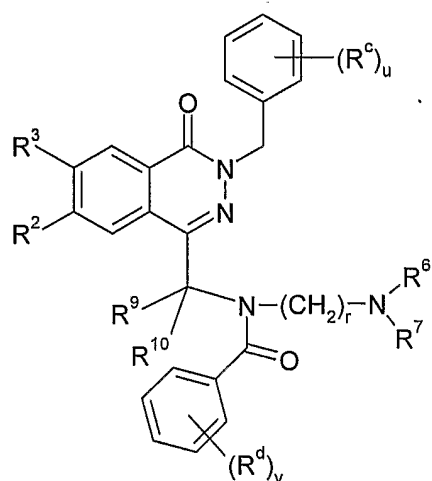
10



IJ

15

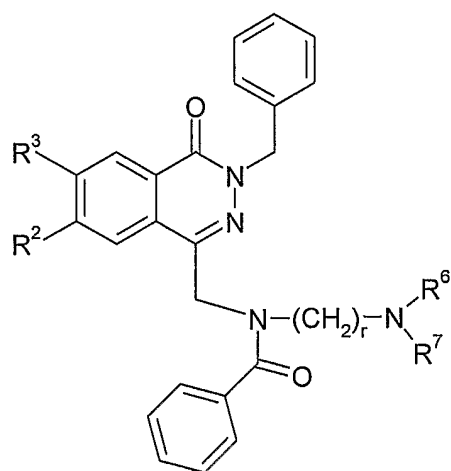
20



IK

25

30



IL

worin

- 29 -

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, Y^1, Y^2, Z^1$ und Z^3 die hierin angegebenen Bedeutungen aufweisen,

5 r für 1, 2, 3 oder 4, bevorzugt für 1, 2, oder 3 und insbesondere für 2 oder 3 steht,

s und t unabhängig voneinander für 0, 1 oder 2 und insbesondere für 0 oder 1 steht,

10 Y^3 für O, S oder NR^a und insbesondere für O oder S steht,

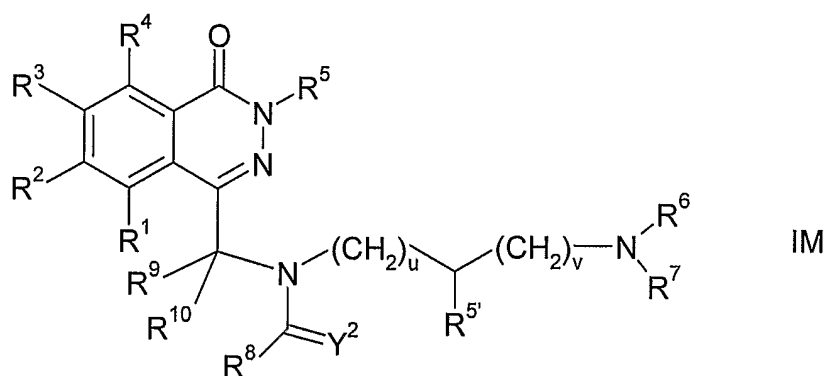
R^c und R^d unabhängig voneinander von den für R^1 bis R^4 angegebenen Bedeutungen ausgewählt sind, und

15 u und v unabhängig voneinander für 0, 1, 2 oder 3 und insbesondere für 0, 1 oder 2 steht.

Weitere besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die Verbindungen der Teilformeln IM bis IP:

20

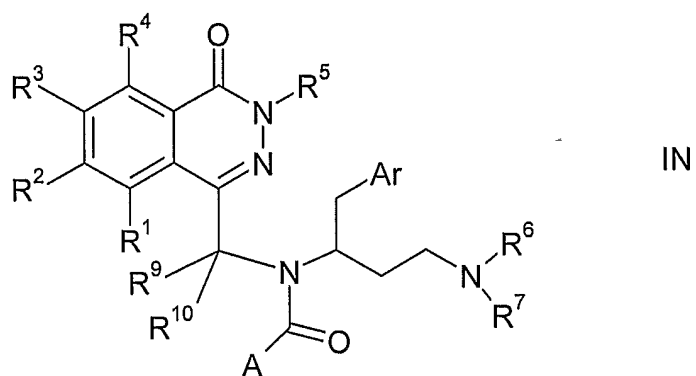
25



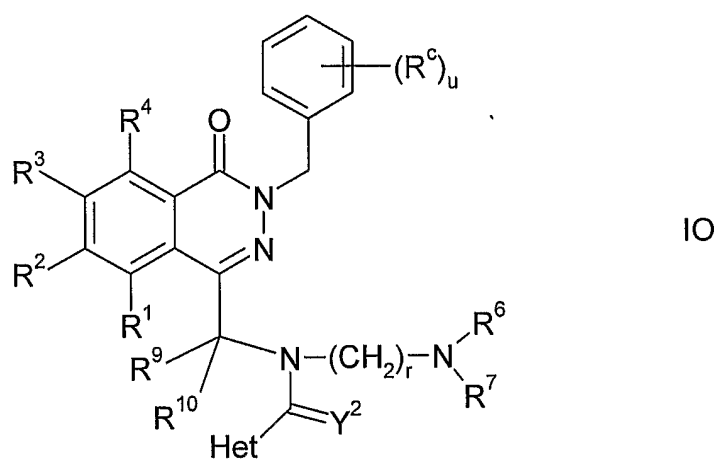
30

- 30 -

5

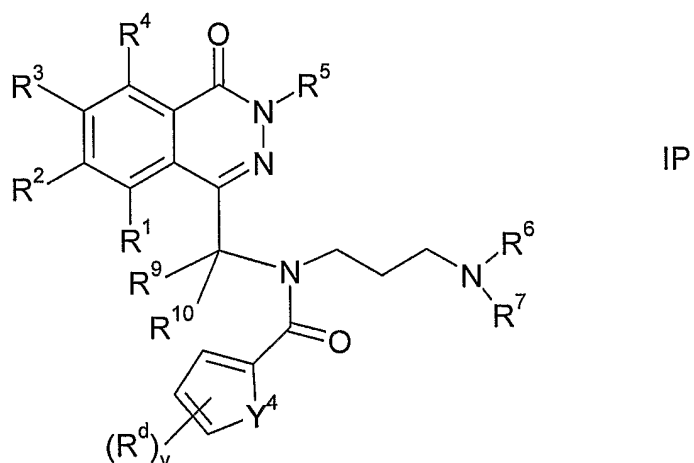


10



15

20



25

30

worin

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ und R^{10} die hierin angegebenen Bedeutungen aufweisen,

- r für 1, 2, 3 oder 4, bevorzugt für 1, 2, oder 3 und insbesondere für 2 oder 3 steht,
- 5 Y² für O, S oder NR^a und insbesondere für O oder S steht,
- Y⁴ für O, S oder NR^a und insbesondere für O oder S steht,
- A für Alkyl steht,
- 10 Ar für Aryl oder Heteroaryl, vorzugsweise Aryl und insbesondere für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht,
- Het für Heteroaryl steht,
- 15 R^c und R^d unabhängig voneinander von den für R¹ bis R⁴ angegebenen Bedeutungen ausgewählt sind, und
- u und v unabhängig voneinander für 0, 1, 2 oder 3 und insbesondere für 0, 1 oder 2 steht.
- 20
- Bevorzugt ist R^c ausgewählt unter A, CF₃, OCF₃, OR^a, SA, S(O)₂A, S(O)A, CH₂CN, COOA, CONHA, Hal, SCF, CN und Het, besonders bevorzugt auch unter H, Cl, Br, F, t-Butyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃, Isopropyl, Ethyl und Methyl,
- 25 ganz besonders bevorzugt ausgewählt unter t-Butyl, Isopropyl, Ethyl, CF₃, Methyl, Br, Cl, F, SCF₃, CH(CH₃)CH₂CH₃, n-Propyl, OCH₃, SCH₃, n-Butyl, CH₂CN und Het, und insbesondere ausgewählt unter Cl, Br, F, t-Butyl, Isopropyl, Ethyl oder CF₃.
- 30 Bevorzugt ist R^d ausgewählt unter A, CF₃, OCF₃, OR^a, SA, S(O)₂A, S(O)A, CH₂CN, COOA, CONHA, Hal, SCF, CN und Het, besonders bevorzugt auch unter H, Cl, Br, F, t-Butyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃, Isopropyl, Ethyl und Methyl,

ganz besonders bevorzugt ausgewählt unter t-Butyl, Isopropyl, Ethyl, CF₃, Methyl, Br, Cl, F, SCF₃, CH(CH₃)CH₂CH₃, n-Propyl, OCH₃, SCH₃, n-Butyl, CH₂CN und Het, und insbesondere ausgewählt unter Cl, Br, F, t-Butyl, Isopropyl, Ethyl oder CF₃.

5

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen, das heißt Verbindungen der Formel I sowie vorzugsweise der Formel I', IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, II, IJ, IK und/oder IL sowie vorzugsweise der Formel IM, IN und/oder IP, welche eine oder bevorzugt mehrere der nachfolgend

10

beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen in sich vereinen:

Eine bevorzugte Ausführungsform betrifft erfindungsgemäße Verbindungen, worin

15

R¹ A, CF₃, OCF₃, SA, SCN, CH₂CN, -OCOA, Hal, SCF₃, t-Butyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃, Isopropyl, Ethyl oder Methyl bedeutet.

20

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft erfindungsgemäße Verbindungen, worin R¹ und R⁴ unabhängig voneinander entweder H bedeuten oder ausgewählt sind unter A, CF₃, OCF₃, OR^a, SA, S(O)₂A, S(O)A, CH₂CN, COOA, CONHA, Hal, SCF, CN und Het.

25

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft erfindungsgemäße Verbindungen, worin R³ und R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H und Cl.

30

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft erfindungsgemäße Verbindungen, worin R⁵ ausgewählt ist unter Ar, Aralkyl und Hetero-Aralkyl, bevorzugt unter Aralkyl und Hetero-Aralkyl und insbesondere unter Benzyl und Phenethyl;

- 33 -

- R^6 , R^7 unabhängig voneinander ausgewählt ist unter H, A, Ar und Aralkyl, bevorzugt unter H und A und insbesondere unter H, Methyl und Ethyl; und
- 5 R^8 ausgewählt ist unter A, Ar und Het, bevorzugt unter Ar und Het und insbesondere unter Phenyl und Pyridyl.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft erfindungsgemäße Verbindungen, worin

- R^5 unsubstituiertes oder substituiertes Benzyl bedeutet, und
- 10 R^8 unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl bedeutet.

- Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft erfindungsgemäße Verbindungen, worin R^6 und R^7 , zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5-, 6- oder 7-gliedrigen
- 15 Heterocyclus bilden, der optional 1, 2 oder 3 weitere Heteroatome, ausgewählt unter N, S und O, enthalten kann, und der besonders bevorzugt ausgewählt ist unter 1-Piperidyl, 4-Piperidyl, 1-Methyl-piperidin-4-yl, 1-Piperazyl, 1-(4-Methyl)-piperazyl, 4-Methylpiperazin-1-yl amin, 1-(4-(2-Hydroxyethyl))-piperazyl, 4-Morpholinyl und 1-Pyrrolidinyl.

20

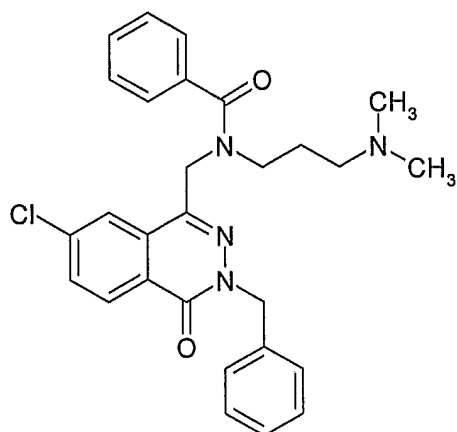
- Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat und/oder die eine oder mehrere der hierin beschriebenen bevorzugten
- 25 Ausführungsformen in sich vereinen.

- Besonders bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen ausgewählt unter den Verbindungen (1) bis (4):

30

- 34 -

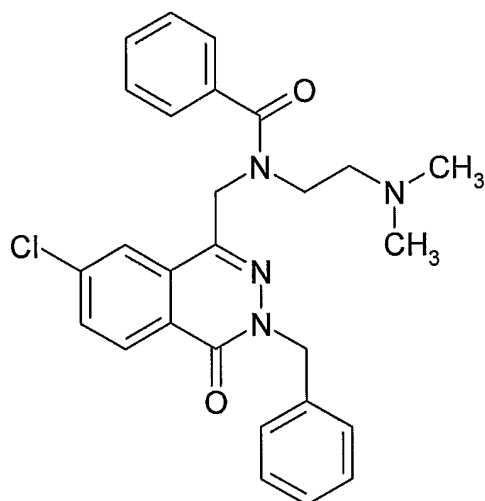
5



10

N-(3-Benzyl-7-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-ylmethyl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-benzamid;

15



20

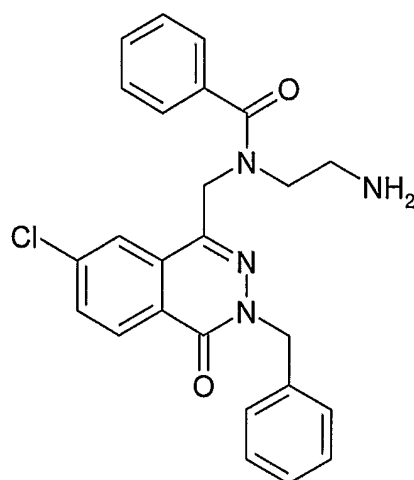
25

N-(3-Benzyl-7-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-ylmethyl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid;

30

- 35 -

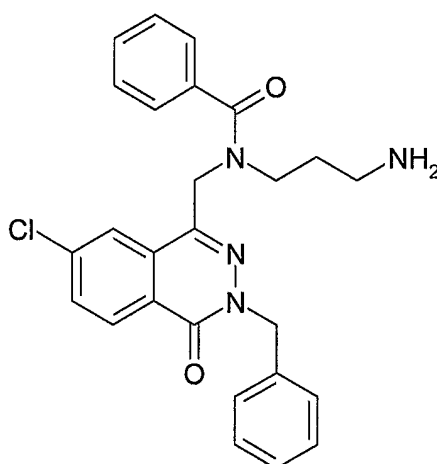
5



10

N-(2-Amino-ethyl)-N-(3-benzyl-7-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-ylmethyl)-benzamid;

15



20

N-(3-Amino-propyl)-N-(3-benzyl-7-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-ylmethyl)-benzamid;

25

und die pharmazeutische verträglichen Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere davon, einschließlich Mischungen der Formen in allen Verhältnissen, und bevorzugt die Salze und/oder Solvate davon, und insbesondere die physiologisch verträglichen Salze und/oder Solvate davon.

