

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



PCT

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Juli 2009 (30.07.2009)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/092431 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/011098

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

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Dezember 2008 (23.12.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2008 005 493.3 22. Januar 2008 (22.01.2008) DE

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

(72) Erfinder; und

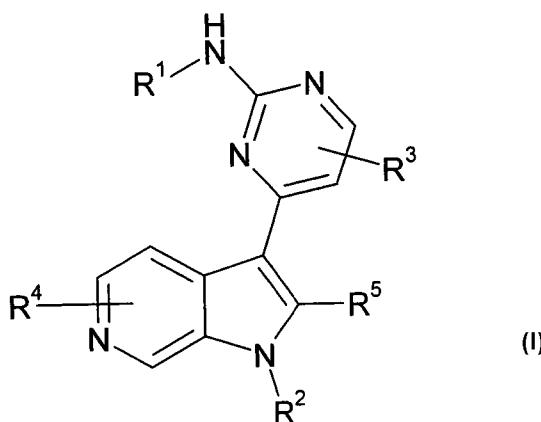
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **DORSCH, Dieter** [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). **SIRRENBERG, Christian** [DE/DE]; Taunusstrasse 10, 64289 Darmstadt (DE). **MUELLER, Thomas, J., J.** [DE/DE]; Flemingweg 67, 40591 Duesseldorf (DE). **MERKUL, Eugen** [DE/DE]; Max-Born-Strasse 34 / WE 72, 40591 Duesseldorf (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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

(54) Title: 4-(PYRROLO[2,3-C]PYRIDINE-3-YL)-PYRIMIDINE-2-AMINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: 4-(PYRROLO[2,3-C]PYRIDINE-3-YL)-PYRIMIDIN-2-AMIN-DERIVATIVE



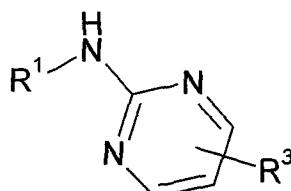
(57) Abstract: The invention relates to compounds of the formula (I), where R¹, R², R³, R⁴, and R⁵ have the meanings stated in claim 1, are inhibitors of cell proliferation/cell vitality, and can be used for the treatment of tumors.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I) worin R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sind Inhibitoren der Zellproliferation/Zellvitalität und können zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

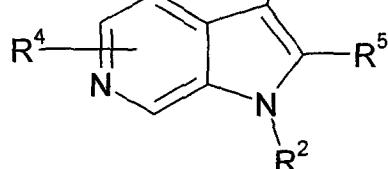
4-(Pyrrolo[2,3-c]pyridine-3-yl)-pyrimidin-2-yl-amin-derivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



10



I

worin

15 R^1 H, A, $-[C(R^6)_2]_nAr$, $-[C(R^6)_2]_nHet$ oder $-[C(R^6)_2]_nCycloalkyl$,
 R^2 H, A, Benzyl oder $CH_2CH_2OR^6$,

20 R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, Hal, CN,
 $-[C(R^6)_2]_nAr$, $-[C(R^6)_2]_nHet$ oder $-[C(R^6)_2]_nCycloalkyl$,

25 R^5 H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 R^6 H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin
eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder
durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F
ersetzt sein können,

30 Cycloalkyl Cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen, das zusätzlich durch Alkyl
mit 1-6 C-Atomen substituiert sein kann,

35 Hal F, Cl, Br oder I,
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,
 OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, NR^6COA , NR^6SO_2A ,
 COR^6 , $SO_2N(R^6)_2$ und/oder $S(O)_pA$ substituiertes Phenyl,
Het einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch Hal, A,
 OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, NR^6COA , NR^6SO_2A ,
 COR^6 , SO_2NR^6 , $S(O)_pA$ und/oder =O (Carbonylsauerstoff)

substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, und/oder O- und/oder S-Atomen,

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

p 0, 1 oder 2

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereo-isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

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

15

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze und/oder Solvate bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

20

Insbesondere zeigen sie eine inhibierende Wirkung der Zellproliferation/ Zellvitalität als Antagonisten oder Agonisten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher zur Bekämpfung und/oder Behandlung von Tumoren, Tumorwachstum und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

25

Die antiproliferative Wirkung kann in einem Proliferationsassay/ Vitalitätsassay getestet werden.

Andere Amino-pyrimidinylderivate sind in WO 2006/050076 beschrieben.

30

Andere 4-(Pyrrolopyridinyl)-pyrimidinyl-2-amin-derivate sind beispielsweise von P.M. Fresneda et al. in Tetrahedron 57 (2001) 2355-2363 beschrieben.

Andere 4-(Pyrrolopyridinyl)-pyrimidinyl-2-amin-derivate beschreibt auch A. Karpov in seiner Dissertation, Universität Heidelberg, April 2005.

35

Andere Amino-pyrimidinderivate, die einen 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-4-yl-Rest tragen, sind zur Behandlung von entzündlichen und Autoimmunerkrankungen in WO 2004/089913 beschrieben.

5 Dementsprechend werden die erfindungsgemäßen Verbindungen oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon für die Behandlung von Krebs verabreicht, einschließlich solider Karzinome, wie zum Beispiel Karzinome (z. B. der Lungen, des Pankreas, der Schilddrüse, der Harnblase oder des
10 Kolons), myeloische Erkrankungen (z. B. myeloische Leukämie) oder Adenome (z. B. villöses Kolonadenom).
Zu den Tumoren zählen weiterhin die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkarzinom, darunter
15 Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom, Bauchspeicheldrüsen- und/oder Brustkarzinom.

20 Die Verbindungen sind ferner nützlich bei der Behandlung der durch HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus Typ 1) induzierten Immunschwäche.

Als krebsartige hyperproliferative Erkrankungen sind Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs,
25 Ösophaguskrebs, gynäkologischer Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphome, chronische Leukämie und akute Leukämie anzusehen. Insbesondere krebsartiges Zellwachstum ist eine Erkrankung, die ein Ziel der vorliegenden Erfindung darstellt. 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
30 Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung
35

eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

5 Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen antiproliferative Wirkung aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden an einen Patienten mit einer hyperproliferativen Erkrankung verabreicht, z. B. zur Inhibition des Tumorwachstums, zur Verminderung der mit einer lymphoproliferativen Erkrankung einhergehenden Entzündung, zur 10 Inhibition der Transplantatabstoßung oder neurologischer Schädigung aufgrund von Gewebereparatur usw. Die vorliegenden Verbindungen sind nützlich für prophylaktische oder therapeutische Zwecke. Wie hierin verwendet, wird der Begriff „Behandeln“ als Bezugnahme sowohl auf die 15 Verhinderung von Krankheiten als auch die Behandlung vorbestehender Leiden verwendet. Die Verhinderung von Proliferation/ Vitalität wird durch Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen vor Entwicklung der evidenten Krankheit erreicht, z. B. zur Verhinderung des Tumorwachstums. Als Alternative werden die Verbindungen zur Behandlung andauernder 20 Krankheiten durch Stabilisation oder Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten verwendet.

25 Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung 30 stellen.

35 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 inkubiert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen,

Zelltod zu induzieren oder Zellproliferation, Zellvitalität oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche.

Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die Menge nach der Behandlung zurückbleibenden

5 Zellen werden dann bestimmt.

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

10 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

15 keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden.

Es gibt viele mit einer Deregulation der Zellproliferation und des Zelltods

(Apoptose) einhergehende Erkrankungen. Die Leiden von Interesse

20 schließen die folgenden Leiden ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Die

erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich bei der Behandlung einer

Reihe verschiedener Leiden, bei denen Proliferation und/oder Migration

glatter Muskelzellen und/oder Entzündungszellen in die Intimaschicht eines

Gefäßes vorliegt, resultierend in eingeschränkter Durchblutung dieses

25 Gefäßes, z. B. bei neointimalen okklusiven Läsionen. Zu okklusiven

Transplantat-Gefäßerkrankungen von Interesse zählen Atherosklerose,

koronare Gefäßerkrankung nach Transplantation, Venentransplantatstenose,

peri-anastomotische Prothesenrestenose, Restenose nach Angioplastie oder

30 Stent-Platzierung und dergleichen.

Die Verbindungen der Formel I, wirken auch als Regulatoren, Modulatoren oder Inhibitoren von Proteinkinasen, insbesondere des Typs Serin/Threonin-Kinase. Die Verbindungen zeigen auch Wirkung gegen TGF-beta-Kinase,

35 hSGK und/oder CDK2.

Durch Proteinkinasen hervorgerufene Erkrankungen sind durch eine anomale Aktivität oder Hyperaktivität solcher Proteinkinasen gekennzeichnet. Anomale Aktivität betrifft entweder: (1) die Expression in Zellen, die gewöhnlich diese Proteinkinasen nicht exprimieren; (2) erhöhte Kinasen-5 Expression, die zu unerwünschter Zellproliferation, wie Krebs, führt; (3) erhöhte Kinasen-Aktivität, die zu unerwünschter Zellproliferation, wie Krebs, und/oder zu Hyperaktivität der entsprechenden Proteinkinasen führt.

Hyperaktivität bezieht sich entweder auf eine Amplifikation des Gens, das 10 eine bestimmte Proteinkinase codiert, oder die Erzeugung eines Aktivitäts-Spiegels, der mit einer Zellproliferationserkrankung korreliert werden kann (d.h. mit steigendem Kinase-Spiegel steigt die Schwere eines oder mehrerer Symptome der Zellproliferationserkrankung) die biologische Verfügbarkeit 15 einer Proteinkinase kann auch durch das Vorhandensein oder Fehlen eines Satzes von Bindungsproteinen dieser Kinase beeinflusst werden.

Die wichtigsten Krebsarten, die unter Verwendung einer erfindungsgemäßen 20 Verbindung behandelt werden können, umfassen Kolorektalkrebs, kleinzelligen Lungenkrebs, nicht-kleinzelligen Lungenkrebs, das multiple Myelom sowie das Nierenzellkarzinom und das Endometriumkarzinom, besonders auch Krebsarten, in denen PTEN mutiert ist, u. a. Brustkrebs, 25 Prostata-Krebs und Glioblastom.

Zudem können die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, um bei gewissen existierenden Krebs-Chemotherapien und -bestrahlungen additive oder synergistische Effekte zu erzielen und/oder, um die 30 Wirksamkeit gewisser existierender Krebs-Chemotherapien und -bestrahlungen wiederherzustellen.

Unter den Verbindungen der Formel I versteht man auch deren 35 pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, sowie alle polymorphen Formen.

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

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

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

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

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, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:

verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

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

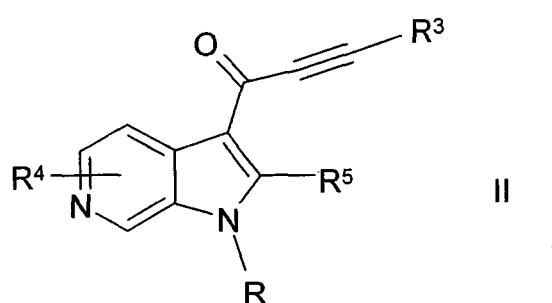
Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der
5 Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im
Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer
Verbindungen.

10 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre
Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I
nach den Ansprüchen 1-13 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze,
15 Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin $R^1 = H$ und $R^3 \neq H$ ist,

20 eine Verbindung der Formel II



30 worin R eine Schutzgruppe bedeutet,
R³, R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

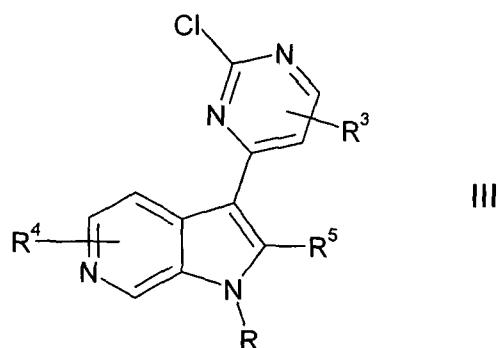
35 mit Guanidin umsetzt,

und gleichzeitig oder anschließend die Schutzgruppe R abspaltet,

oder

5 b) eine Verbindung der Formel III

10

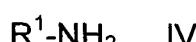


15

worin R eine Schutzgruppe bedeutet,
 R³, R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

20

mit einer Verbindung der Formel IV



25

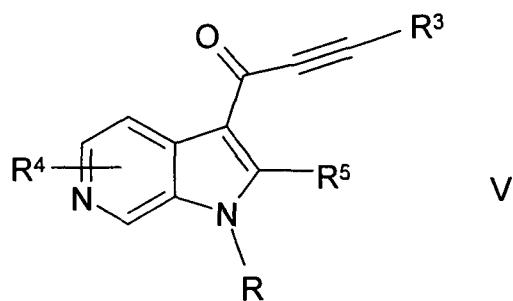
worin R¹ -[C(R⁶)₂]_nAr oder -[C(R⁶)₂]_nHet bedeutet,
 und Ar, Het, R⁶ und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

oder

30

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R¹ ≠ H und R³ = H ist,
 eine Verbindung der Formel V

35



worin R eine Schutzgruppe bedeutet,

10 R³ Trialkylsilyl, wobei Alkyl 1-6 C-Atome hat,

R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit durch R¹ substituiertem Guanidin umsetzt, wobei

15 R¹ -[C(R⁶)₂]_nAr oder -[C(R⁶)₂]_nHet bedeutet,

und gleichzeitig oder anschließend die Schutzgruppe R abspaltet,

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

20 Vor- und nachstehend haben die Reste R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

25 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 30 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.

35 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.

In A können auch eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen ersetzt sein. So bedeutet A z.B. auch 2-Methoxy-ethyl.

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

Ar bedeutet z.B. 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-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, o-, m- oder p-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, o-, m- oder p-Methylaminosulfonylphenyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, 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, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, p-Iodphenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Ar bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OR⁶ und/oder CN substituiertes Phenyl.

Het bedeutet, ungeachtet weiterer Substitutionen, 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-Iothiazolyl, 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-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 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-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxaliny, 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.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Unsubstituiertes Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-

Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-

Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-

benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

5 Het bedeutet weiterhin vorzugsweise einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch A substituierten ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, und/oder O- und/oder S-Atomen.

10 Het bedeutet besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazol, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Chinolyl oder 1,3-Benzodioxolyl.

15

R¹ bedeutet vorzugsweise H, -[C(R⁶)₂]_nAr oder -[C(R⁶)₂]_nHet.

R¹ bedeutet besonders bevorzugt H, Phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, Pyridyl, Thiazolyl, 4-Methyl-thiazol-2-yl oder Benzimidazol-2-yl.

R² bedeutet vorzugsweise H.

25 R³ bedeutet vorzugsweise H, A, Benzyl oder CH₂CH₂OCH₃.

R³ bedeutet vorzugsweise H, A, -[C(R⁶)₂]_nHet oder -[C(R⁶)₂]_nAr.

R⁴ bedeutet vorzugsweise H.

R⁵ bedeutet vorzugsweise H.

30 R⁶ bedeutet vorzugsweise H oder CH₃.

n bedeutet vorzugsweise 0 oder 1.

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.

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

5 Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste 10 eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ik ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene 15 Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia R¹ H, -[C(R⁶)₂]_nAr oder -[C(R⁶)₂]_nHet bedeutet;

20 in Ib R² H, A, Benzyl oder CH₂CH₂OCH₃ bedeutet;

in Ic R³ H, A, -[C(R⁶)₂]_nHet oder -[C(R⁶)₂]_nAr bedeutet;

25 in Id R⁴ H bedeutet;

in Ie R⁵ H bedeutet;

30 in If A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, bedeutet;

35 in Ig A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können ,

bedeutet;

5 in I_h Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A,
Hal, OR⁶ und/oder CN substituiertes Phenyl,

bedeutet;

10 in I_i Het einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch A
substituierten ein- oder zweikernigen aromatischen
Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, und/oder O- und/oder S-
Atomen

bedeutet;

15 in I_j Het unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A
substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl,
Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl,
Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazol, Pyridazinyl, Pyrazinyl,
20 Indolyl, Isoindolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Chinolyl oder
1,3-Benzodioxolyl,

bedeutet;

25 in I_k R¹ H, -[C(R⁶)₂]_nAr oder -[C(R⁶)₂]_nHet,

R² H, A, Benzyl oder CH₂CH₂OCH₃,

R³ H, A, -[C(R⁶)₂]_nHet oder -[C(R⁶)₂]_nAr,

R⁴ H,

R⁵ H,

30 R⁶ H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A,
Hal, OR⁶ und/oder CN substituiertes Phenyl,

35 Het unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A

substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl,

Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl,
Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazol, Pyridazinyl, Pyrazinyl,
Indolyl, Isoindolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Chinolyl oder
1,3-Benzodioxolyl,

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

bedeuten;

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

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,
15 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.

20 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II oder der Formel V und mit einem Guanidinsalz, wie z.B. Guanidiniumcarbonat, umsetzt.

25 Die Verbindungen der Formel II und der Formel V sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

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

35 Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der

Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen
einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa
-15° und 150°, normalerweise zwischen 40° und 130°, besonders bevorzugt
zwischen 60° und 110°C.

10 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylool; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

15

20

25 Besonders bevorzugt sind Glykolether, wie Ethylenglycolmonomethylether, THF, Dichlormethan und/oder DMF.

30 Bevorzugte Schutzgruppen sind z.B. Sulfonylschutzgruppen, wie Tosyl oder Mesyl, ferner Schutzgruppen wie z.B. BOC.

35 Verbindungen der Formel I können weiterhin vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel III und mit einer Verbindung der Formel IV, umsetzt.

Die Verbindungen der Formel III und der Formel IV sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

5 Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel und unter Bedingungen wie oben angegeben.

10 Die Verbindungen der Formeln I können ferner erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

15 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer NH₂-Gruppe eine NHR'-Gruppe (worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, z. B. BOC oder CBZ) enthalten.

20 Ferner sind Ausgangsstoffe bevorzugt, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer Hydroxyphenylgruppe eine R''O-phenylgruppe enthalten (worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet).

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

30 Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entferbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl-

oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMO; Arylsulfonyl wie Mtr, Pbf oder Pmc. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

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

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie

Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan,

5 Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser.

Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 10 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

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

20 Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei 25 Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in 30 Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Pharmazeutische Salze und andere Formen

35 Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer

pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel

5 Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin,

10 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

15 Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechen-

20 den Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der

25 Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid,

30 Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure),

35 Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat,

Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium.

Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein,

Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin,

Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C₁-C₄) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C₁-C₄)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C₁-C₄)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid

und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

5 Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, 10 Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

15 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 20 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.

25 Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditions-
salze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkali-
metallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet.

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

35 Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch

man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimzte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

10 Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, 15 Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein 20 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 25 pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in 30 bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren 35 Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten 5 Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro 10 Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen 15 mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich 20 buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intra- 25 dermalem) 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 30 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- 35 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, Tragant oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu

Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialen benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird.

Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diese 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.

5

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

10

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

20

Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler

25

Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungs moleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropyl-methacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder

30

Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen.

35

Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbau-baren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyran,

Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

5 An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein 10 beschrieben.

15 An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

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

25 Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder 30 suspendiert ist.