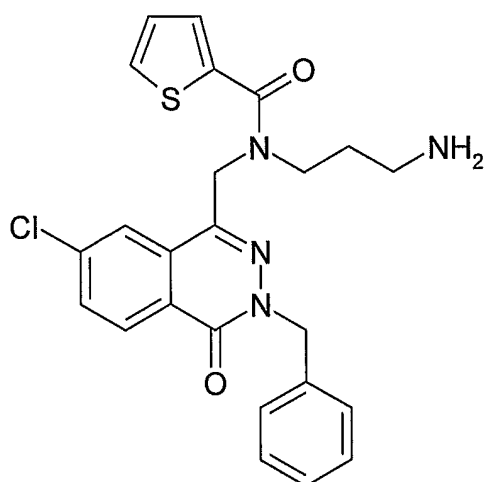
30

Weiterhin besonders bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen ausgewählt unter den Verbindungen (5) bis (6):

- 36 -

5

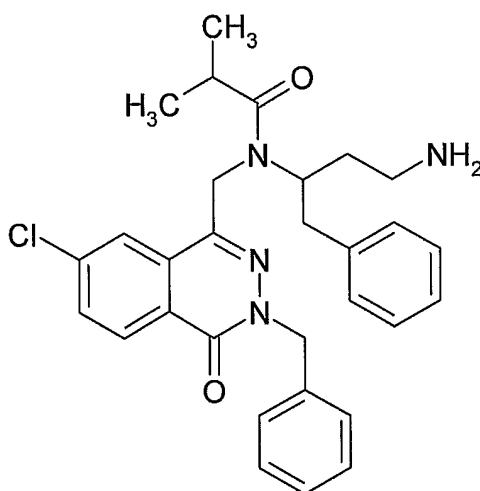
10



Thiophen-2-carbonsäure-(3-amino-propyl)-(3-benzyl-7-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-ylmethyl)-amid;

15

20



25

N-(3-Amino-1-benzyl-propyl)-N-(3-benzyl-7-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-ylmethyl)-isobutyramid;

30

und die pharmazeutische verträglichen Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere davon, einschließlich Mischungen der Formen in allen Verhältnissen, und bevorzugt die Salze und/oder Solvate davon, und insbesondere die physiologisch verträglichen Salze und/oder Solvate davon.

- Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, 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.
- Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.
- Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Acetonitril, bevorzugt in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Aminen, vorzugsweise tertiären Aminen, Hydroxiden, insbesondere Alkalimetall-Hydroxiden, wie KOH, oder NaOH oder insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-Carbonaten, wie Na₂CO₃ und K₂CO₃. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 180°, normalerweise zwischen 0° und 100°, besonders bevorzugt zwischen 15°C und 60°C, ganz besonders bevorzugt zwischen 15°C und 35°C, wie beispielsweise etwa 20 °C, etwa 25 °C oder etwa 45 Grad Celsius.
- 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; Nitrile wie Acetonitril; Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

5 Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und /oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach üblichen Methoden in Freiheit gesetzt werden. Dies kann z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° erfolgen.

10 Die Reduktion eines Esters zum Aldehyd oder zum Alkohol, oder die Reduktion eines Nitrils zum Aldehyd oder Amin erfolgt nach Methoden wie sie dem Fachmann bekannt sind und in Standardwerken der organischen Chemie beschrieben sind.

15 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.

20 Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch 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. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische

25 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

30 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,

- 40 -

Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-
5 D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methyamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige
10 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.
15 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,
20 zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, 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.

25 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
30 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.

- 5 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,
- 10 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
- 15 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
- 20 Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

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

- Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck
- 30 "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 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
5 gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens
10 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
15 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
20 Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs
25 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
30 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 intradermale) 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 Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, 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 Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

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

Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialien 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 nicht-toxischen 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.

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

Die 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.

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

5 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

10 Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyran, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

15 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

20 werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen,

25 Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff

30 entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme

mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

5 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.

10 An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

15 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
20 Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

25 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.

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

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 können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

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

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt 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 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 Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei

- diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungs-
5 gemäßigen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.
- 10 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 15 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- (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,
20 und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.
- Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate
25 Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer 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
30 in lyophilisierter Form vorliegt.

Bevorzugt aber nicht ausschliesslich werden die Arzneimittel der Tabelle 1 mit den Verbindungen der Formel I kombiniert. Eine Kombination der Formel I und Arzneimitteln der Tabelle 1 kann auch mit Verbindungen der Formel VI kombiniert werden.

5

10

15

20

25

30

Tabelle 1.		
Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid Busulfan Ifosfamid Melphalan Hexamethylmelamin Thiotepa Chlorambucil Dacarbazin Carmustin	Lomustin Procarbazin Altretamin Estramustinphosphat Mechlorethamin Streptozocin Temozolomid Semustin
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)
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) Ethinylycytidin (Taiho)
Topoisomerase-Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-

5		Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharma) Rebeccamycin-Analogen (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
10	Antitumor-Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxorubicin Mitoxantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoxantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
20	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)	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)
25			
30			

	Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
5	Aromatase-Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrozol Formestan
	Thymidylatsyn-thase-Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)
10	DNA-Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)
15	Farnesyltransferase-Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafernib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)
20	Pumpen-Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)
	Histonacetyltransferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)
25	Metalloproteinase-Inhibitoren Ribonucleosid-reduktase-Inhibitoren	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)
30	TNF-alpha-Agonisten/Antagonisten	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)

5	Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
	Retinsäurerezeptor-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
	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) I3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
10			
15			
20	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)
25			
30	Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin

5	Tyrosinkinase-Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (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)
15	Verschiedene Mittel	SR-27897 (CCK-A-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, Apton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Heparanase-Inhibitor, Progen) Tesmilifen (Histamin-Antagonist, YM BioSciences) Histamin (Histamin-H2-Rezeptor- Agonist, Maxim) Tiazofurin (IMPDH-Inhibitor, Ribapharm)	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, 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)
20			
25			
30			

5	Cilengitid (Integrin-Antagonist, Merck KGaA)	Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar)
	SR-31747 (IL-1-Antagonist, Sanofi-Synthelabo)	Rituximab (CD20-Antikörper, Genentech)
	CCI-779 (mTOR-Kinase-Inhibitor, Wyeth)	Gemtuzumab (CD33-Antikörper, Wyeth Ayerst)
	Exisulind (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	PG2 (Hämatopoese-Verstärker, Pharmagenesis)
	CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	Immunol™ (Triclosan-Oralspülung, Endo)
10	AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer)	Triacetyluridin (Uridin-Prodrug, Wellstat)
	WX-UK1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor, Wilex)	SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience)
	PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)
	Bortezomib (Proteasom-Inhibitor, Millennium)	PCK-3145 (Apoptose-Förderer, Procyon)
15	SRL-172 (T-Zell-Stimulans, SR Pharma)	Doranidazol (Apoptose-Förderer, Pola)
	TLK-286 (Glutathion-S-Transferase-Inhibitor, Telik)	CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo)
	PT-100 (Wachstumsfaktor-Agonist, Point Therapeutics)	trans-Retinsäure (Differentiator, NIH)
20	Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis)	MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA)
	Bryostatin-1 (PKC-Stimulans, GPC Biotech)	Apomin (Apoptose-Förderer, ILEX Oncology)
	CDA-II (Apoptose-Förderer, Everlife)	Urocidin (Apoptose-Förderer, Bioniche)
	SDX-101 (Apoptose-Förderer, Salmedix)	Ro-31-7453 (Apoptose-Förderer, La Roche)
25	Ceflatonin (Apoptose-Förderer, ChemGenex)	Brostallicin (Apoptose-Förderer, Pharmacia)

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I mit den mit bekannten Antikrebsmitteln kombiniert:

Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden:

30

Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, Zytotoxika, antiproliferative Mittel, Prenyl-Proteintransferasehemmer, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, HIV-Protease-

Hemmer, Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie weitere Angiogenesehemmer. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie. Die synergistischen Wirkungen der Hemmung des VEGF in Kombination mit Radiotherapie sind in der
5 Fachwelt beschrieben worden (siehe WO 00/61186).

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

„Androgenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und
15 zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Androgenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere 5 α -Reduktase-Hemmer, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

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

„Zytotoxika“ bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellmyose hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrose-
25 faktoren, Interkalierende Mittel, Mikrotubulin-Hemmer und Topoisomerase-Hemmer.

30 Zu den Zytotoxika zählen zum Beispiel Tirapazimin, Sertene, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin,

Dibromdulcit, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosylat, Trofosfamid, Nimustin, Dibros-
pidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Profiromycin, Cisplatin, Iro-
fulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-methylpyridin)platin, Benzylguanin,
5 Glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-
[diamin-platin(II)]bis[diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin,
Arsentrioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin,
Zorubicin, Idarubicin, Daunorubicin, Bisanren, Mitoxantron, Pirarubicin,
Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-
10 13-desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elinafid,
MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridinyl-4-methylsulfonyl-
daunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung
darstellen soll.

Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesin-
15 sulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincal leukoblastin, Docetaxol,
Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin,
RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-
fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-dimethyl-L-
valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX258 und
20 BMS188797.

Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin,
Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-chartreusin,
9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamin,
1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]-
25 pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-dion, Lurtotecan, 7-[2-
(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNPI1100,
BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid, Sobuzoxan, 2'-
Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-9-
hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-carboxamid, Asulacrin,
30 (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-
hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-
hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylendioxy)-

5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isochinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]acridin-6-on, N-[1-[2-(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethyl-amino)-ethyl)acridin-4-carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on und Dimesna.

Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001, sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabinoctofosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-heptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinascidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Fluorouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-yllessigsäureester, Swainsonin, Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehyd-thiosemicarbazon. Die „antiproliferativen Mittel“ beinhalten auch andere monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren als bereits unter den „Angiogenese-Hemmern“ angeführt wurden, wie Trastuzumab, sowie Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virusvermittelten Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr. 6,069,134).

30

Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung zur Behandlung und Prophylaxe von Tumorerkrankungen.

Der Tumor ist vorzugsweise ausgewählt 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,
 5 des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopfs und/oder der Lunge.

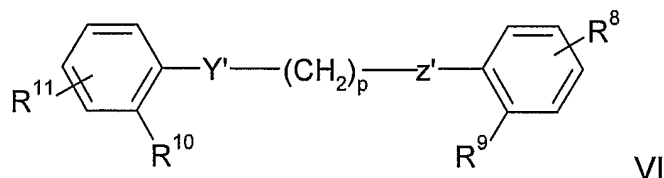
Der Tumor ist weiterhin vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom.
 10

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

Die Erfindung umfasst auch ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten, der ein Neoplasma, wie einen Krebs, hat, durch Verabreichung
 20

- a) einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I:
- b) und einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel VI oder deren Säure-Additionssalze, insbesondere Hydrochloride:

25

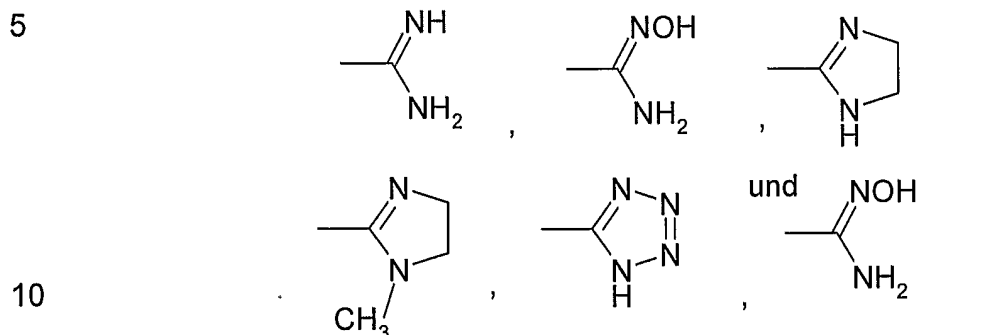


30

worin Y' und Z' jeweils unabhängig voneinander O oder N bedeuten, R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander H, OH, Halogen, OC1-10-Alkyl, OCF₃,

- 60 -

NO₂ oder NH₂ bedeuten, n eine ganze Zahl zwischen 2 und 6, jeweils einschließlich, bedeutet und R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise an der meta- oder para-Position stehen und aus der Gruppe:



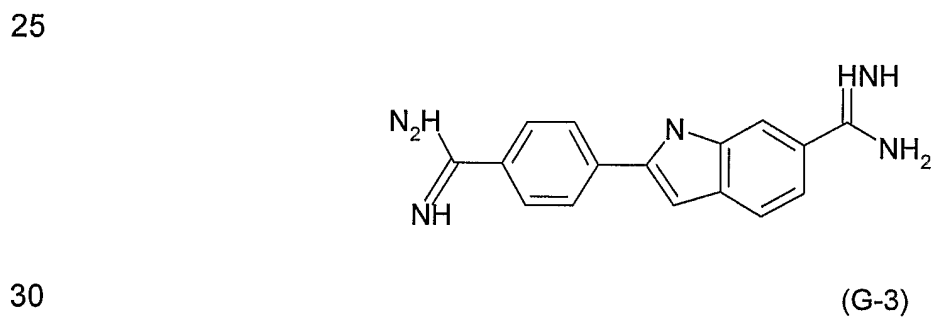
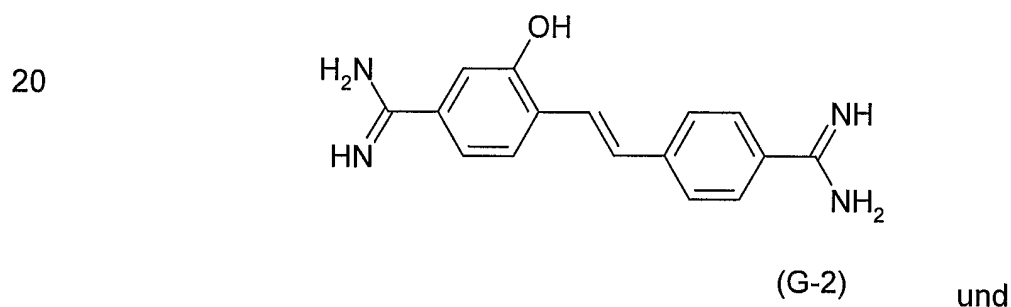
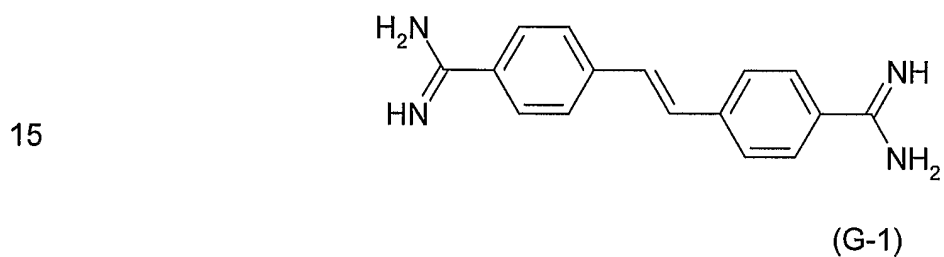
ausgewählt sind, wobei die erste und die zweite Verbindung gleichzeitig oder innerhalb von 14 Tagen voneinander in Mengen verabreicht werden, die ausreichen, um das Wachstum des Neoplasmas zu hemmen.

Die Kombination der Verbindungen der Formel I mit den Verbindungen der Formel VI und anderer Pentamedin-Analoga führt zu einer synergistischen Wirkung bei der Hemmung von Neoplasien. Kombinationen enthaltend die Verbindungen der Formel VI sind z.B. in WO 02058684 erwähnt.

Der Wirkungsmechanismus von Pentamidin oder seiner Derivate ist derzeit nicht eindeutig geklärt: Pentamidin oder seine Derivate hat offenbar pleiotrope Wirkungen, da es zu einer Abnahme von DNA-, RNA- und Protein-Synthese führt. Vor kurzem wurde beschrieben, dass Pentamidin ein leistungsfähiger Hemmstoff von PRL1-, -2- und 3-Phosphatasen (Pathak et al., 2002) und Tyrosinphosphatasen ist, und ihre Überexpression geht mit neoplastischen bösartigen Tumoren beim Menschen einher. Andererseits wurde beschrieben, dass Pentamidin ein Arzneimittel ist, das an die kleine DNA-Furche bindet (Puckowska et al., 2004) und das seine Wirkung über die Störung der Genexpression und/oder DNA-Synthese ausüben kann.

Experimente zeigen, dass:

- 5 - sowohl Pentamidin als auch vorzugsweise die Verbindungen der Formel I
 Zellen im G2/M-Zellzyklus aufhalten.
 - die Kombination von Pentamidin und Verbindungen der Formel I
 vorzugsweise additive bis synergistische Wirkungen auf die
 Zellproliferation haben.
- 10 Andere geeignete Pentamidin-Analoga umfassen Stilbamidin (G-1) und
 Hydroxystilbamidin (G-2) und ihre Indolanaloga (z.B. G-3):



- 62 -

Jede Amidineinheit kann unabhängig voneinander durch eine der Einheiten ersetzt werden, die vorstehend für R⁸ und R¹¹ definiert sind. Wie im Fall der Benzimidazole und Pentamidine, eignen sich auch Salze von Stilbamidin, Hydroxystilbamidin und ihren Indolderivaten für das erfindungsgemäße
5 Verfahren. Bevorzugte Salze umfassen zum Beispiel Dihydrochlorid- und Methansulfonatsalze.

Noch andere Analoga sind diejenigen, die unter eine Formel fallen, die in einem der U.S.-Patente Nr. 5,428,051, 5,521,189, 5,602,172, 5,643,935,
10 5,723,495, 5,843,980, 6,172,104 und 6,326,395 oder der U.S.-Patentanmeldung mit der Veröffentlichungsnr. US 2002/0019437 A1 bereitgestellt werden, die jeweils in ihrer Gesamtheit durch Bezugsname aufgenommen sind. Beispielhafte Analoga umfassen 1,5-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)pentan, 1,3-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)-
15 phenoxy)propan, 1,3-Bis-(2'-methoxy-4'-(N-hydroxyamidino)-phenoxy)-propan, 1,4-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)butan, 1,5-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)pentan, 1,4-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)-phenoxy)butan, 1,3-Bis-(4'-(4-hydroxyamidino)phenoxy)propan, 1,3-Bis-(2'-methoxy-4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)propan, 2,5-Bis-[4-
20 amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-amidinophenyl]furan-bis-amidoxim, 2,5-Bis-[4-amidinophenyl]furan-bis-O-methylamidoxim, 2,5-Bis-[4-amidinophenyl]furan-bis-O-ethylamidoxim, 2,8-Diamidinodibenzothiophen, 2,8-Bis-(N-isopropylamidino)carbazol, 2,8-Bis-(N-hydroxyamidino)carbazol, 2,8-Bis-(2-imidazolinyldibenzothiophen, 2,8-Bis-(2-imidazolinyldibenzothiophen, 3,7-Diamidinodibenzothiophen, 3,7-Bis-(N-isopropylamidino)dibenzothiophen, 3,7-Bis-(N-hydroxyamidino)-dibenzothiophen, 3,7-Diaminodibenzothiophen, 3,7-Dibromdibenzothiophen, 3,7-Dicyanodibenzothiophen, 2,8-Diamidinodibenzofuran, 2,8-Di-(2-imidazolinyldibenzofuran, 2,8-Di-(N-isopropylamidino)dibenzofuran, 2,8-Di-(N-hydroxylamidino)dibenzofuran, 3,7-Di-(2-imidazolinyldibenzofuran, 3,7-Di-(isopropylamidino)dibenzofuran, 3,7-Di-(A-hydroxylamidino)dibenzofuran, 2,8-Dicyanodibenzofuran, 4,4'-Dibrom-2,2'-dinitrobiphenyl, 2-Methoxy-2'-

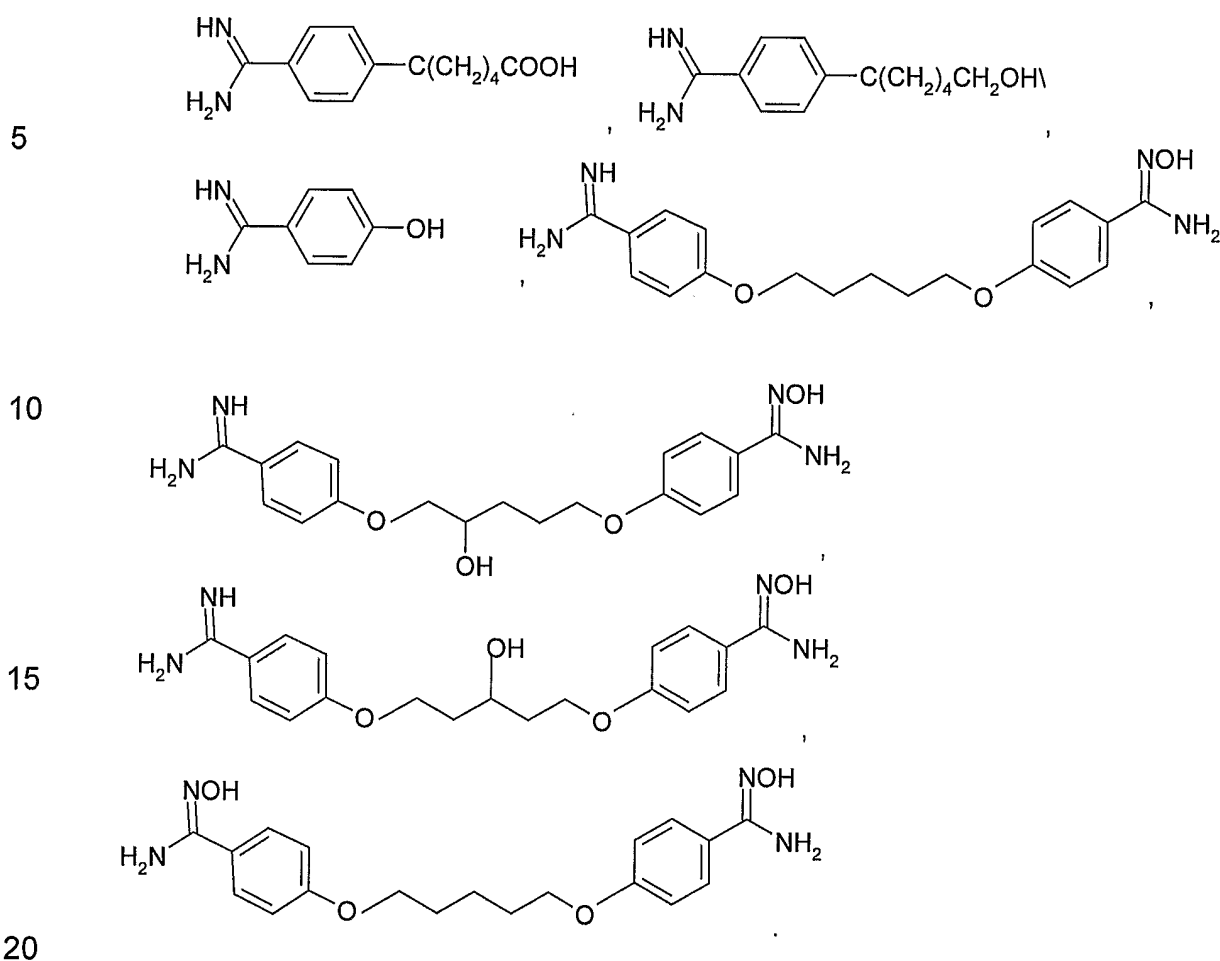
nitro-4,4'-dibrombiphenyl, 2-Methoxy-2'-amino-4,4'-dibrombiphenyl, 3,7-Dibromdibenzofuran, 3,7-Dicyanodibenzofuran, 2,5-Bis-(5-amidino-2-benzimidazolyl)pyrrol, 2,5-Bis-[5-(2-imidazoliny)-2-benzimidazolyl]pyrrol, 2,6-Bis-[5-(2-imidazoliny)-2-benzimidazolyl]pyridin, 1-Methyl-2,5-bis-(5-amidino-2-benzimidazolyl)pyrrol, 1-Methyl-2,5-bis-[5-(2-imidazoliny)-2-benzimidazolyl]pyrrol, 1-Methyl-2,5-bis-[5-(1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinyl)-2-benzimidazolyl]pyrrol, 2,6-Bis-(5-amidino-2-benzimidazolyl)pyridin, 2,6-Bis-[5-(1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinyl)-2-benzimidazolyl]pyridin, 2,5-Bis-(5-amidino-2-benzimidazolyl)furan, 2,5-Bis-[5-(2-imidazoliny)-2-benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis-(5-N-isopropylamidino-2-benzimidazolyl)furan, 2,5-Bis-(4-guanylphenyl)furan, 2,5-Bis(4-guanylphenyl)-3,4-dimethylfuran, 2,5-Di-p-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(2-imidazoliny)phenyl]furan, 2,5-[Bis-{4-(2-tetrahydropyrimidinyl)}phenyl]-p-(tolylloxy)furan, 2,5-[Bis-{4-(2-imidazoliny)}-phenyl]-3-p-(tolylloxy)furan, 2,5-Bis-[4-[5-(N-2-aminoethylamido)benzimidazol-2-yl]phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-benzimidazol-2-yl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diazepin-2-yl)phenyl]furan, 2,5-Bis-(4-N,N-dimethylcarboxhydrazidphenyl)furan, 2,5-Bis-{4-[2-(N-2-hydroxyethyl)imidazoliny]phenyl}furan, 2,5-Bis-[4-(N-isopropylamidino)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-[3-(dimethylaminopropyl)amidino]phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-[N-(3-aminopropyl)amidino]phenyl]furan, 2,5-Bis-[2-(imidazoliny)phenyl]-3,4-bis-(methoxymethyl)furan, 2,5-Bis-[4-N-(dimethylaminoethyl)guanyl]-phenylfuran, 2,5-Bis-[4-[N-(2-hydroxyethyl)guanyl]-phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-N-(cyclopropylguanyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N,N-diethylaminopropyl)-guanyl]phenylfuran, 2,5-Bis-[4-[2-(N-ethylimidazoliny)]-phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-[N-(3-pentylguanyl)]phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(2-imidazoliny)phenyl]-3-methoxyfuran, 2,5-Bis-[4-(N-isopropylamidino)phenyl]-3-methylfuran, Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]methan, Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]methan, 1,2-Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]ethan, 1,2-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]ethan, 1,3-Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]propan, 1,3-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]propan, 1,4-Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]propan, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-