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

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

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 5 in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit 10 als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

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

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

Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektions- 25 Lösungen, 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 30 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 35 Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

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

10 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
15 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
20 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
25 Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die
30 Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

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

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

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

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

5

10

15

20

25

30

35

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

VERWENDUNG

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung und Bekämpfung von Krebserkrankungen.

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Krebs. Bevorzugte Karzinome für die Behandlung stammen aus der Gruppe Hirnkarzinom, Urogenitaltraktkarzinom, Karzinom des lymphatischen Systems, Magenkarzinom, Kehlkopfkarzinom und Lungenkarzinom Darmkrebs. Eine weitere Gruppe bevorzugter Krebsformen sind Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom.

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

Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung einer Krankheit, wobei die Krankheit ein fester Tumor ist.

Der feste 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, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopf und/oder der Lunge.

Der feste Tumor ist weiterhin vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeichel-drüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom.

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

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Knochen-Pathologien, wobei

die Knochenpathologie aus der Gruppe Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis stammt.

5 Die Verbindungen der Formel I können auch gemeinsam mit anderen gut bekannten Therapeutika, die aufgrund ihrer jeweiligen Eignung für das behandelte Leiden ausgewählt werden, verabreicht werden.

10 Die vorliegenden Verbindungen eignen sich auch zur Kombination mit bekannten Antikrebsmitteln. Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden: Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, Zytotoxika, antiproliferative Mittel, Prenyl-Proteintransferasehemmer, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, HIV-Protease-Hemmer, Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie weitere 15 Angiogenesehemmer. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie.

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

25 „Androgenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Androgenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere 30 5α-Reduktase-Hemmer, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

35 „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 Retinoidrezeptormodula-

toren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoïn, 13-cis-Retinsäure, 9-cis-Retinsäure, α -Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxy-phenyl)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, Tumornekrosefaktoren, interkaliernde Mittel, Mikrotubulin-Hemmer und Topoisomerase-Hemmer.

Zu den Zytotoxika zählen zum Beispiel Tirapazimin, Serteneïf, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, Dibromdulcït, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Imrosulfan-tosylat, Trofosfamid, Nimustin, Dibros-

pidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Profiromycin, Cisplatin, Iro-

fulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-

[diamin-platin(II)]bis[diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin, Arsentrioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin,

Zorubicin, Idarubicin, Daunorubicin, Bisantrén, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-

13-desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elinafid, MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridinyl-4-methylsulfonyl-

daunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesinsulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincaleukoblastin, Docetaxol,

Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin, RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-

(3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid,

TDX258 und BMS188797.

Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin, Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypipronyl-3',4'-O-exo-benzyliden-chartreusin,

9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamin,
1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]-
pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-dion, Lurtotecan, 7-[2-
(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNPI1100,
5 BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid, Sobuzoxan, 2'-
Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-9-
hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-carboxamid, Asulacrin,
(5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-
10 hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-
hexohydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylenedioxy)-
5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-
aminoethyl)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-
15 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-thioxanthan-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.

20 Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-
Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001,
sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin,
Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabin-
25 ocfosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin,
Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-Desoxy-2'-
methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-
30 Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-
[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-hepto-
pyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinascidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-4-oxo-
4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-
thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Flurouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-
35 (carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo-
(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ylessigsäureester, Swainsonin,
Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-

D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehyd-thiosemicarbazone. Die „antiproliferativen Mittel“ beinhalten auch andere monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren als bereits unter den „Angiogenese-Hemmern“ angeführt wurden, wie Trastuzumab, sowie
5 Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinannten virusvermittelten Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr. 6,069,134).

10 **Wirkungsnachweis von pharmakologischen Inhibitoren auf die Proliferation/Vitalität von Tumorzellen *in vitro***

1.0 Hintergrund

15 In der vorliegenden Versuchsbeschreibung wird die Hemmung der Tumorzellproliferation/ Tumorzellvitalität durch Wirkstoffe beschrieben. Die Zellen werden in geeigneter Zelldichte in Mikrotiterplatten (96-well Format) ausgesät und die Testsubstanzen werden in Form einer Konzentrationreihe zugegeben. Nach vier weiteren Tagen der Kultivierung in
20 serumhaltigem Medium kann die Tumorzellproliferation/ Tumorzellvitalität mittels eines Alamarblue-Testsystems bestimmt werden.

2.0 Versuchsdurchführung

25 **2.1 Zellkultur**
Beispielsweise käuflich erhältliche Colon-Carcinom-Zelllinien, Zelllinien des Eierstocks, Zelllinien der Prostata oder Zelllinien der Brust etc.
30 Die Zellen werden in Medium kultiviert. In Abständen von mehreren Tagen werden die Zellen mit Hilfe von Trypsin-Lösung von den Kulturschalen abgelöst und in geeigneten Verdünnung in frischem Medium ausgesät. Die Zellen werden bei 37° Celsius und 10% CO₂ kultiviert.

35 **2.2. Aussaat der Zellen**

5 Eine definierte Zellzahl (z.B. 2000 Zellen) werden pro Kultur/ well in einem Volumen von 180 μ l Kulturmedium in Mikrotiterplatten (96 well Zellkulturplatten) mit einer Mehrkanalpipette ausgesät. Die Zellen werden anschließend in einem CO₂-Brutschrank (37°C und 10% CO₂) kultiviert.

2.3. Zugabe der Testsubstanzen

10 Die Testsubstanzen werden beispielsweise in DMSO gelöst und anschließend in entsprechender Konzentration (gegebenenfalls einer Verdünnungsreihe) im Zellkulturmedium eingesetzt. Die Verdünnungsstufen können je nach Effizienz der Wirkstoffe und gewünschter Spreizung der Konzentrationen angepasst werden. Die Testsubstanzen werden in 15 entsprechenden Konzentrationen mit Zellkulturmedium versetzt. Die Zugabe der Testsubstanzen zu den Zellen kann am selben Tag wie die Aussat der Zellen erfolgen. Dazu wird aus der Vorverdünnungsplatte jeweils 20 μ l 20 Substanzlösung in die Kulturen/wells gegeben. Die Zellen werden für weitere 4 Tage bei 37°C Celsius und 10% CO₂ kultiviert.

2.4. Messung der Farbreaktion

25 Pro well werden jeweils 20 μ l AlamarBlue Reagenz gegeben und die Mikrotiterplatten werden beispielsweise für weitere sieben Stunden in einem CO₂-Brutschrank (bei 37°C und 10% CO₂) inkubiert. Die Platten werden an einem Reader mit einem Fluoreszenzfilter bei einer Wellenlänge von 540nm 30 gemessen. Die Platten können direkt vor der Messung leicht geschüttelt werden.

3. Auswertung

35 Der Extinktionswert der Mediumkontrolle (keine Verwendung von Zellen und Testsubstanzen) wird von allen anderen Extinktionswerten subtrahiert. Die

Kontrollen (Zellen ohne Testsubstanz) werden gleich 100 Prozent gesetzt und alle anderen Extinktionswerte hierzu in Beziehung gesetzt (beispielsweise in % der Kontrolle) ausgedrückt:

5 Rechnung:

$$\frac{100 * (\text{Wert mit Zellen und Testsubstanz} - \text{Wert der Mediumkontrolle})}{(\text{Wert mit Zellen} - \text{Wert der Mediumkontrolle})}$$

Die Bestimmung von IC_{50} Werten (50%ige Hemmung) erfolgt mit Hilfe von 10 Statistikprogrammen wie z.B. RS1.

10 IC_{50} -Daten erfindungsgemäßer Verbindungen sind in Tabelle 1 angegeben.

	Material	Best. Nr.	Hersteller
15	Mikrotiterplatten für die Zellkultur (Nunclon Surface 96well Plate)	167008	Nunc
	DMEM	P04-03550	Pan Biotech
	PBS (10x) Dulbecco	14200-067	Gibco
20	96well Platten (Polypropylen)	267334	Nunc
	AlamarBlue™	BUF012B	Serotec
	FCS	1302	Pan Biotech GmbH
25	Trypsin/EDTA Solution 10x	L 2153	Biochrom AG
	75cm ² Kulturflaschen	353136	BD Falcon
	A2780	93112519	ECACC
30	Colo205	CCL222	ATCC
	MCF7	HTB22	ATCC
	PC3	CRL-1435	ATCC
35	APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) (M+H) ⁺ .		

HPLC-Gradientensystem

Säule:

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

Eluenten:

Eluent A: 0.1 M wässr. NaH₂PO₄

Eluent B: Acetonitril + 10 % Wasser

10 Flußrate: 4 ml/min

Gradient:

0 min 1 % B

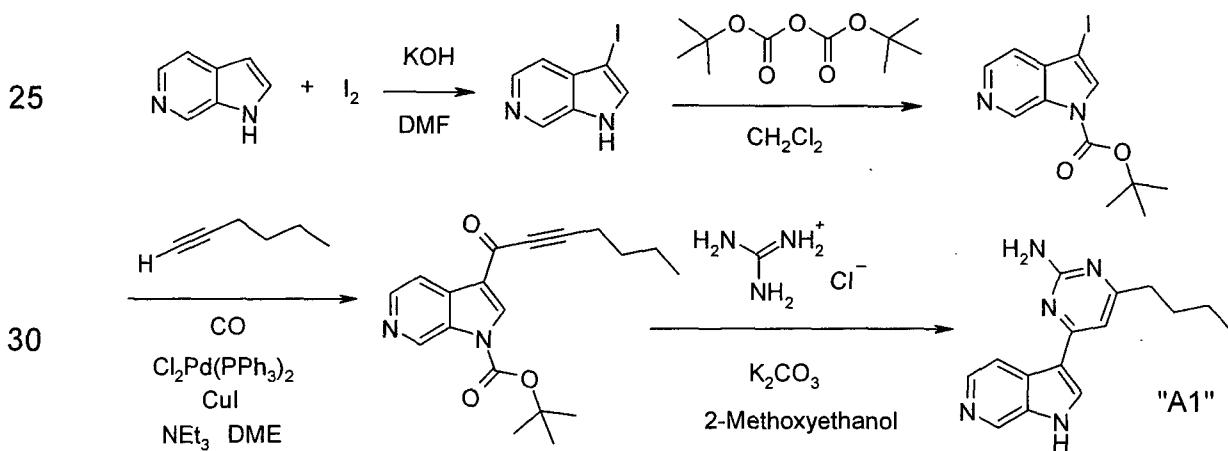
1 min 1 % B

7 min 99 % B

15 8 min 99 % B

Beispiel 1

20 Die Herstellung von 4-Butyl-6-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-ylamin ("A1") erfolgt analog nachstehendem Schema



35 1.1 Zu einer Lösung von 5.00 g (42.3 mmol) 1H-Pyrrolo[2,3-c]pyridin in 80 ml DMF werden 7.0 g (106 mmol) Kaliumhydroxid-Plätzchen gegeben

und hierzu bei Raumtemperatur und unter Rühren eine Lösung von 10.9 g (42.7 mmol) Iod in 80 ml DMF zugetropft und 45 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit einer Lösung von 5 ml 32 %igem Ammoniak und 1 g Natriumdisulfit in 1 l Wasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 5 3-Iod-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin als orangegelber Feststoff; ESI 245.

1.2 Zu einer Suspension von 4.74 g (19.4 mmol) 3-Iod-1H-pyrrolo[2,3-10 c]pyridin in 40 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur und unter Rühren eine Lösung von 5.06 ml (21.4 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat in 40 ml Dichlormethan innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird noch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum 15 eingedampft. Der Rückstand wird in Petrolether aufgenommen, abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 3-Iod-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carbonsäure-tert.-butylester als gelblicher Feststoff; ESI 345.

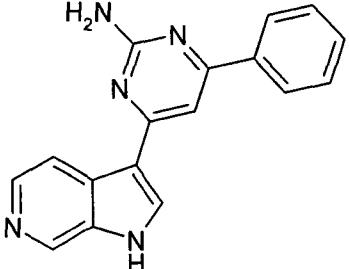
20 1.3 Eine unter Stickstoff gehaltene Lösung von 344 mg (1.00 mmol) 3-Iod-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-carbonsäure-tert.-butylester in 5 ml 1,2-Dimethoxyethan wird mit 35 mg (0.05 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid und 4 mg (0.02 mmol) Kupfer(I)iodid versetzt. In diese 25 Lösung wird in einer Autoklavenapparatur Kohlenmonoxid eingeleitet und 50 Minuten bei einem Druck von ca. 5 bar gerührt. Die Apparatur wird entspannt und unter Stickstoff 0.18 ml (1.50 mmol) 1-Hexin und 0.28 ml (2.00 mmol) Triethylamin zugegeben. Die Apparatur wird erneut unter einen Druck von 30 5.8 bar Kohlenmonoxid gesetzt und das Reaktionsgemisch 45 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter Natriumchloridlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit Petrolether/Ethylacetat als 35 Laufmittel chromatographiert: 3-Hept-2-inoyl-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-

carbonsäure-tert.-butylester als gelber Feststoff; F. 68-72°.

1.4 Eine Lösung von 326 mg (1.00 mmol) 3-Hept-2-inoyl-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-carbonsäure-tert.-butylester in 5 ml 2-Methoxyethanol wird mit 5 239 mg (2.50 mmol) Guanidinium-Hydrochlorid und 346 mg (2.50 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und das Gemisch 18 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten werden 20 ml gesättigte Natriumchloridlösung zugegeben und das Gemisch mit Dichlormethan extrahiert. Die organische 10 Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol/wässriger Ammoniak chromatographiert. Man erhält 4-Butyl-6-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-ylamin ("A1") als hellgelben Feststoff; ESI 268; F. 184-187° 15 (Zersetzung);

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.34 (sext, J = 7.3 Hz, 2H), 1.64 (quint, J = 7.3 Hz, 2H), 2.45-2.53 (m, 2H), 6.40 (bs, 2H), 6.95 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 12.1 (bs, 1H).

25 Analog erhält man die nachstehende Verbindung

Verbindung Nr.	Name und/oder Struktur	analytical data
"A2"	<p>4-Phenyl-6-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-ylamin</p> 	F. 242-244°

30

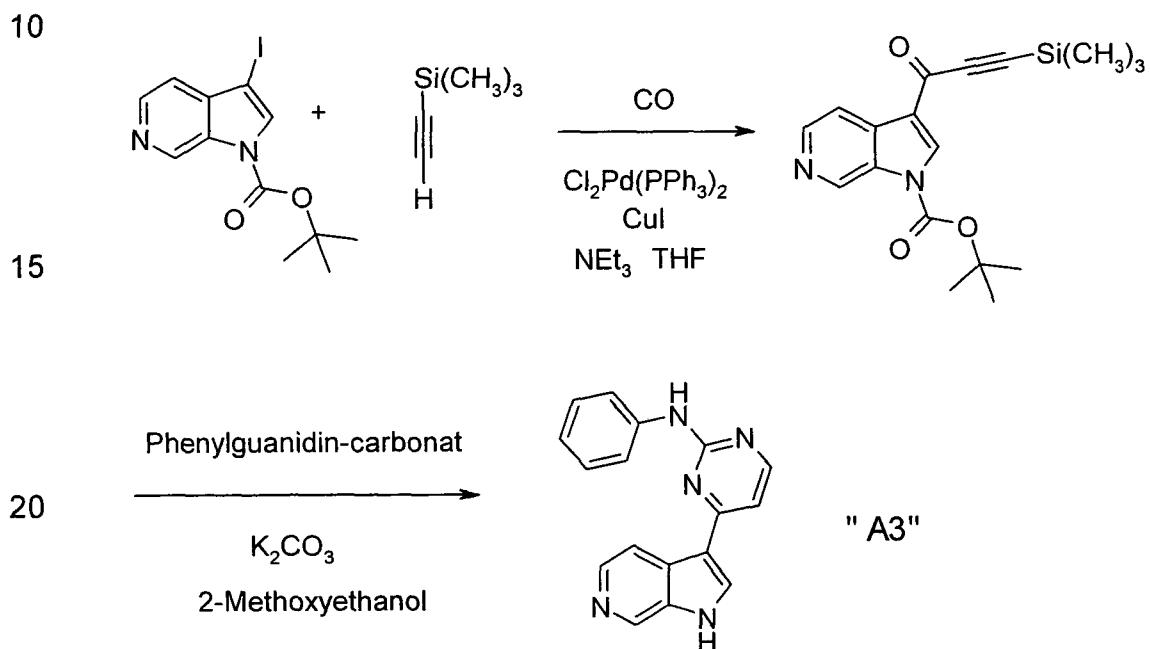
35

36 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ [ppm] = 6.64 (bs, 2H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.67 (m,

1H), 8.16-8.23 (m, 2H), 8.25 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 12.2 (bs, 1H).

5 Beispiel 2

Die Herstellung von Phenyl-[4-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-yl]-amin ("A3") erfolgt analog nachstehendem Schema



2.1 Eine unter Stickstoff gehaltene Lösung von 5.72 g (16.6 mmol) 3-Iod-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-carbonsäure-tert.-butylester in 100 ml THF wird mit 1.20 g (1.71 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid und 158 mg (0.83 mmol) Kupfer(I)iodid versetzt. In diese Lösung wird in einer Autoklavenapparatur Kohlenmonoxid eingeleitet und 50 Minuten bei einem Druck von ca. 5 bar gerührt. Die Apparatur wird entspannt und unter Stickstoff 2.45 g (24.9 mmol) Trimethylsilylacetylen und 1.68 g (16.6 mmol) Triethylamin zugegeben. Die Apparatur wird erneut unter einen Druck von 5 bar Kohlenmonoxid gesetzt und das Reaktionsgemisch 41 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter

Natriumchloridlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit Petrolether/Ethylacetat als Laufmittel chromatographiert: 3-(3-Trimethylsilylpropinoyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-carbonsäure-tert.-butylester als oranger Feststoff; ESI 343.

5 2.2 Eine Lösung von 85 mg (0.22 mmol) 3-(3-Trimethylsilylpropinoyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-carbonsäure-tert.-butylester in 1 ml 2-Methoxyethanol

10 wird mit 90 mg (0.27 mmol) Phenylguanidin-carbonat und 75 mg (0.54 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und das Gemisch 18 Stunden zum Sieden erhitzt.

Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol chromatographiert. Man erhält Phenyl-[4-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-yl]-amin ("A3") als farblosen Feststoff ; ESI 288;

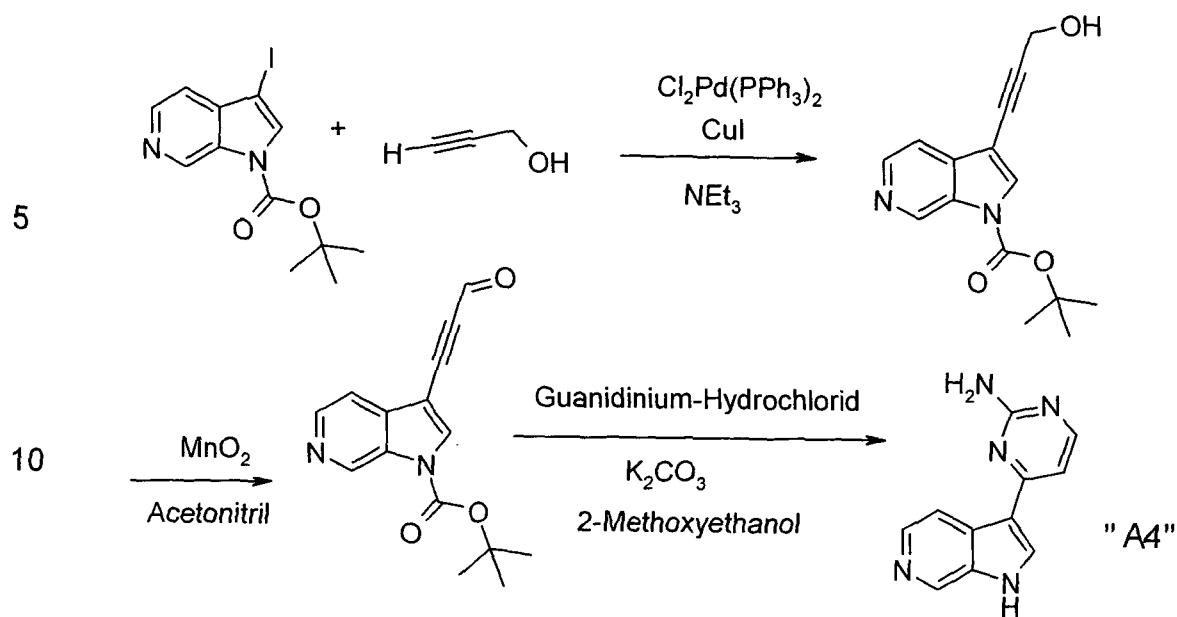
15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ [ppm] = 6.98 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.83 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 12.25 (bs, 1H).

Beispiel 3

25 Die Herstellung von 4-(1H-Pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-ylamin ("A4") erfolgt analog nachstehendem Schema

30

35



15 3.1 Eine unter Stickstoff gehaltene Lösung von 7.11 g (20.7 mmol) 3-Iod-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-carbonsäure-tert.-butylester in 100 ml THF wird mit 293 mg (0.41 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid und 161 mg (0.83 mmol) Kupfer(I)iodid versetzt. Danach werden nacheinander unter Stickstoff 1.83 ml (31.0 mmol) 2-Propin-1-ol und 5.73 ml (41.3 mmol) Triethylamin zugegeben und das Reaktionsgemisch 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter Natriumchloridlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit Petrolether / Ethylacetat / Triethylamin als Laufmittel chromatographiert: 3-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-carbonsäure-tert.-butylester als beiger Feststoff; EI-MS 272.

20 3.2 Eine Suspension von 136 mg (0.50 mmol) 3-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-carbonsäure-tert.-butylester in 2.5 ml Acetonitril wird mit 1.21 g (12.5 mmol) Mangandioxid versetzt und das Gemisch 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch eine Schicht Natriumsulfat filtriert und mit Petrolether/Ethylacetat 1:3 nachgewaschen.

25

30

35

Das Filtrat wird eingedampft: 3-(3-Oxoprop-1-inyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-carbonsäure-tert.-butylester als gelber Feststoff; EI-MS 270.

3.3 Eine Lösung von 60 mg (0.22 mmol) 3-(3-Oxoprop-1-inyl)-
5 pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-carbonsäure-tert.-butylester in 1 ml 2-Methoxyethanol
wird mit 53 mg (0.55 mmol) Guanidinium-Hydrochlorid und 53 mg (0.55
mmol) Kaliumcarbonat versetzt und das Gemisch 24 Stunden zum Sieden
erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch zwischen gesättigter
10 Natriumchlorid-Lösung und Dichlormethan verteilt. Die organische Phase
wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an
einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol/wässrigem Ammoniak
chromatographiert. Man erhält 4-(1H-Pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-
15 ylamin ("A4") als farblosen Feststoff; EI-MS 211.

Beispiel 4

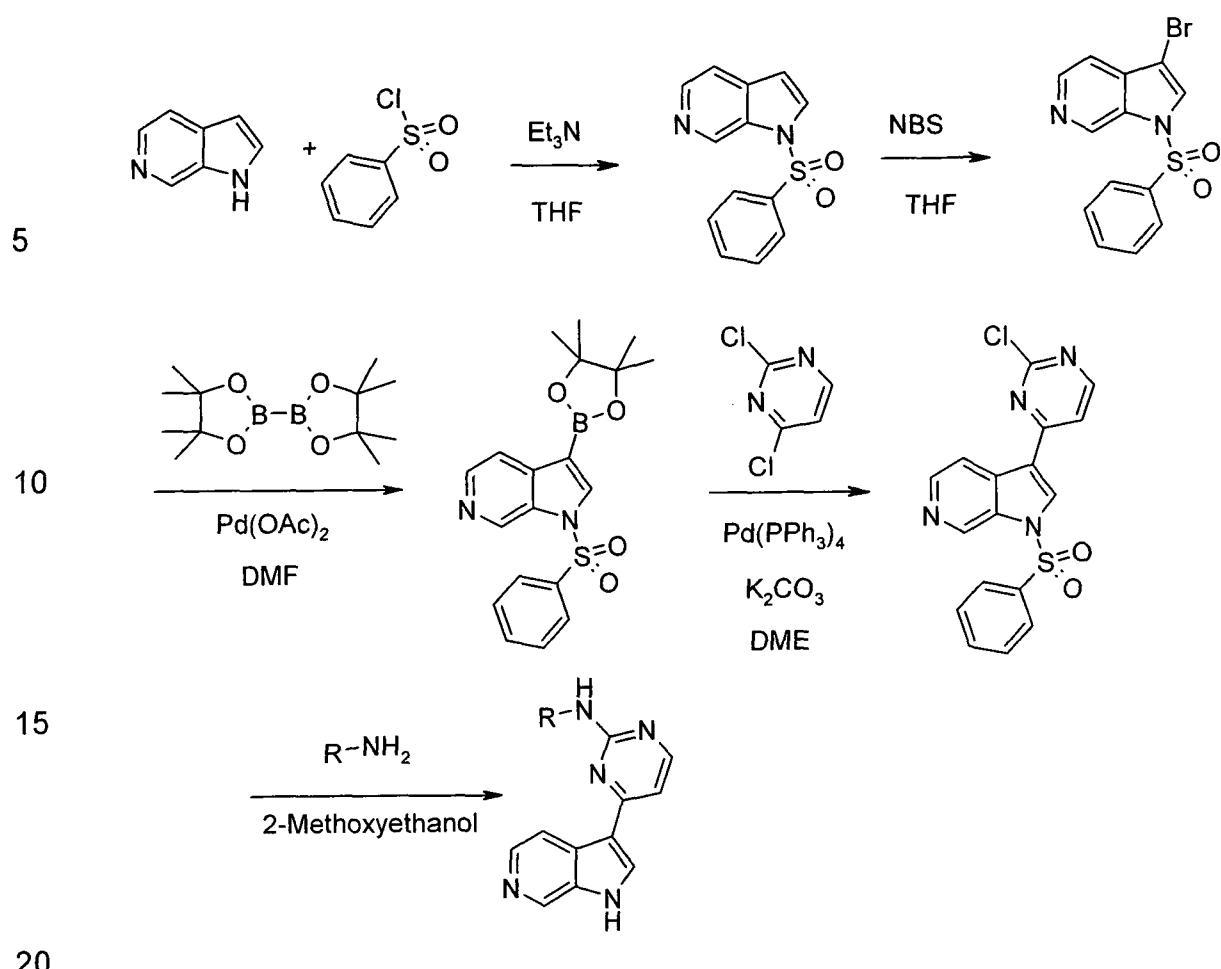
20 Die Herstellung der Verbindungen "A5" – "A14" erfolgt analog
nachstehendem Schema

25

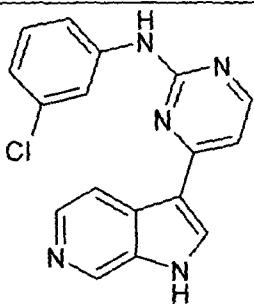
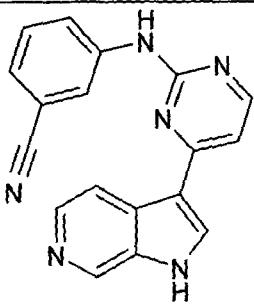
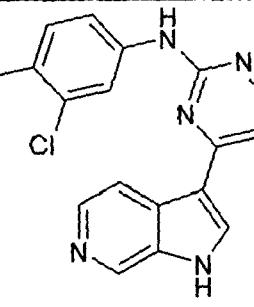
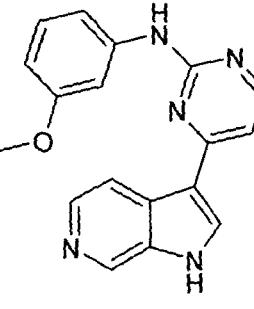
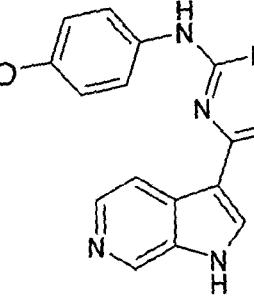
30