benzimidazolyl]butan, 1,8-Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]octan, trans-1,2-Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]ethen, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-1-buten, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-2-buten, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-1-methylbutan, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-2-ethylbutan, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-1-methyl-1-buten, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-2,3-diethyl-2-buten, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-1,3-butadien, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-2-methyl-1,3-butadien, Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]methan, 1,2-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]ethan, 1,3-Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]propan, 1,3-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]propan, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]butan, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-1-buten, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-2-buten, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-1-methylbutan, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-2-ethylbutan, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-1-methyl-1-buten, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-2,3-diethyl-2-buten, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-1,3-butadien und 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-2-methyl-1,3-butadien, 2,4-Bis-(4-guanylphenyl)pyrimidin, 2,4-Bis-(4-imidazolin-2-yl)pyrimidin, 2,4-Bis-[(tetrahydropyrimidinyl-2-yl)phenyl]pyrimidin, 2-(4-[N-i-Propylguanyl]phenyl)-4-(2-methoxy-4-[N-i-propylguanyl]phenyl)pyrimidin, 4-(N-Cyclopentylamidino)-1,2-phenylendiamin, 2,5-Bis-[2-(5-amidino)benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)-benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)-benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis[2-(5-amidino)benzimidazolyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazolyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)-benzimidazolyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)-benzimidazolyl]pyrrol, 1-Methyl-2,5-bis-[2-(5-amidino)benzimidazolyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazolyl]-1-methylpyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)benzimidazolyl]-1-methylpyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)benzimidazolyl]thiophen, 2,6-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazolyl]pyridin, 2,6-Bis-[2-(5-amidino)benzimidazolyl]-

pyridin, 4,4'-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)benzimidazolyl]-1,2-diphenylethan, 4,4'-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)benzimidazolyl]-2,5-diphenylfuran, 2,5-Bis-[2-(5-amidino)benzimidazolyl]benzo-[b]-furan, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)benzimidazolyl]benzo-[b]-furan, 2,7-Bis-[2-(5-N-isopropyl-
5 amidino)benzimidazolyl]fluor, 2,5-Bis-[4-(3-(N-morpholinopropyl)carbamoyl)-phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(2-N,N-dimethylaminoethylcarbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(3-N,N-dimethylaminopropylcarbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(3-N-methyl-3-N-phenylaminopropylcarbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(3-N,N8,N11-trimethylaminopropylcarbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[3-
10 amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[3-(N-isopropylamidino)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[3-[(N-(2-dimethylaminoethyl)amidino]phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-thioethylcarbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-benzyloxycarbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis[4-(N-phenoxy carbonyl)-
15 amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-(4-fluor)-phenoxy carbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-(4-methoxy)phenoxy carbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(1-acetoxyethoxycarbonyl)amidinophenyl]furan und 2,5-Bis-[4-(N-(3-fluor)phenoxy carbonyl)amidinophenyl]furan. Verfahren zur Herstellung einer
20 der vorstehenden Verbindungen sind in den U.S.-Patenten Nr. 5,428,051, 5,521,189, 5,602,172, 5,643,935, 5,723,495, 5,843,980, 6,172,104 und 6,326,395 oder der US-Patentanmeldung mit der Veröffentlichungsnr. US 2002/0019437 A1 beschrieben.

25 Pentamidin-Metabolite eignen sich ebenfalls in der erfindungsgemäßen anti-proliferativen Kombination. Pentamidin wird im Körper schnell zu mindestens sieben primären Metaboliten metabolisiert. Einige dieser Metabolite haben eine oder mehrere Wirkungen mit Pentamidin gemeinsam Pentamidin-Metabolite weisen antiproliferative Wirkung auf, wenn sie mit einem
30 Benzimidazol oder einem Analogon davon kombiniert werden.

Sieben Pentamidin-Analoga sind nachstehend gezeigt.



Die erfindungsgemäßen Kombinationen von Verbindungen der Formel I und Formel VI oder deren Analoga und seiner Metaboliten eignen sich zur Behandlung von Neoplasmen. Eine Kombinationstherapie kann allein oder in Verbindung mit einer anderen Therapie (z.B. Operation, Bestrahlung, Chemotherapie, biologische Therapie) durchgeführt werden. Zusätzlich kann eine Person, deren Risiko, ein Neoplasma zu entwickeln, größer ist, (z.B. jemand, der genetisch prädisponiert ist, oder jemand, der zuvor ein Neoplasma hatte) eine prophylaktische Behandlung erhalten, um die Neoplasmaabildung zu hemmen oder zu verzögern.

Die Kombination der Kinesin-ATPase Eg5/KSP mit den Verbindungen der Formel VI, Pentamidin, seine Analoga und /der seiner Metaboliten ist ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

- 5 Die Dosierung und Häufigkeit der Verabreichung jeder Verbindung der Kombination kann unabhängig gesteuert werden. Zum Beispiel kann eine Verbindung dreimal täglich oral verabreicht werden, während die zweite Verbindung einmal pro Tag intramuskulär verabreicht werden kann. Die Verbindungen können auch zusammen formuliert werden, so dass eine Verabreichung
10 beide Verbindungen zuführt.

- Die erfindungsgemäßen antiproliferativen Kombinationen können auch als Komponenten eines pharmazeutischen Pakets bereitgestellt werden. Die zwei Arzneimittel können zusammen oder getrennt und in einzelnen
15 Dosierungsmengen formuliert werden.

- Unter einem anderen Aspekt umfasst die Erfindung ein zur Behandlung eines Patienten, der ein Neoplasma, wie einen Krebs, hat, durch Verabreichung einer Verbindung der Formel (I) und (VI) in Kombination mit einem
20 antiproliferativen Mittel. Geeignete antiproliferative Mittel umfassen die in Tabelle 1 bereitgestellten.

- Die folgenden Beispiele sollen dem Fachmann helfen, die vorliegende Erfindung an Hand der nachstehend konkret erläuterten Experimente sowie
25 den Ergebnissen dieser Experimente besser zu verstehen. Die Beispiele sollen jedoch nicht die vorliegende Erfindung und den durch die Patentansprüche definierten Schutzbereich einschränken. Die in den Beispielen ausgeführten Charakteristika, Merkmale, Eigenschaften, Vorteile und/oder Verwendungszwecke der in den Beispielen genannten
30 Verbindungen können auch auf andere, nicht in den Beispielen genannte Verbindungen, Verwendungszwecke und sonstige erfindungsgemäße

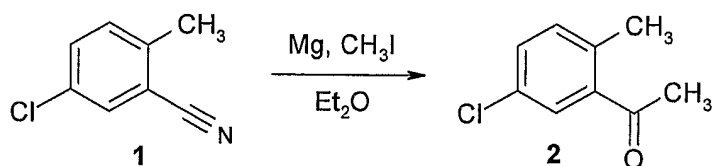
Gegenstände übertragen werden, die durch die Patentansprüche umfasst sind.

5 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °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.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$
15 ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$
APCI-MS (atmospheric pressure chemical Ionization – mass spectrometry) $(M+H)^+$

Beispiele

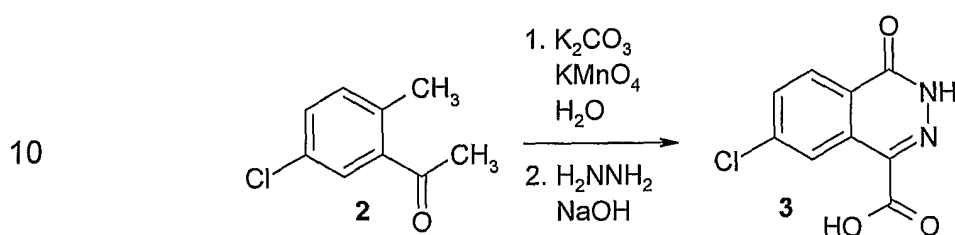
20



25 In einem Kolben werden 9.62 g (0.4 mol) Magnesium vorgelegt, mit einem kleinem Körnchen Iod versetzt und anschließend 24.7 ml (0.4 mol) Methyljodid in 200 ml wasserfreiem Diethylether langsam zugetropft. Das Gemisch beginnt dabei rasch zu Sieden. Nach beendeter Zugabe wird noch eine weitere halbe Stunde nachgerührt. Zu der vorbereiteten Lösung wird bei
30 Raumtemperatur langsam eine Lösung von 20 g (0.13 mol) 5-Chlor-2-methylbenzonitril 1 in 120 ml wasserfreiem Diethylether langsam zugetropft und nach beendeter Zugabe über Nacht unter Rückfluss gerührt. Die Suspension

wird auf 2 l Eiswasser gegossen, mit 800 ml 20%-iger Schwefelsäure versetzt und anschließend 1 h bei 40 °C gerührt. Die Etherphase wird abgetrennt, die wässrige Phase 5 mal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser neutral gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, 5
filtriert und eingedampft.

Ausbeute: 21.2 g (95 %) **2**, gelb-braunes Öl

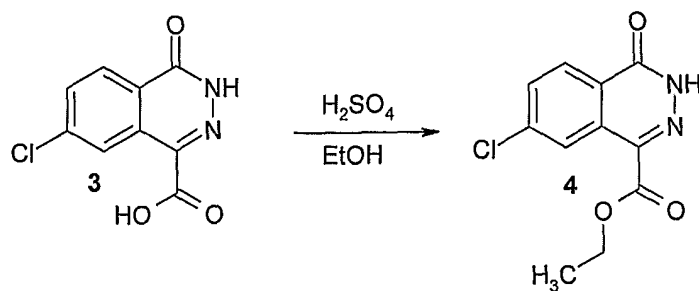


1) 21.2 g (0.12 mol) **2** werden zusammen mit 10.09 g (0.073 mol) Kaliumcarbonat in 300 ml Wasser vorgelegt und unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Dann wird eine Lösung aus 77.8 g (0.49 mol) Kaliumpermanganat in 1.1 l Wasser zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird über Nacht weitergekocht. Die braune Suspension wird auf etwa 50 °C abgekühlt, über Kieselgur abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Das leicht gelbe, klare Filtrat wird am Rotavapor auf die Hälfte eingeeengt (ca. 600 ml) und ohne 15
Aufreinigung weiter umgesetzt.

2) Die Lösung wird auf ca. 90 °C erwärmt, mit 2N HCl neutralisiert (pH 8) und anschließend eine heiße Lösung aus 16 g (0.12 mol) Hydraziniumsulfat und 5.4 g (0.135 mol) Natriumhydroxid in 50 ml Wasser zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung noch 2 h unter Rückfluß weitergerührt. 25
Die Lösung wird am Rotavapor auf etwa die Hälfte eingeeengt, dabei fällt ein Feststoff aus. Dieser wird abgesaugt und mit etwas Wasser nachgewaschen. Aus dem alkalischen Filtrat wird mit konz. HCl ein weiteres Kristallisat ausgefällt, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Beide Kristallisate werden vereinigt.

30 Ausbeute: 7.6 g (27 %) **3**, farbloser Feststoff

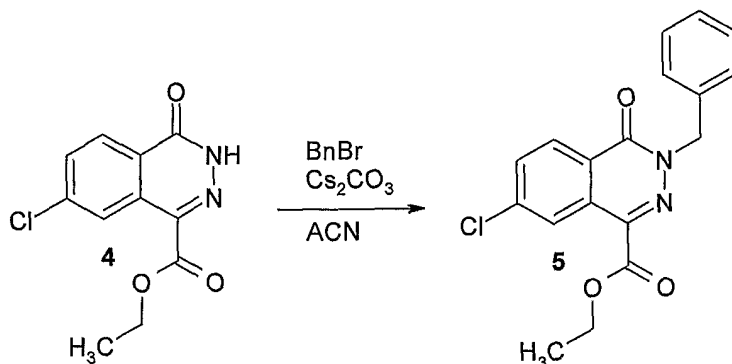
- 70 -



5

7.6 g (33 mmol) **3** werden in 350 ml Ethanol suspendiert und unter Rühren portionsweise mit 17.6 ml (0.33 mol) konz. Schwefelsäure versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluß gekocht. Die Suspension wird auf Raumtemperatur abgekühlt und auf ca. 600 ml Eiswasser gegossen. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und im Vakuum bei 40 °C getrocknet. Ausbeute: 8.06 g (90 %) **4**, farblose Kristalle

15



20

7.58 g (29.99 mmol) **4** und 10.26 g (31.49 mmol) Cäsiumcarbonat werden in 150 ml Acetonitril (ACN) vorgelegt und mit 3.74 ml (31.49 mmol) Benzylbromid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 h am Rückfluß gekocht, heiß filtriert und mit jeweils ca. 20 ml ACN und Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wird eingengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase noch 1x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 2x mit Wasser und 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Der

25

30

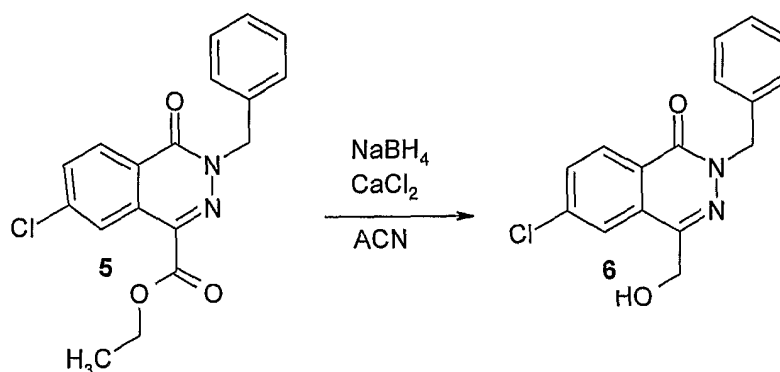
- 71 -

Rückstand wird mit Petrolether digeriert, abgesaugt, mit Petrolether nachgewaschen und anschließend im Vakuum bei 35 °C getrocknet.