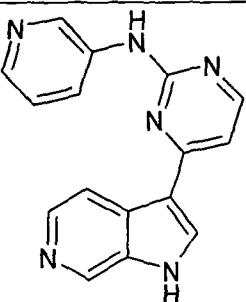
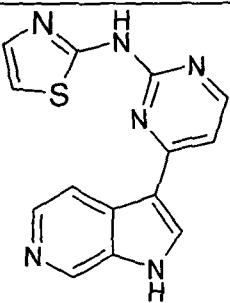
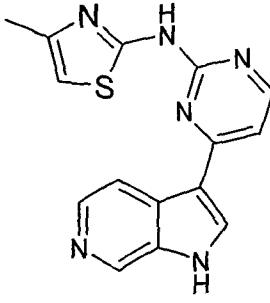
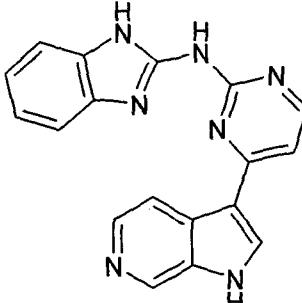
35

- 47 -



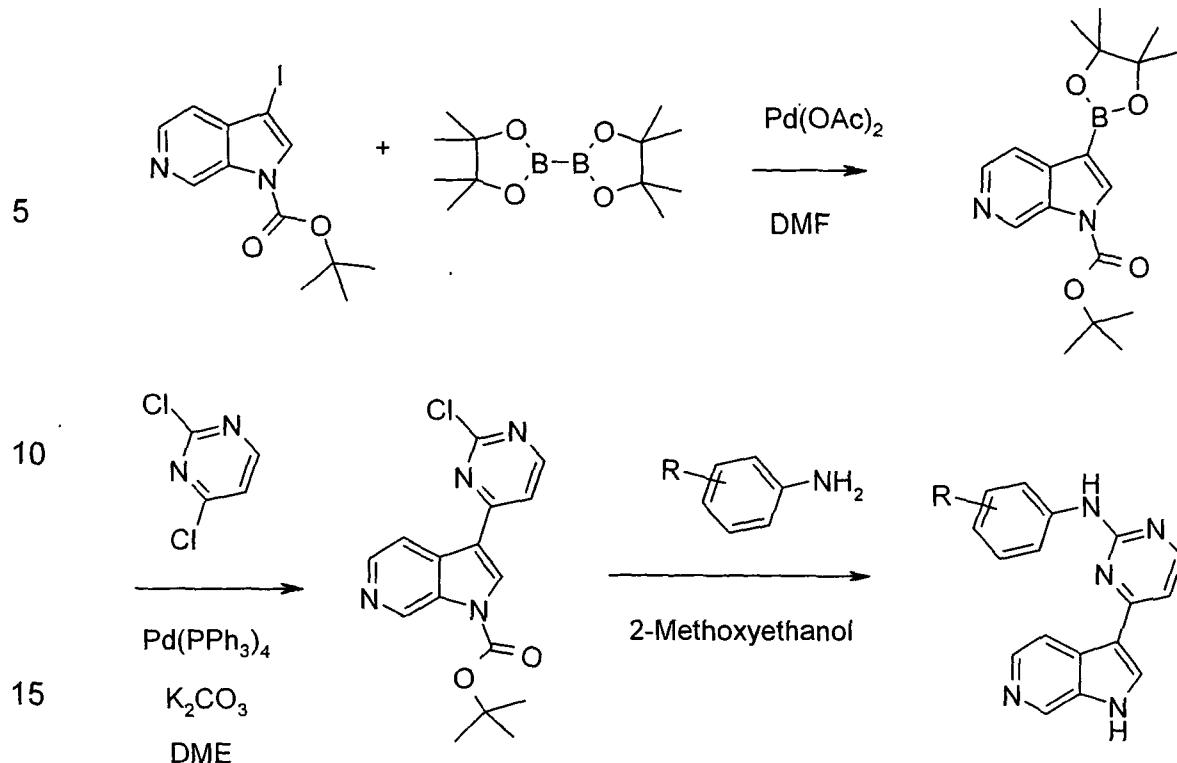
Verbindung Nr.	Name und/oder Struktur	analytical data
"A5"	 	

"A6" 5		
"A7" 10		
"A8" 15 20		
"A9" 25		
"A10" 30		

5	"A11"	
10	"A12"	
15	"A13"	
20	"A14"	

30 Alternativ können die Verbindungen "A5" – "A14" wie folgt hergestellt werden:

- 50 -

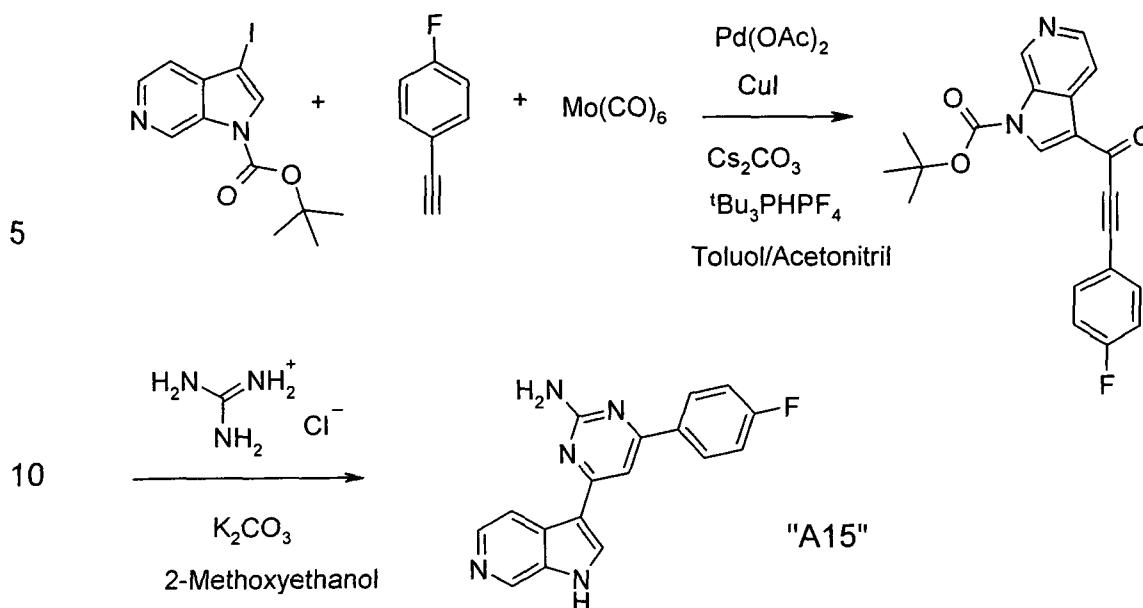
20 Beispiel 5

Herstellung von 4-(4-Fluorphenyl)-6-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-ylamin ("A15")

25

30

35



15 Zu einer unter Argon gehaltenen Suspension von 11 mg (0.05 mmol) Palladium(II)acetat, 4 mg (0.02 mmol) Kupferiodid und 29 mg (0.1 mmol) Tri-tert.butylphosphoniumtetrafluoroborat und 344 mg (1.00 mmol) 3-Iod-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carbonsäure-tert-butylester in 2.5 ml Acetonitril werden nacheinander 1389 mg (5.00 mmol) Molybdänhexacarbonyl, 823 mg (2.5 mmol) Caesiumcarbonat und eine Lösung von 184 mg (1.5 mmol) 1-Ethynyl-4-fluorbenzol in 2.5 ml Toluol hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird rasch auf 80° C erhitzt und 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird rasch auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 5 ml Wasser verdünnt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und an einer Kieselgelsäule mit Petrolether / Ethylacetat / Triethylamin (5 : 1 : 0.1) als Laufmittel chromatographiert. Man erhält 3-[3-(4-Fluorphenyl)-propinoyl]-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-carbonsäure-tert-butylester als orange Feststoff; ESI 365.

20

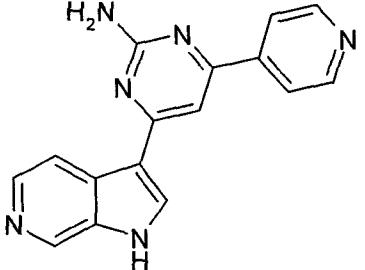
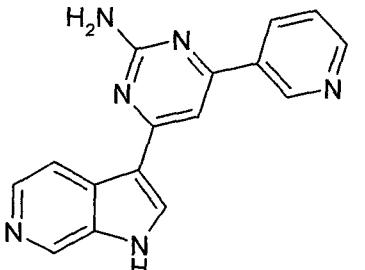
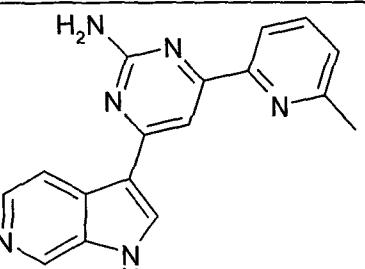
25

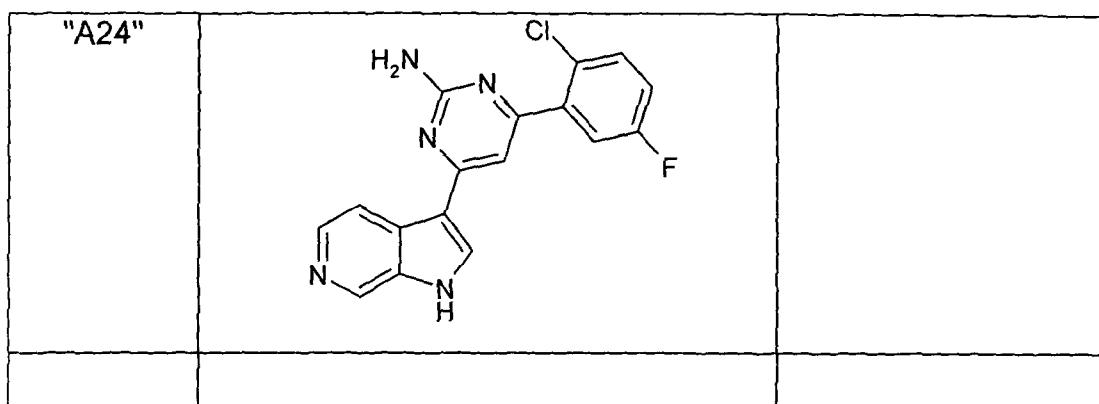
30

35 Eine Lösung von 106 mg (0.29 mmol) 3-[3-(4-Fluorphenyl)-propinoyl]-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-carbonsäure-tert-butylester in 1.5 ml 2-Methoxyethanol wird mit 69 mg (0.73) Guanidinium-Hydrochlorid und 101 mg (0.73

mmol) Kaliumcarbonat versetzt und das Gemisch 18 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten werden 5 ml Wasser zugegeben und das Gemisch mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniakwasser chromatographiert. Man erhält 4-(4-Fluorphenyl)-6-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-ylamin als gelben Feststoff; ESI 306; ¹H-NMR (d⁶-DMSO): δ = 6.68 (s, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.28-8.35 (m, 3H), 8.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 12.3 (bs, 1H) ppm.