Ausbeute: 9.21 g (84 %) **5**, farbloser Feststoff

5

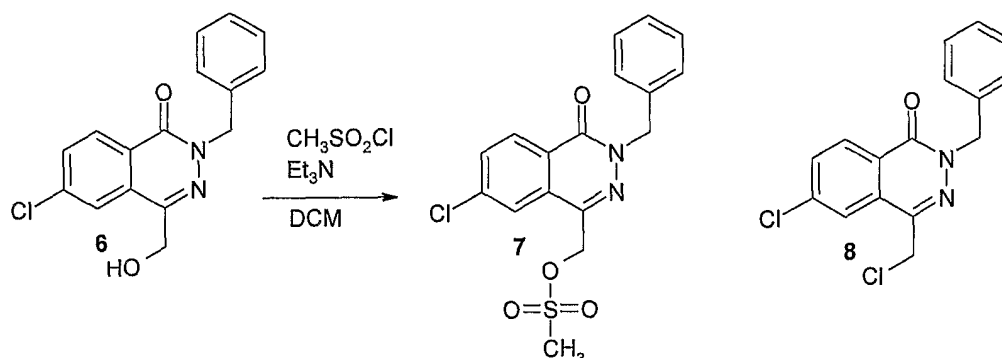
10



2.5 g (7.29 mmol) **5** und 414 mg (10.94 mmol) Natriumborhydrid werden in 40 ml Ethanol suspendiert und bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 405 mg (3.65 mmol) Calciumchlorid in 10 ml Ethanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei 20-25 °C gerührt, mit 150 ml Wasser verdünnt und mit 1N HCl auf pH 2-3 gebracht. Die wässrige Lösung wird 3x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1x mit Wasser und 1x mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert u. eingedampft.

Ausbeute: 2.2 g (100 %) **6**, farbloser Feststoff

25



30

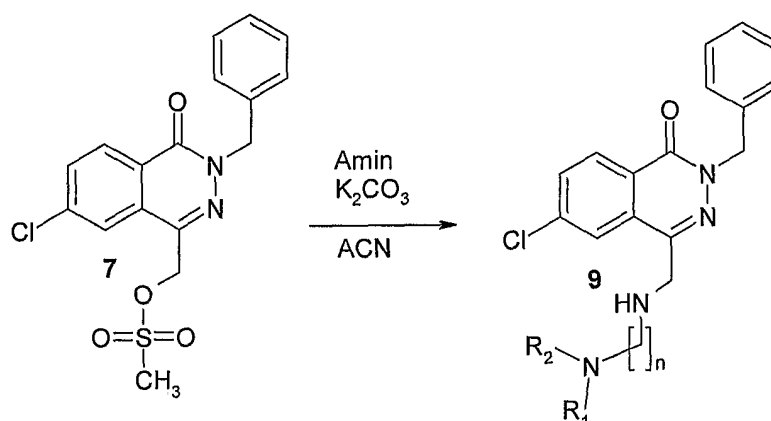
273 mg (0.91 mmol) **6** werden in 7 ml Dichlormethan (DCM) gelöst und mit 252 µl (1.82 mmol) Triethylamin versetzt. Anschließend wird eine Lösung von

- 72 -

78 μ l (1 mmol) Methansulfonylchlorid in 2.5 ml DCM zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt, mit DCM verdünnt, 3x mit Wasser und 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch (40 g Kieselgel, Eluent: Petrolether/Ethylacetat 8:2 - 7:3 in 60 min) gereinigt.

Ausbeute: 233 mg (66 %) **7**, farbloser Feststoff

43 mg (15 %) **8**, farbloser Feststoff



0.1 mmol **7** werden zusammen mit Kaliumcarbonat (1 Äquivalent) vorgelegt, mit einer Lösung des entsprechenden Amins (3 Äquivalente) in ACN versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur oder 45 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt, mit 1N NaOH auf pH 9-10 gebracht und mit Ethylacetat extrahiert. Die wäßrige Phase wird noch 2x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch (4 g Kieselgel, Eluent: DCM/MeOH 7,5% + 0,1%NH₃) gereinigt.

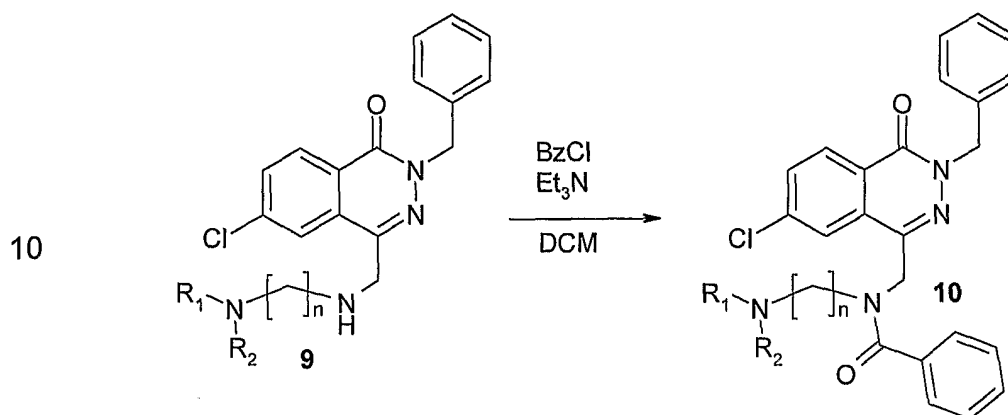
9a: Umsetzung mit N,N-Dimethylethylendiamin (R₁, R₂ = CH₃, n = 2) 1 h bei 45 °C; Ausbeute: 53 %, farbloses Öl

9b: Umsetzung mit N,N-Dimethylpropylendiamin (R₁, R₂ = CH₃, n = 3) 1.5 h bei Raumtemperatur; Ausbeute: 37 %, farbloses Öl

9c: Umsetzung mit N-BOC-ethylendiamin ($R_1 = \text{BOC}$, $R_2 = \text{H}$, $n = 2$) 1 h bei 45 °C; Ausbeute: 85 %, farbloses Öl

9d: Umsetzung mit N-BOC-propylendiamin ($R_1 = \text{BOC}$, $R_2 = \text{H}$, $n = 3$) 1 h bei 45 °C; Ausbeute: 72 %, farbloses Öl

5



15

0.06 mmol **9a-d** werden unter Rühren in 750 μl DCM gelöst, mit Triethylamin (1.1 Äquivalente) versetzt und Benzoylchlorid (1.1 Äquivalente) zugetropft.

Das Reaktionsgemisch wird bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt, mit DCM verdünnt, 3x mit Wasser und 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft.

20

10a: aus **9a** ($R_1, R_2 = \text{CH}_3$, $n = 2$); 1 h; Ausbeute: 91 %, farbloses Öl

10b: aus **9b** ($R_1, R_2 = \text{CH}_3$, $n = 3$); 30 min; Aufreinigung durch Chromatographie (RP-18 Säule); Ausbeute: 61 %, farbloses Öl

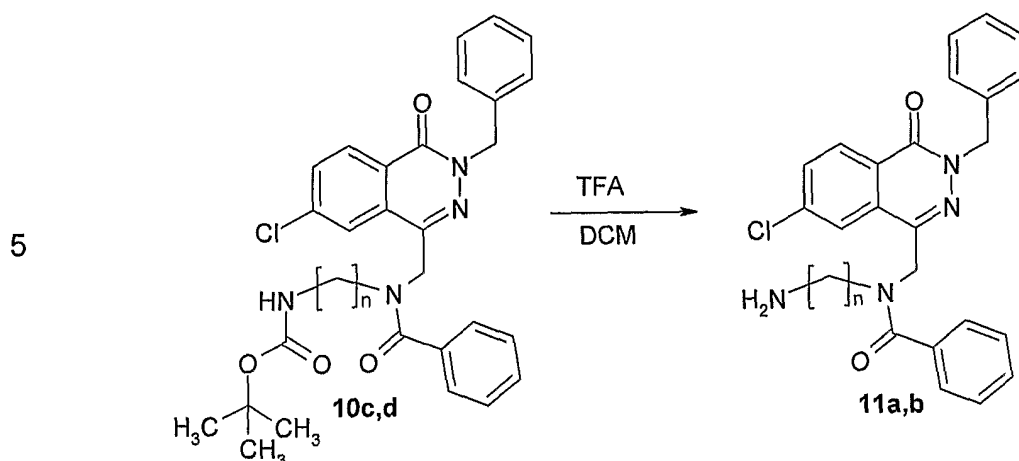
10c: aus **9c** ($R_1 = \text{BOC}$, $R_2 = \text{H}$, $n = 2$); 30 min; Ausbeute: 85 %, farbloses Öl

25

10d: aus **9d** ($R_1 = \text{BOC}$, $R_2 = \text{H}$, $n = 3$); 1 h; Ausbeute: 88 %, farbloses Öl

30

- 74 -



10

15

Die Verbindungen **10c,d** werden in DCM gelöst, mit Trifluoressigsäure (30 Äquivalente) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird 1x mit Wasser und 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch (4 g Kieselgel, Eluent: DCM/MeOH 5,5% + 0,1% NH₃).

11a: aus **10c** (n = 2); Ausbeute: 75 %, farbloser Feststoff

11b: aus **10d** (n = 3); Ausbeute: 82 %, farbloses Öl

20

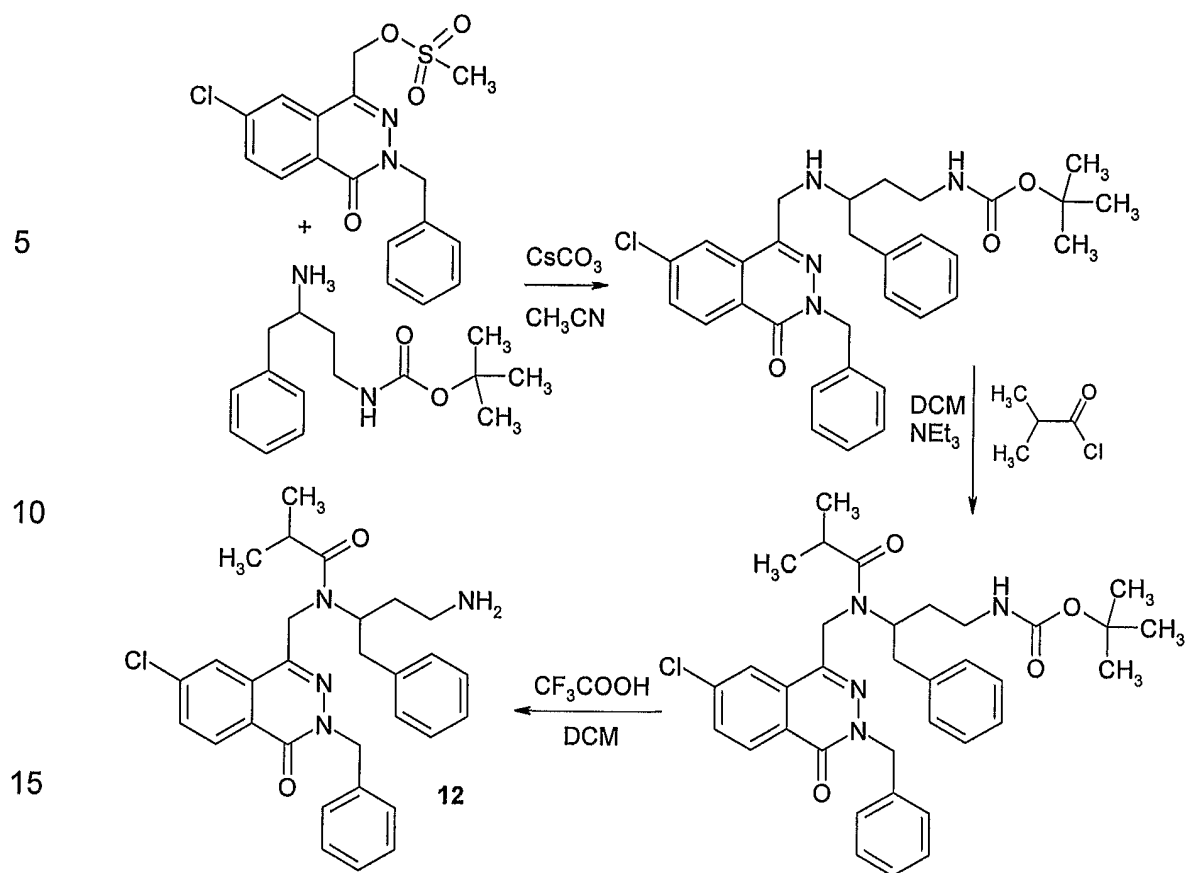
Analog werden unter Verwendung der entsprechenden Vorstufen weitere erfindungsgemäße Verbindungen erhalten.