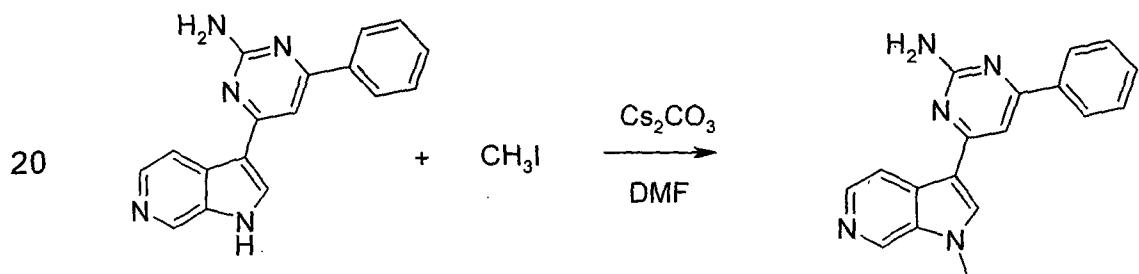
Analog Beispiel 5 werden die nachstehenden Verbindungen hergestellt:

15	Verbindung Nr.	Name und/oder Struktur	analytical data
20	"A16"		
25	"A17"		
30	"A18"		



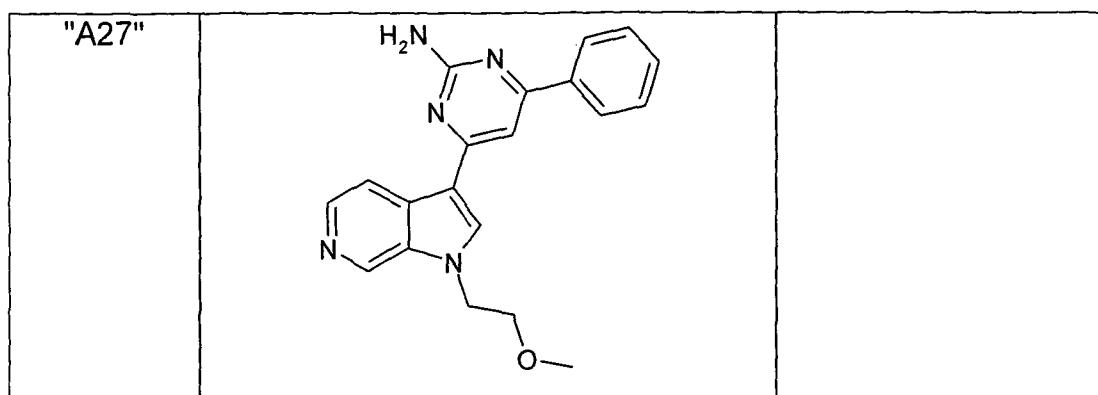
Beispiel 6

15 Die Herstellung von 4-(1-Methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-6-phenyl-pyrimidin-2-ylamin ("A25") erfolgt analog nachstehendem Schema



25 Analog Beispiel 5 werden die nachstehenden Verbindungen hergestellt:

Verbindung Nr.	Name und/oder Struktur	analytical data
30 "A26"		
35		



10

Tabelle 1

Inhibierung auf die Proliferation/ Vitalität von Tumorzellen

IC₅₀ von erfindungsgemäßen Verbindungen

15

Verbindung Nr.	IC ₅₀ Zellen A2780 (Eierstock)
"A1"	
"A2"	
"A3"	A
"A4"	A
"A6"	
"A8"	

20

25

IC₅₀: 10 nM - 1 µM = A

1 µM - 10 µM = B

30 > 10 µM = C

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

Beispiel A: Injektionsgläser

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

10

Beispiel B: Suppositorien

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

15

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g Na₂HPO₄ · 12 H₂O und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

20

25

Beispiel D: Salbe

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

30

Beispiel E: Tabletten

35

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.

Beispiel F: Dragees

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

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

15 **Beispiel H: Ampullen**

20 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.

25

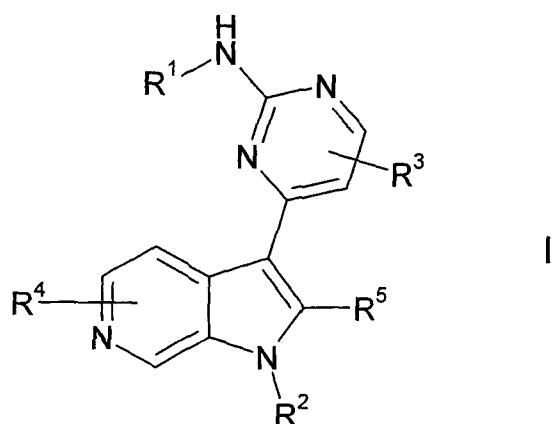
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

15

R¹ H, A, -[C(R⁶)₂]_nAr, -[C(R⁶)₂]_nHet oder -[C(R⁶)₂]_nCycloalkyl,

R² H, A, Benzyl oder CH₂CH₂OR⁶,

R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, A, Hal, CN,

-[C(R⁶)₂]_nAr, -[C(R⁶)₂]_nHet oder

-[C(R⁶)₂]_nCycloalkyl,

R⁵ H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

R⁶ H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

25

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

30

Cycloalkyl Cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen, das zusätzlich durch Alkyl mit 1-6 C-Atomen substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

35

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COA, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂N(R⁶)₂ und/oder S(O)_pA substituiertes Phenyl,

Het einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, NR^6COA , NR^6SO_2A , COR^6 , SO_2NR^6 , $S(O)_pA$ und/oder $=O$ (Carbonylsauerstoff) substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, und/oder O- und/oder S- Atomen, n 0, 1, 2, 3 oder 4, p 0, 1 oder 2 bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
R¹ H, -[C(R⁶)₂]_nAr oder -[C(R⁶)₂]_nHet,
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin
R² H, A, Benzyl oder CH₂CH₂OCH₃,
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin
R³ H, A, -[C(R⁶)₂]_nHet oder -[C(R⁶)₂]_nAr bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin
R⁴ H bedeutet,

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

6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin
5 R^5 H bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10 7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen,
worin eine CH_2 -Gruppe durch Sauerstoff und/oder auch 1-
7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
15 bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20 8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
25 bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30 9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A,
Hal, OR^6 und/oder CN substituiertes Phenyl
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35 10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin

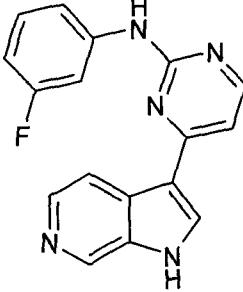
Het einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch A substituierten ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, und/oder O- und/oder S-Atomen,
5 bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

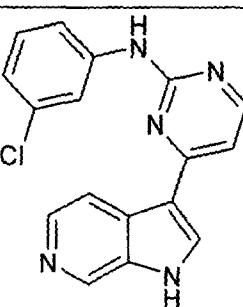
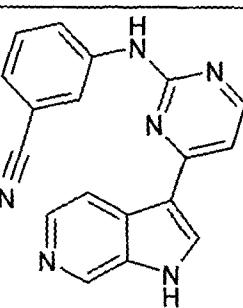
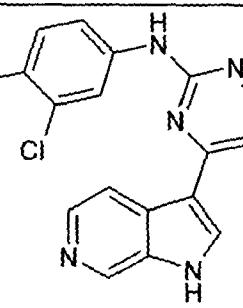
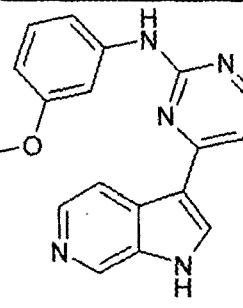
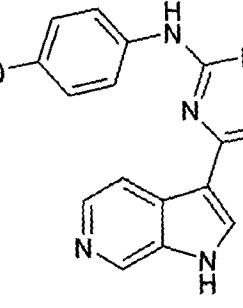
10 11. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-10, worin
Het unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl,
15 Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazol, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Chinolyl oder 1,3-Benzodioxolyl,
20 bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

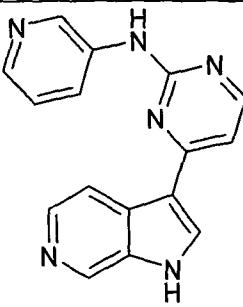
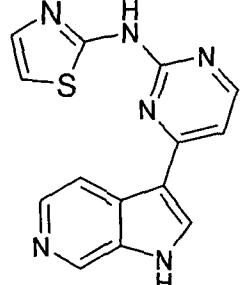
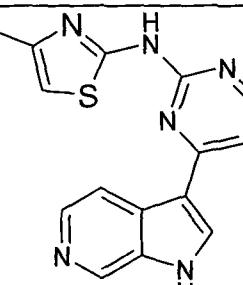
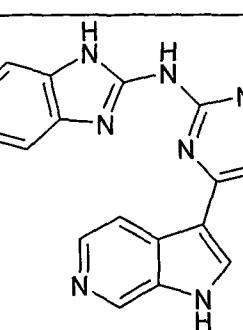
12. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-11, worin
25 R¹ H, $-[C(R^6)_2]_nAr$ oder $-[C(R^6)_2]_nHet$,
R² H, A, Benzyl oder $CH_2CH_2OCH_3$,
R³ H, A, $-[C(R^6)_2]_nHet$ oder $-[C(R^6)_2]_nAr$,
R⁴ H,
30 R⁵ H,
R⁶ H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OR⁶ und/oder CN substituiertes Phenyl,
35

Het unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A
 substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl,
 Oxazolyl, Isooxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl,
 Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazol, Pyridazinyl, Pyrazinyl,
 5 Indolyl, Isoindolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Chinolyl oder
 1,3-Benzodioxolyl,
 n 0, 1, 2, 3 oder 4,
 bedeuten,
 10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

13. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe

15	Verbindung Nr.	Name und/oder Struktur
20	"A1"	4-Butyl-6-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-ylamin
25	"A2"	4-Phenyl-6-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-ylamin
30	"A3"	Phenyl-[4-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-yl]amin
	"A4"	4-(1H-Pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-ylamin
	"A5"	

"A6"	
5	
"A7"	
10	
"A8"	
15	
20	
"A9"	
25	
"A10"	
30	
35	

"A11"	
"A12"	
"A13"	
"A14"	

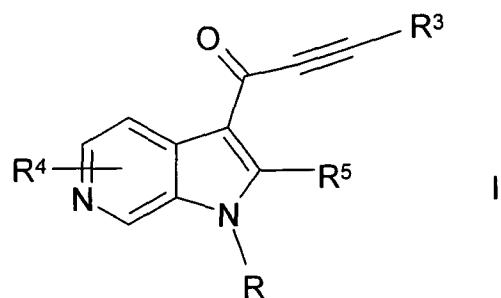
30 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35 14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den
Ansprüchen 1-13 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze,
Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin $R^1 = H$ und $R^3 \neq H$ ist,

5 eine Verbindung der Formel II

10



15

worin R eine Schutzgruppe bedeutet,
 R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

20

mit Guanidin umsetzt,

25

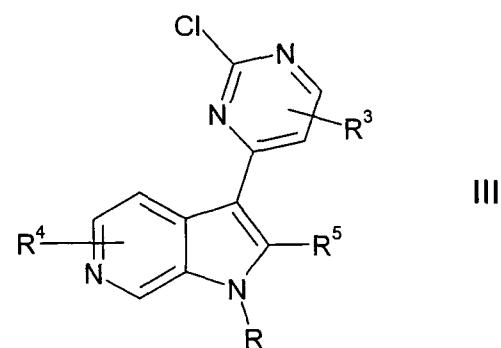
und gleichzeitig oder anschließend die Schutzgruppe R abspaltet,

oder

25

b) eine Verbindung der Formel III

30

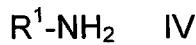


35

worin R eine Schutzgruppe bedeutet,
 R³, R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel IV

5



worin R¹ -[C(R⁶)₂]_nAr oder -[C(R⁶)₂]_nHet bedeutet,
 10 und Ar, Het, R⁶ und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
 haben,

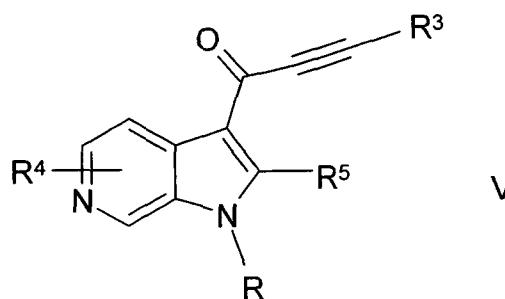
umsetzt,
 15 und gleichzeitig oder anschließend die Schutzgruppe R abspaltet,

oder

20 c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R¹ ≠ H und
 R³ = H ist,

eine Verbindung der Formel V

25



30

worin R eine Schutzgruppe bedeutet,
 R³ Trialkylsilyl, wobei Alkyl 1-6 C-Atome hat,
 35 R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit durch R¹ substituiertem Guanidin umsetzt, wobei
R¹ -[C(R⁶)₂]_nAr oder -[C(R⁶)₂]_nHet bedeutet,
und gleichzeitig oder anschließend die Schutzgruppe R abspaltet,

5

und/oder

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

15. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach
10 Anspruch 1-13 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze,
Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in
allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
- 15 16. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1-13
20 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomeren und
Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
Tumoren, Tumorwachstum, Tumormetastasen und/oder AIDS.
- 25 17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei der 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 Kehlkopfs und/oder der
Lunge stammt.
- 30 18. Verwendung nach Anspruch 16, wobei der Tumor aus der Gruppe
Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige
Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Kolonkarzinom,
Glioblastome und/oder Brustkarzinom stammt.
- 35 19. Verwendung nach Anspruch 16, wobei es sich um einen Tumor des
Blut- und Immunsystems handelt.

20. Verwendung nach Anspruch 16, wobei der Tumor aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie stammt.

5

21. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1-13 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 einer Verbindung 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 verabreicht wird.

10

15

20. 22. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1-13 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze 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 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 verabreicht wird.

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/011098A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437 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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/107221 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; DORSCH DIETER [DE]; SIRRENBERG CHRISTIAN [DE];) 27 September 2007 (2007-09-27) claims	1-22
Y	WO 2005/123672 A (TAKEDA SAN DIEGO INC [US]; BRESSI JEROME C [US]; GANGLOFF ANTHONY R [U]) 29 December 2005 (2005-12-29) claims 2,66,67	1-22
Y	WO 2006/050076 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; HUANG SHENLIN [US]; LIN RONGHUI [US]; C) 11 May 2006 (2006-05-11) cited in the application claims	1-22
	----- -/-	

 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

9 März 2009

Date of mailing of the international search report

16/03/2009

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040;
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/011098

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/041130 A (VERTEX PHARMA [US]; SALITURO FRANCESCO [US]; FARMER LUC [US]; WANG TIA) 12 April 2007 (2007-04-12) claims 2,30,34 -----	1-22
A	FRESNEDA P M ET AL: "Synthesis of the indole alkaloids meridianins from the tunicate Aplidium meridianum" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 57, no. 12, 17 March 2001 (2001-03-17), pages 2355-2363, XP004231517 ISSN: 0040-4020 cited in the application the whole document -----	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/011098

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007107221	A	27-09-2007	AR 059908 A1 AU 2007229070 A1 CA 2646463 A1 DE 102006012617 A1 EP 1996586 A1	07-05-2008 27-09-2007 27-09-2007 27-09-2007 03-12-2008
WO 2005123672	A	29-12-2005	EP 1773807 A2 JP 2008502687 T US 2008153869 A1	18-04-2007 31-01-2008 26-06-2008
WO 2006050076	A	11-05-2006	US 2006183900 A1	17-08-2006
WO 2007041130	A	12-04-2007	AU 2006297351 A1 CA 2623032 A1 EP 1931674 A2 KR 20080063809 A NO 20082026 B US 2007207995 A1	12-04-2007 12-04-2007 18-06-2008 07-07-2008 25-06-2008 06-09-2007

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/011098

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D471/04 A61K31/437 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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2007/107221 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; DORSCH DIETER [DE]; SIRRENBERG CHRISTIAN [DE];) 27. September 2007 (2007-09-27) Ansprüche	1-22
Y	WO 2005/123672 A (TAKEDA SAN DIEGO INC [US]; BRESSI JEROME C [US]; GANGLOFF ANTHONY R [U) 29. Dezember 2005 (2005-12-29) Ansprüche 2,66,67	1-22
Y	WO 2006/050076 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; HUANG SHENLIN [US]; LIN RONGHUI [US]; C) 11. Mai 2006 (2006-05-11) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-22
	----- -/-	

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 Recherchebericht 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 Aussistung 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
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Rechercheberichts
9. März 2009	16/03/2009
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Kollmannsberger, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/011098

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2007/041130 A (VERTEX PHARMA [US]; SALITURO FRANCESCO [US]; FARMER LUC [US]; WANG TIA) 12. April 2007 (2007-04-12) Ansprüche 2,30,34 -----	1-22
A	FRESNEDA P M ET AL: "Synthesis of the indole alkaloids meridianins from the tunicate <i>Aplidium meridianum</i> " TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 57, Nr. 12, 17. März 2001 (2001-03-17), Seiten 2355-2363, XP004231517 ISSN: 0040-4020 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-22

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/011098

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2007107221 A	27-09-2007	AR 059908 A1 AU 2007229070 A1 CA 2646463 A1 DE 102006012617 A1 EP 1996586 A1	07-05-2008 27-09-2007 27-09-2007 27-09-2007 03-12-2008
WO 2005123672 A	29-12-2005	EP 1773807 A2 JP 2008502687 T US 2008153869 A1	18-04-2007 31-01-2008 26-06-2008
WO 2006050076 A	11-05-2006	US 2006183900 A1	17-08-2006
WO 2007041130 A	12-04-2007	AU 2006297351 A1 CA 2623032 A1 EP 1931674 A2 KR 20080063809 A NO 20082026 B US 2007207995 A1	12-04-2007 12-04-2007 18-06-2008 07-07-2008 25-06-2008 06-09-2007