25

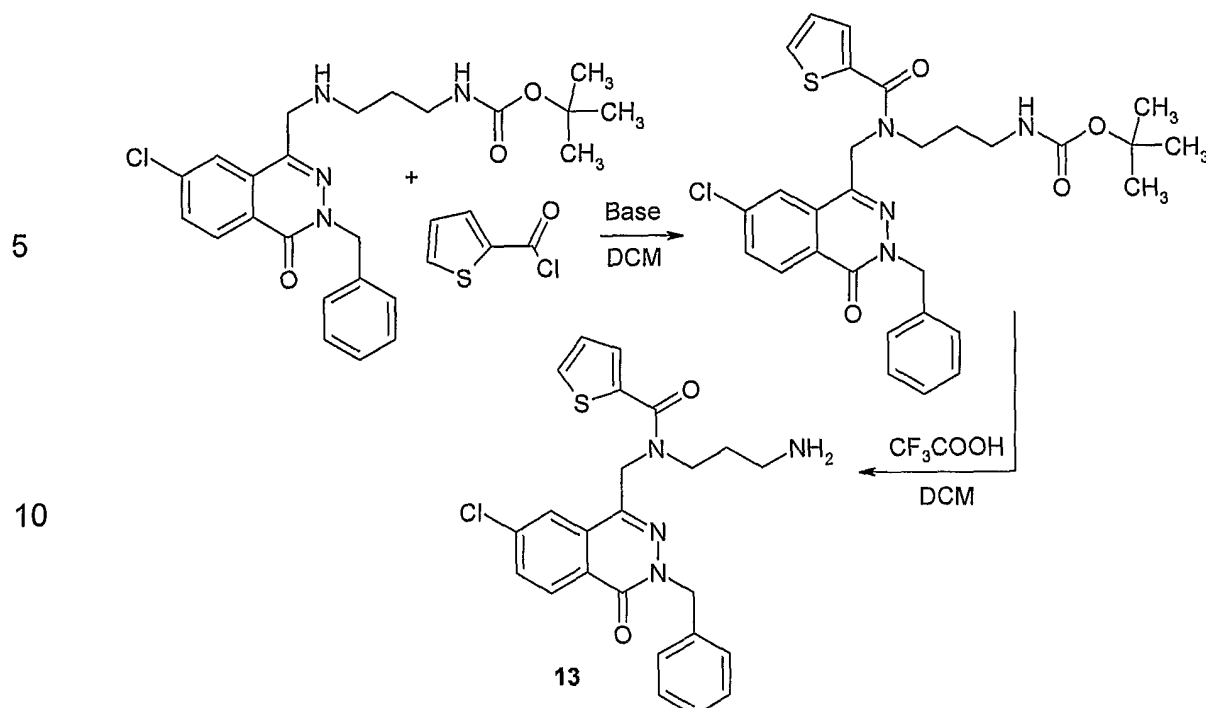
Beispielsweise werden die folgenden Verbindungen (**12**, **13**) vorteilhaft gemäß den nachstehenden Reaktionsschemata erhalten:

30

- 75 -



Die gemäß vorstehendem Reaktionsschema erhaltene Verbindung **12** kann durch HPLC-Chromatografie (Säule: Chromolith SpeedROD RP18e 50-4.6; Gradient 5,5 min./Fluss: 2,75 ml (90:10 - 0:100 (H₂O + 0,01 Vol-% TFA : CH₃CN + 0,01 Vol-% TFA))); Wellenlänge 220 nm; Retentionszeit: 3,33 min) und durch Massenspektroskopie (ESI-MS: M + 1 = 618) charakterisiert werden.



Die gemäß vorstehendem Reaktionsschema erhaltene Verbindung **13** kann durch HPLC-Chromatografie (Säule: Chromolith SpeedROD RP18e 50-4.6; Gradient 5,5 min./Fluss: 2,75 ml (90:10 - 0:100 (H₂O + 0,01 Vol-% TFA : CH₃CN + 0,01 Vol-% TFA))); Wellenlänge 220 nm; Retentionszeit: 1,93 min) und durch Massenspektroskopie (ESI-MS: M + 1 = 467) charakterisiert werden.

Die Charakterisierung der gemäß den vorstehenden Beispielen erhaltenen erfindungsgemäßen Verbindungen kann vorzugsweise zusätzlich durch korrelierende ¹H- und/oder ¹³C-NMR-spektroskopische Daten belegt werden.

Beispiel A: Assay I

Die Bestimmung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen kann z. B. über die Eg5-ATPase Aktivität, die über eine enzymatische Regeneration des Produkts ADP zur ATP mittels Pyruvatkinase (PK) und anschließender Kopplung an eine NADH-abhängige Laktat-Dehydrogenase (LDH) Reaktion gemessen wird, erfolgen. Durch die Kopplung an die NADH-abhängige LDH kann die Reaktion über die Änderung der Extinktion bei 340 nm verfolgt werden. Die Regeneration des ATP gewährleistet gleichzeitig,

dass die Substratkonzentration konstant bleibt. Die Extinktionsänderungen pro Zeiteinheit werden graphisch analysiert und eine lineare Regression im visuell linearen Bereich der Reaktion durchgeführt.

5 **Beispiel B: Assay II**

Die Kombination aus dem Antiprotozoikum Pentamidin und den Inhibitoren der Kinesin-ATPase Eg5/KSP führt zu verstärkter hemmender Wirkungen bei Zellproliferationstests mit der Kolon-Karzinom-Zelllinie HCT116.

10 Eg5-Inhibitoren stören die ATPase-Aktivität und hemmen den Verlauf des Zellzyklus aufgrund eines Fehlers bei der Trennung der Spindelpole.

Die Bestimmung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I in Kombination mit Verbindungen der Formel VI und/oder Arzneimitteln der Tabelle I kann in Kombinations-Assays wie folgt gezeigt werden:

15

10^3 bis 10^4 Zellen einer definierten Zell-Linie (HCT116, Colo 205, MDA-MB 231, etc.) werden pro Vertiefung in einer 96-well Mikrotiterplatte ausgesät und über Nacht unter Standardbedingungen kultiviert. Für die Substanzen der zu testenden Kombination wurden 10-50 mM Stocklösungen in DMSO vorbereitet. Verdünnungsreihen (i.d.R. 3-fach Verdünnungsschritte) der einzelnen Substanzen wurden in Form einer Pipettierschemas (s. Schema unten), unter Konstanthaltung einer DMSO Endkonzentration von 0,5 % (v/v) miteinander kombiniert. Die Zellen wurden am nächsten Morgen mit den Substanzgemischen versetzt und für weitere 48 Stunden unter Kulturbedingungen inkubiert. Am Ende der Kultivierung erfolgte eine Kristallviolett-Färbung der Zellen. Nach Extraktion des Kristallviolett aus den fixierten Zellen wurde die Absorption bei 550 nm spektralphotometrisch gemessen. Sie kann als quantitatives Maß für die vorhandenen adhären-
20
25
30 Zellen herangezogen werden.

Schema

Verbindungen der Formel I

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	A		81 y	27 y	9 y	3 y	y	0					
	B	81 x								leer	leer	leer	
	C	27 x								0.5% DMS O	0.5% DMS O	0.5% DMS O	
10	D	9 x											
	E	3 x											
	F	x											
	G	0											
15	H												

Verbindungen der Formel VI

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

Beispiel C: Injektionsgläser

5 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.

10 **Beispiel D: 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.

15 **Beispiel E: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ 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
20 Augentropfen verwendet werden.

Beispiel F: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.
25

Beispiel G: 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.
30

Beispiel H: Dragees

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

5

Beispiel I: Kapseln

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

10

Beispiel J: 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.

15

20

25

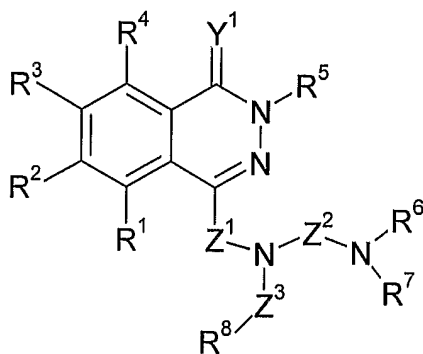
30

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander H, A, Ar, Het, OR^a , SR^a , OAr, SAr, $N(R^a)_2$, $N R^a Ar$, Hal, NO_2 , CN, $(CH_2)_m COOR^a$, $(CH_2)_m COOAr$, $(CH_2)_m CON(R^a)_2$, $(CH_2)_m CONHAr$, COR^a , COAr, $S(O)_m A$, $S(O)_m Ar$, NHCOA, NHCOAr, $NHSO_2 A$, $NHSO_2 Ar$ oder $SO_2 N(R^a)_2$,

20

R^a H, A, Ar, Het, Aralkyl oder Hetero-Aralkyl,

R^5 , R^8 unabhängig voneinander H, A, Ar, Het, Aralkyl oder Hetero-Aralkyl, und

25

R^6 , R^7 unabhängig voneinander H oder A bedeuten, oder zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der optional 1, 2 oder 3 weitere Heteroatome, ausgewählt unter N, S und O, enthalten kann,

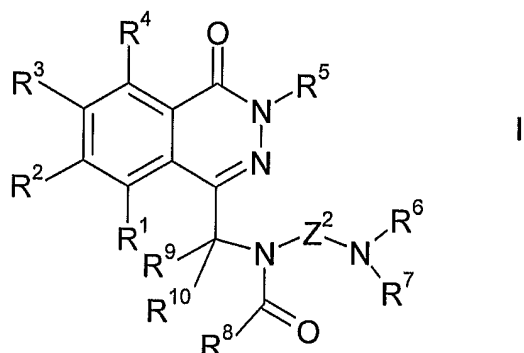
30

- 82 -

	Y ¹	O, S oder NR ¹ ,
	Z ¹ , Z ² , Z ³	unabhängig voneinander (CR ⁹ R ¹⁰) _n oder (CR ⁹ R ¹⁰) _p - (C=Y ²)-(CR ¹¹ R ¹²) _q ,
5	A	Alkyl oder Cycloalkyl,
	Ar	Aryl oder Heteroaryl,
10	Het	Heteroaryl oder Heterocyclyl,
	Hal	F, Cl, Br oder I,
	Y ²	O, S oder NR ² ,
15	R ⁹ , R ¹⁰ , R ¹¹ , R ¹²	unabhängig voneinander H, A, OA, Ar, Het, Aralkyl oder Hetero-Aralkyl,
	m	0, 1, 2 oder 3
20	n	1, 2, 3 oder 4, und
	p, q	unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3
25	bedeuten,	
	sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Tautomere, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.	
30		

2. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt unter Verbindungen der Formel I',

5



I'

10

worin

R⁹, R¹⁰ unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, A, OA, Ar, Het, Aralkyl und Hetero-Aralkyl,

15

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

20

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

R¹ und R⁴ unabhängig voneinander entweder H bedeuten oder ausgewählt sind unter A, CF₃, OCF₃, OR^a, SA, S(O)₂A, S(O)A, CH₂CN, COOA, CONHA, Hal, SCF, CN und Het.

25

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

R³ und R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H und Cl.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin

R⁵ ausgewählt ist unter Ar, Aralkyl und Hetero-Aralkyl,

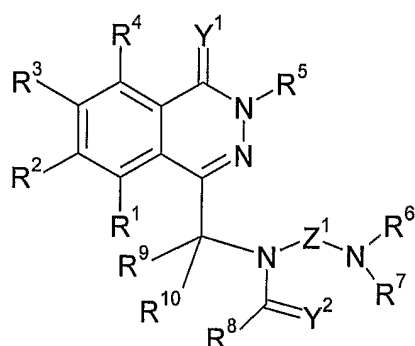
30

R⁶, R⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, A, Ar und Aralkyl, und

R^8 ausgewählt ist unter A, Ar und Het.

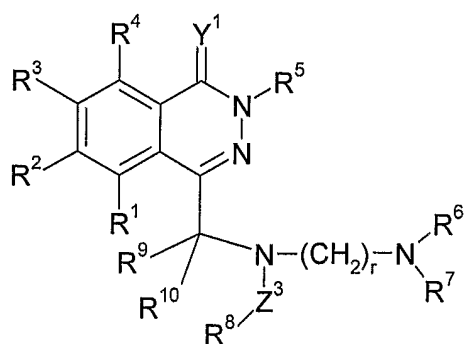
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin
 R^5 unsubstituiertes oder substituiertes Benzyl bedeutet, und
5 R^8 unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl bedeutet.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, ausgewählt unter den
Teilformeln IA bis IP:

10



IA

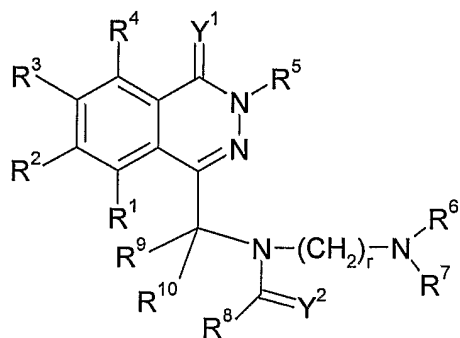
15



IB

20

25

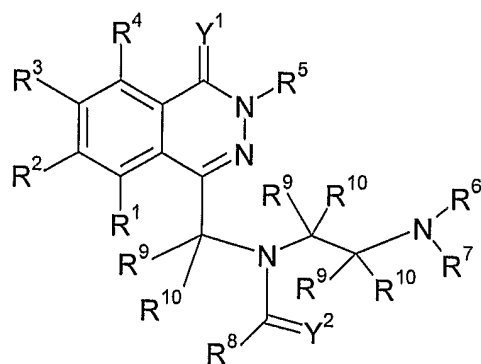


IC

30

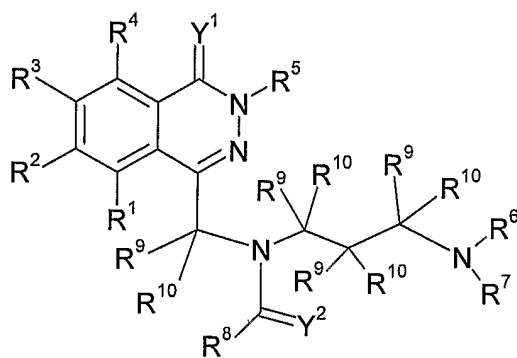
- 85 -

5



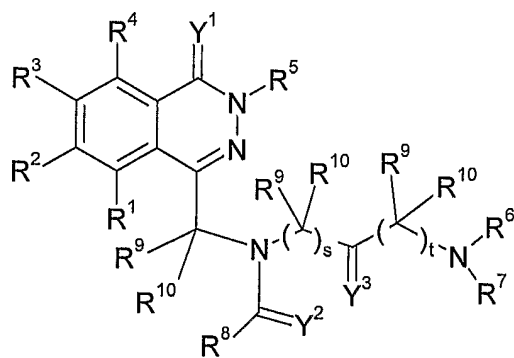
ID

10



IE

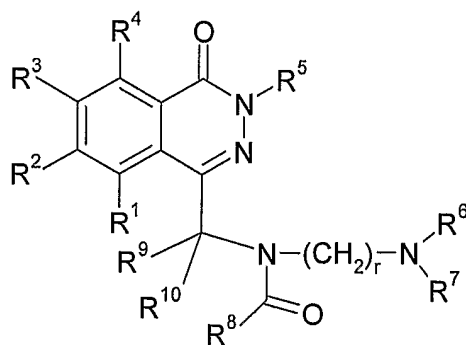
15



IF

20

25

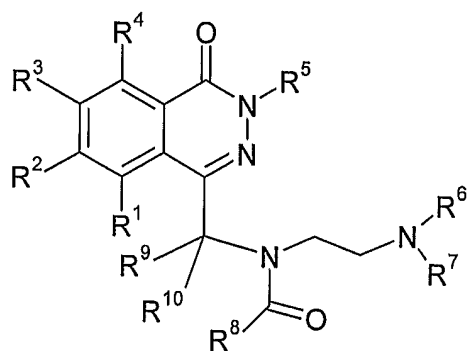


IG

30

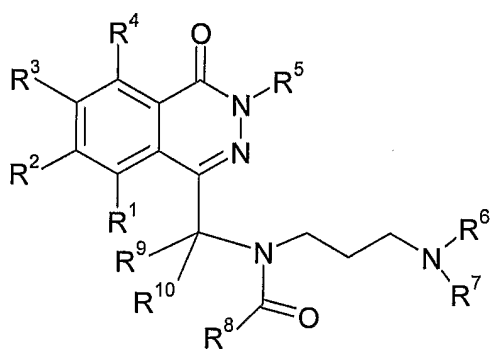
- 86 -

5



IH

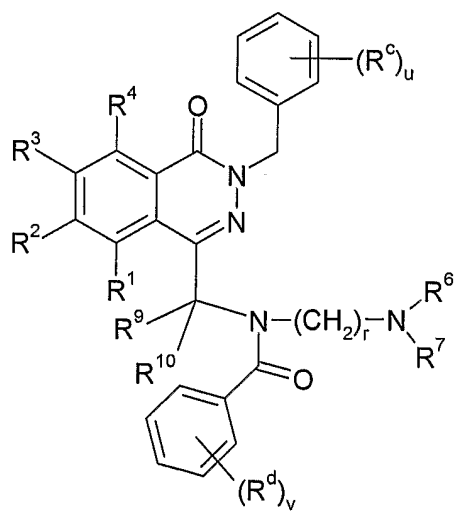
10



II

15

20



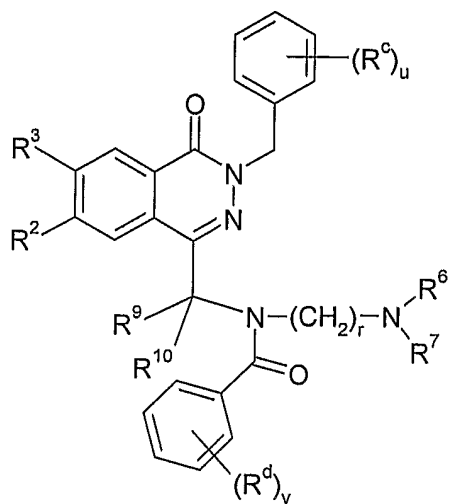
IJ

25

30

- 87 -

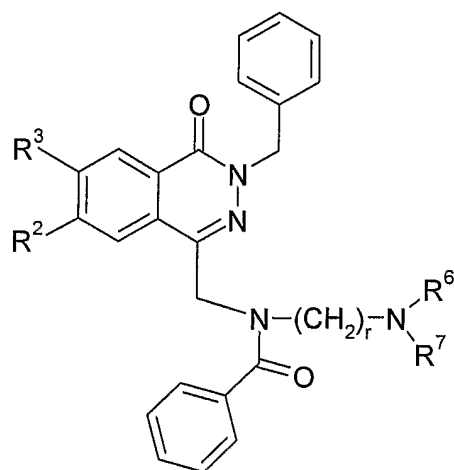
5



IK

10

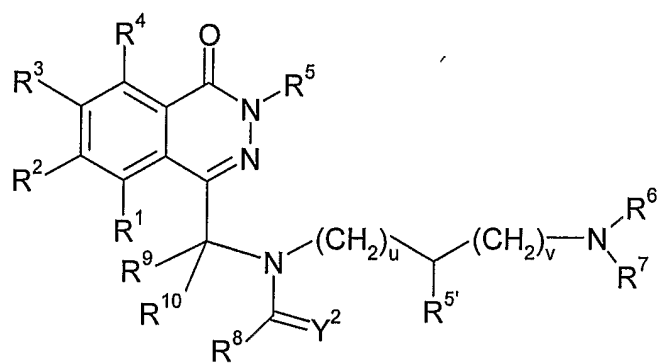
15



IL

20

25

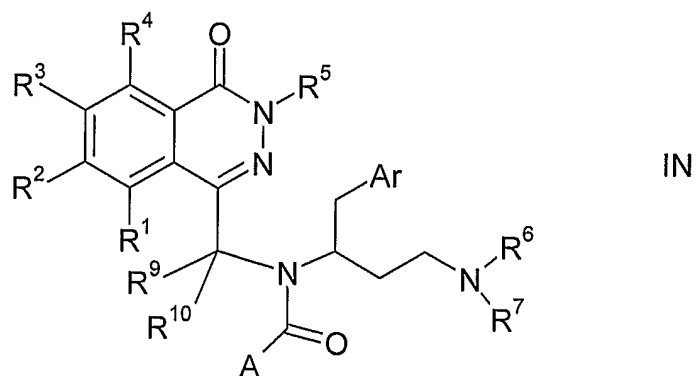


IM

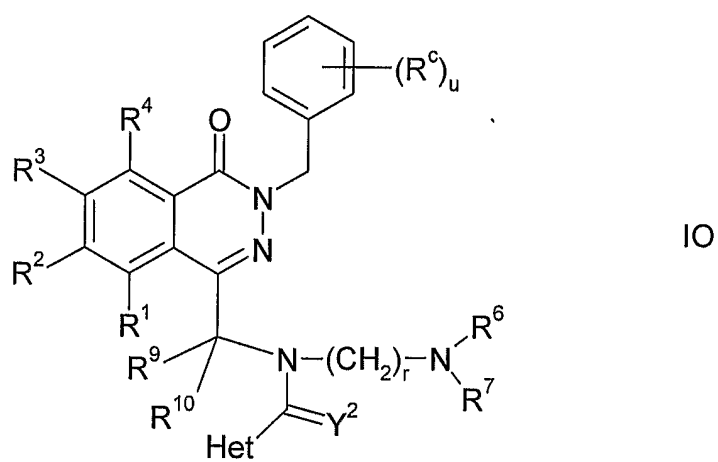
30

- 88 -

5

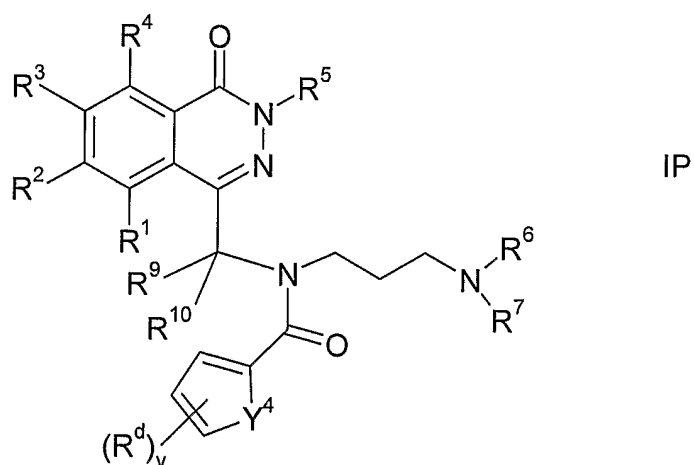


10



15

20



25

30

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , Y^1 , Y^2 , Z^1 und Z^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

r für 1, 2, 3 oder 4 steht,

- s und t unabhängig voneinander für 0, 1 oder 2 steht,
- Y² für O, S oder NR² steht
- 5 Y³ für O, S oder NR² steht,
- Y⁴ für O, S oder NR^a steht,
- 10 A für Alkyl steht,
- Ar für Aryl oder Heteroaryl steht,
- Het für Heteroaryl steht,
- 15 R^c und R^d unabhängig voneinander von den für R¹ bis R⁴ angegebenen Bedeutungen ausgewählt sind, und
- u und v unabhängig voneinander für 0, 1, 2 oder 3 steht,
- 20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Tautomere, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 25 8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, ausgewählt unter:
- N-(3-Benzyl-7-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-ylmethyl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-benzamid;
- N-(3-Benzyl-7-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-ylmethyl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid;
- 30 N-(2-Amino-ethyl)-N-(3-benzyl-7-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-ylmethyl)-benzamid;

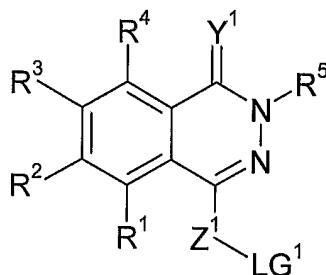
N-(3-Amino-propyl)-N-(3-benzyl-7-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-ylmethyl)-benzamid;

Thiophen-2-carbonsäure-(3-amino-propyl)-(3-benzyl-7-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-ylmethyl)-amid;

5 N-(3-Amino-1-benzyl-propyl)-N-(3-benzyl-7-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-ylmethyl)-isobutyramid;

und die pharmazeutische verträglichen Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere davon, einschließlich Mischungen der Formen in allen Verhältnissen, und bevorzugt die Salze und/oder Solvate davon, und insbesondere die physiologisch verträglichen Salze und/oder Solvate davon.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 8 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man
- 15 a) eine Verbindung der Formel II

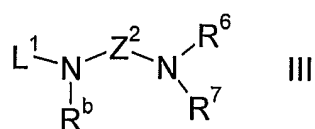


II

25 worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Y³ und Z¹ die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebene Bedeutungen haben, und LG¹ für eine Abgangsgruppe steht,

30 mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt,

- 91 -

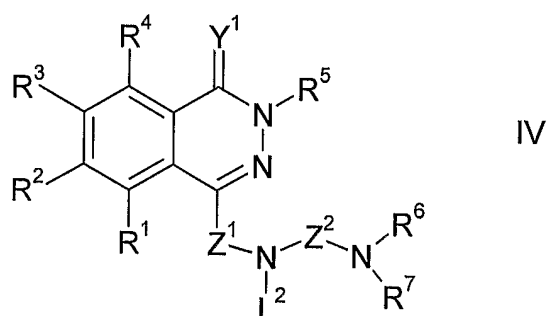


5 worin
 R^6 , R^7 und Z^2 die die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebene
 Bedeutungen aufweisen;

L^1 für H oder ein Metallatom steht,
 R^b entweder für L^2 oder für $\text{Z}^3\text{-R}^8$, worin
 10 L^2 für H oder ein Metallatom steht; und
 Z^3 und R^8 die hierin angegebene Bedeutung aufweist,

 und, wenn R^b für L^2 steht, das gemäß Reaktionsschritt a) erhaltene
 Produkt der Formel

15



20

b) mit einer Verbindung der Formel V umgesetzt

25



worin

30

Z^3 und R^8 die hierin angegebene Bedeutung aufweisen, und

LG^2 für eine Abgangsgruppe steht,

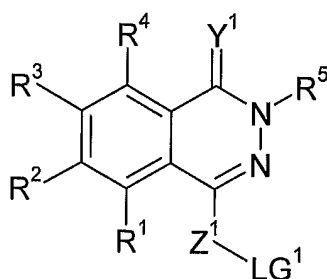
und optional

c) die erhaltene Verbindung der Formel I isoliert und/oder mit einer Säure oder einer Base behandelt, um sie in eines ihrer Salze zu überführen.

5

10. Verbindung der Formel II,

10



II

15

worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Y¹ und Z¹ die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebene Bedeutungen haben, und LG¹ für eine Abgangsgruppe steht,

20

sowie die Solvate, Salze und Stereoisomere davon, einschließlich Mischungen der Formen in allen Verhältnissen.

11. Verwendung einer Verbindung der Formel II nach Anspruch 10 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8.

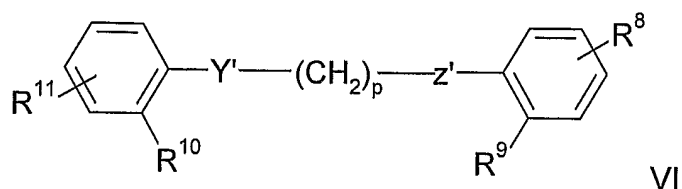
25

12. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomere und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

30

13. Mischung enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I sowie Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formel VI, deren Analoga und/oder seiner Metaboliten,

5

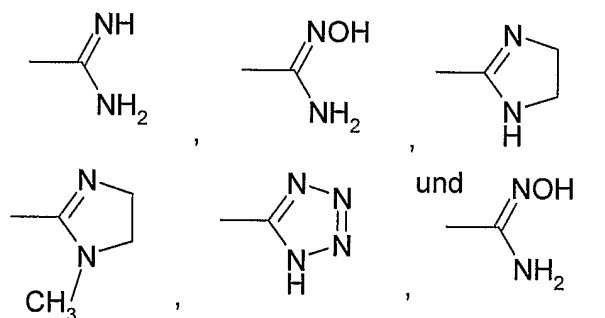


10

worin

Y' und Z' jeweils unabhängig voneinander O oder N bedeuten, R⁹ und R¹⁰ jeweils unabhängig voneinander H, OH, Halogen, OC1-10-Alkyl, OCF₃, NO₂ oder NH₂ bedeuten, n eine ganze Zahl zwischen 2 und 6, jeweils einschließlich, bedeutet und R⁸ und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander an der meta- oder para-Position stehen und aus der Gruppe:

20



25

ausgewählt sind.

14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei als Verbindung der Formel VI Pentamidin oder seine Salze verwendet werden.

30

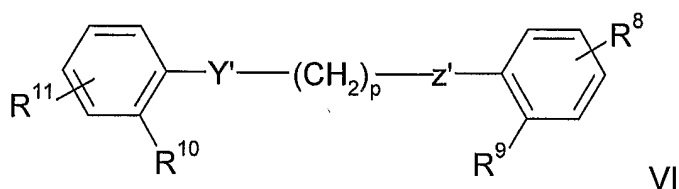
15. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate,

Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen oder der Mischung nach Anspruch 13, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten.

- 5 16. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Krankheiten durch die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der mitotischen Motor-Proteins Eg5 beeinflusst werden können.
- 10 17. Verwendung von Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder der Mischung nach Anspruch 13, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Krebskrankheiten.
- 15 18. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 17, wobei die Krebskrankheiten mit einem 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 einhergehen.
- 20 19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei der Tumor aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom und Kolokarzinom stammt.
- 25 20. Verwendung nach Anspruch 17, wobei die zu behandelnde Krebs-Krankheit ein Tumor des Blut- und Immunsystems ist.
- 30 21. Verwendung nach Anspruch 20, wobei der Tumor aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen

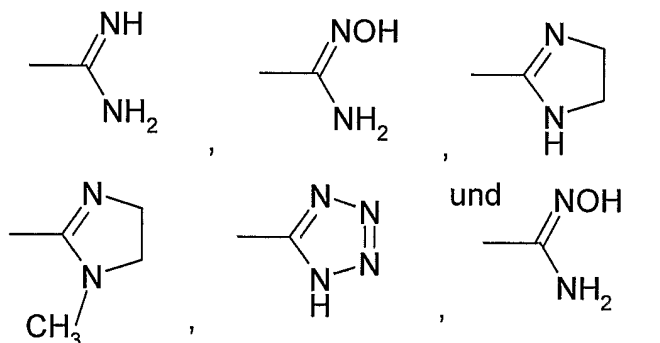
lymphatischen Leukämie stammt.

22. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formel VI, deren Analoga und/oder seiner Metaboliten,



15 worin

Y' und Z' jeweils unabhängig voneinander O oder N bedeuten, R⁹ und R¹⁰ jeweils unabhängig voneinander H, OH, Halogen, OC1-10-Alkyl, OCF₃, NO₂ oder NH₂ bedeuten, n eine ganze Zahl zwischen 2 und 6, jeweils einschließlich, bedeutet und R⁸ und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander an der meta- oder para-Position stehen und aus der Gruppe:



ausgewählt sind, wobei

5 die Verbindungen der Formel I und die Verbindungen der Formel VI, ihre Analoga und/oder ihre Metaboliten gleichzeitig oder innerhalb von 14 Tagen voneinander in Mengen verabreicht werden, die ausreichen, um das Wachstum eines Tumors oder von anderen hyperproliferativen Zellen zu hemmen.

23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei als Verbindung der Formel VI Pentamidin oder seine Salze verwendet werden.
- 10 24. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in Kombination mit Radiotherapie und einer Verbindung
- 15 aus der Gruppe 1) Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer
- 20 verabreicht wird.

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/001525

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D237/32 C07D409/12 A61K31/502 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 A61P

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE '22 38 566 A1 (INOUE, MICHIO, CHOFU, TOKIO) 15 February 1973 (1973-02-15) page 21 - page 22; examples 32-38; table III	10
X	WYMAN R VAUGHAN & CO: "The preparation of some phtalazines and related substances" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 68, no. 7, July 1946 (1946-07), pages 1314-1316, XP002341600 ISSN: 0002-7863 page 1314, right-hand column; compound IV ----- -/--	10

☒ 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.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 May 2006

Date of mailing of the international search report

22/06/2006

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

van Laren, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/001525

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BERNARD A M ET AL: "A NEW AND EFFICIENT SYNTHESIS OF PHTHALAZIN-1(2H)-ONES" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, no. 3, March 1998 (1998-03), pages 317-320, XP001010445 ISSN: 0039-7881 table 1; compounds 3A-Q	10
X	AL-AWADHI H ET AL: "New Synthetic Approaches to Condensed Pyridazinones: Alkylpyridazinyl Carbonitriles as Building Blocks for the Synthesis of Condensed Pyridazinones" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 51, no. 46, 13 November 1995 (1995-11-13), pages 12745-12762, XP004104656 ISSN: 0040-4020 compound 14	10
X	ELNAGDI ET AL.: "Studies on Alkyl Heterocyclic Aromatic Compounds: New Routes for the Synthesis of Polyazanaphthalenes" ZEITSCHRIFT FÜR NATURFORSCHUNG, vol. 44b, 1989, pages 683-689, XP002379635 compounds 16A-F	10
X	US 6 180 629 B1 (WANG XIAOJING ET AL) 30 January 2001 (2001-01-30) column 1, lines 15-34; claims 1,9,15,22,24	1-24
A	WO 03/014090 A (PHARMACIA ITALIA S.P.A; PULICI, MAURIZIO) 20 February 2003 (2003-02-20) abstract; claims 1-3,11	1,9, 11-15, 17,22,24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/001525

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2238566	A1	15-02-1973	AR 194123 A1 22-06-1973
			AR 197089 A1 15-03-1974
			AR 197156 A1 15-03-1974
			AT 317233 B 26-08-1974
			AT 320658 B 25-02-1975
			AU 461281 B2 22-05-1975
			AU 4484372 A 24-01-1974
			AU 461018 B2 15-05-1975
			AU 4494072 A 31-01-1974
			BE 787138 A1 01-12-1972
			BE 787139 A1 01-12-1972
			CA 966489 A1 22-04-1975
			CA 999236 A1 02-11-1976
			CH 580081 A5 30-09-1976
			CH 577980 A5 30-07-1976
			CS 180587 B2 31-01-1978
			CS 180588 B2 31-01-1978
			DE 2237832 A1 15-02-1973
			DK 131857 B 15-09-1975
			DK 143159 B 06-07-1981
			ES 405456 A1 16-07-1975
			ES 405555 A1 01-07-1975
			FR 2150735 A1 13-04-1973
			FR 2150736 A1 13-04-1973
			GB 1404368 A 28-08-1975
			GB 1404367 A 28-08-1975
			HU 163726 B 27-10-1973
			HU 165815 B 28-11-1974
			IE 36597 B1 08-12-1976
			IE 36598 B1 08-12-1976
			JP 48026781 A 09-04-1973
			JP 51016430 B 24-05-1976
			LU 65855 A1 15-01-1973
			LU 65856 A1 15-01-1973
			NL 7210369 A 07-02-1973
			NL 7210370 A 07-02-1973
			NO 134113 B 10-05-1976
			SE 408177 B 21-05-1979
			SE 406587 B 19-02-1979
			SU 513622 A3 05-05-1976
			SU 577986 A3 25-10-1977
			US 3864343 A 04-02-1975
			YU 201372 A 30-04-1980
			ZA 7205202 A 25-04-1973
			ZA 7205203 A 25-04-1973
US 6180629	B1	30-01-2001	NONE
WO 03014090	A	20-02-2003	BR 0211807 A 21-09-2004
			CA 2455759 A1 20-02-2003
			CN 1538960 A 20-10-2004
			CZ 20040305 A3 18-08-2004
			EP 1427708 A1 16-06-2004
			JP 2005501085 T 13-01-2005
			MX PA04000905 A 02-04-2004
			NO 20040547 A 03-03-2004
			NZ 531310 A 24-02-2006
			US 2003073692 A1 17-04-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/001525

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03014090	A	ZA 200401316 A	10-03-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/001525

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV.. C07D237/32 C07D409/12 A61K31/502 A61P35/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D A61K A61P

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 22 38 566 A1 (INOUE, MICHIO, CHOFU, TOKIO) 15. Februar 1973 (1973-02-15) Seite 21 - Seite 22; Beispiele 32-38; Tabelle III	10
X	WYMAN R VAUGHAN & CO: "The preparation of some phthalazines and related substances" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, Bd. 68, Nr. 7, Juli 1946 (1946-07), Seiten 1314-1316, XP002341600 ISSN: 0002-7863 Seite 1314, rechte Spalte; Verbindung IV ----- -/--	10

☒ 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

24. Mai 2006

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

22/06/2006

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

van Laren, M

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BERNARD A M ET AL: "A NEW AND EFFICIENT SYNTHESIS OF PHTHALAZIN-1(2H)-ONES" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, Nr. 3, März 1998 (1998-03), Seiten 317-320, XP001010445 ISSN: 0039-7881 Tabelle 1; Verbindungen 3A-Q	10
X	AL-AWADHI H ET AL: "New Synthetic Approaches to Condensed Pyridazinones: Alkylpyridazinyl Carbonitriles as Building Blocks for the Synthesis of Condensed Pyridazinones" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 51, Nr. 46, 13. November 1995 (1995-11-13), Seiten 12745-12762, XP004104656 ISSN: 0040-4020 Verbindung 14	10
X	ELNAGDI ET AL.: "Studies on Alkyl Heterocyclic Aromatic Compounds: New Routes for the Synthesis of Polyazanaphthalenes" ZEITSCHRIFT FÜR NATURFORSCHUNG, Bd. 44b, 1989, Seiten 683-689, XP002379635 Verbindungen 16A-F	10
X	US 6 180 629 B1 (WANG XIAOJING ET AL) 30. Januar 2001 (2001-01-30) Spalte 1, Zeilen 15-34; Ansprüche 1,9,15,22,24	1-24
A	WO 03/014090 A (PHARMACIA ITALIA S.P.A; PULICI, MAURIZIO) 20. Februar 2003 (2003-02-20) Zusammenfassung; Ansprüche 1-3,11	1,9, 11-15, 17,22,24

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/001525

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2238566	A1	15-02-1973	AR 194123 A1 22-06-1973
			AR 197089 A1 15-03-1974
			AR 197156 A1 15-03-1974
			AT 317233 B 26-08-1974
			AT 320658 B 25-02-1975
			AU 461281 B2 22-05-1975
			AU 4484372 A 24-01-1974
			AU 461018 B2 15-05-1975
			AU 4494072 A 31-01-1974
			BE 787138 A1 01-12-1972
			BE 787139 A1 01-12-1972
			CA 966489 A1 22-04-1975
			CA 999236 A1 02-11-1976
			CH 580081 A5 30-09-1976
			CH 577980 A5 30-07-1976
			CS 180587 B2 31-01-1978
			CS 180588 B2 31-01-1978
			DE 2237832 A1 15-02-1973
			DK 131857 B 15-09-1975
			DK 143159 B 06-07-1981
			ES 405456 A1 16-07-1975
			ES 405555 A1 01-07-1975
			FR 2150735 A1 13-04-1973
			FR 2150736 A1 13-04-1973
			GB 1404368 A 28-08-1975
			GB 1404367 A 28-08-1975
			HU 163726 B 27-10-1973
			HU 165815 B 28-11-1974
			IE 36597 B1 08-12-1976
			IE 36598 B1 08-12-1976
			JP 48026781 A 09-04-1973
			JP 51016430 B 24-05-1976
			LU 65855 A1 15-01-1973
			LU 65856 A1 15-01-1973
			NL 7210369 A 07-02-1973
			NL 7210370 A 07-02-1973
			NO 134113 B 10-05-1976
			SE 408177 B 21-05-1979
			SE 406587 B 19-02-1979
			SU 513622 A3 05-05-1976
			SU 577986 A3 25-10-1977
			US 3864343 A 04-02-1975
			YU 201372 A 30-04-1980
			ZA 7205202 A 25-04-1973
			ZA 7205203 A 25-04-1973
US 6180629	B1	30-01-2001	KEINE
WO 03014090	A	20-02-2003	BR 0211807 A 21-09-2004
			CA 2455759 A1 20-02-2003
			CN 1538960 A 20-10-2004
			CZ 20040305 A3 18-08-2004
			EP 1427708 A1 16-06-2004
			JP 2005501085 T 13-01-2005
			MX PA04000905 A 02-04-2004
			NO 20040547 A 03-03-2004
			NZ 531310 A 24-02-2006
			US 2003073692 A1 17-04-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/001525

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03014090 A	ZA	200401316 A	10-03-2005