

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. April 2010 (29.04.2010)


PCT

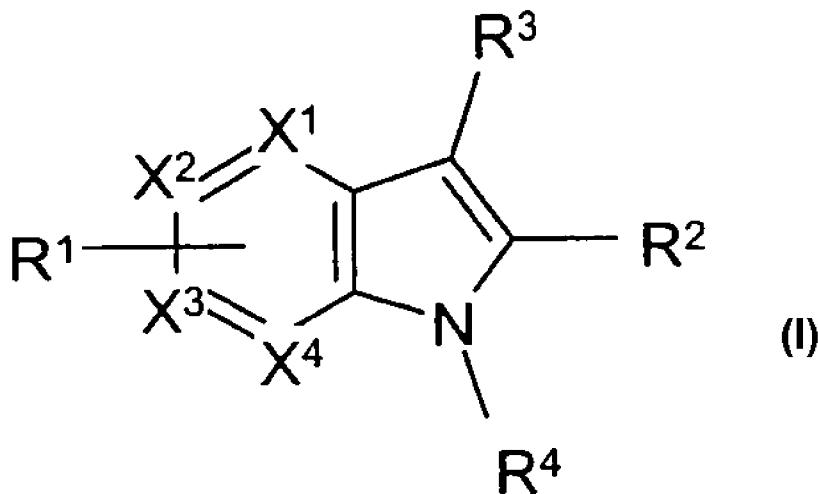
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/046013 A1

<p>(51) Internationale Patentklassifikation:</p> <p><i>C07D 471/04</i> (2006.01) <i>C07D 209/08</i> (2006.01) <i>A61K 31/404</i> (2006.01) <i>C07D 209/10</i> (2006.01) <i>A61K 31/437</i> (2006.01) <i>C07D 519/00</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/006911</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 24. September 2009 (24.09.2009)</p> <p>(25) Einreichungssprache: Deutsch</p> <p>(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch</p> <p>(30) Angaben zur Priorität: 10 2008 052 943.5 23. Oktober 2008 (23.10.2008) DE</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US</i>): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): HEINRICH, Timo [DE/DE]; Franz-Gruber-Strasse 30, 64823 Gross-Umstadt (DE). KOOLMAN, Hannes [DE/DE]; Viktoriastrasse 94, 64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(74) Anwalt: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten (<i>soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart</i>): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, 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.</p> <p>(84) Bestimmungsstaaten (<i>soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart</i>): 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p>
---	---

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(54) Title: AZAINDOLE DERIVATIVE

(54) Bezeichnung : AZAINDOLDERIVATE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of the formula (I), where X¹, X², X³, X⁴, R¹, R², R³, and R⁴ have the meanings given in claim 1, being inhibitors of tyrosine kinases, particularly met kinase, and can be used for treating tumors, among other uses.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I) worin X¹, X², X³, X⁴, R¹, R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sind Inhibitoren der Tyrosinkinasen, insbesondere der Met-Kinase und können u.a. zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

WO 2010/046013 A1

Azaindolderivate

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

5

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

10

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und die Verwendung von Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen, insbesondere der Tyrosinkinasen und/oder Serin/Threonin-Kinasen eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische

15

Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung kinasebedingter Krankheiten.

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

25

Einer der Hauptmechanismen, durch den die Zellregulation bewirkt wird, ist durch die Transduktion der extrazellulären Signale über die Membran, die wiederum biochemische Wege in der Zelle modulieren. Protein-Phosphorylierung stellt einen Ablauf dar, über den intrazelluläre Signale von Molekül zu Molekül propagiert werden, was schließlich in einer Zellantwort resultiert.

30

Diese Signaltransduktionskaskaden sind hoch reguliert und überlappen häufig, wie aus dem Vorliegen vieler Proteinkinasen wie auch Phosphatasen hervorgeht. Phosphorylierung von Proteinen tritt vorwiegend bei Serin-, Threonin- oder Tyrosinresten auf, und Proteinkinasen wurden deshalb nach ihrer Spezifität des Phosphorylierungsortes, d. h. der Serin-/ Threonin-Kinasen und Tyrosin-Kinasen klassifiziert. Da Phosphorylierung ein derartig weit

- 2 -

verbreiteter Prozess in Zellen ist und da Zellphänotypen größtenteils von der Aktivität dieser Wege beeinflusst werden, wird zur Zeit angenommen, dass eine Anzahl von Krankheitszuständen und/oder Erkrankungen auf entweder abweichende Aktivierung oder funktionelle Mutationen in den molekularen
5 Komponenten von Kinasekaskaden zurückzuführen sind. Folglich wurde der Charakterisierung dieser Proteine und Verbindungen, die zur Modulation ihrer Aktivität fähig sind, erhebliche Aufmerksamkeit geschenkt
(Übersichtsartikel siehe: Weinstein-Oppenheimer et al. Pharma. & Therap.,
10 2000, 88, 229-279).

Die Rolle der Rezeptortyrosinkinase Met bei der menschlichen Onkogenese, sowie die Möglichkeit der Inhibierung der HGF(hepatocyte growth factor)-
15 abhängigen Met-Aktivierung wird von S. Berthou et al. in Oncogene, Vol. 23, Nr. 31, Seiten 5387-5393 (2004) beschrieben. Der dort beschriebene Inhibitor SU11274, eine Pyrrol-Indolin-Verbindung, ist potentiell zur Krebsbekämpfung geeignet.
20 Ein anderer Met-Kinase-Inhibitor zur Krebstherapie ist von J.G. Christensen et al. in Cancer Res. 2003, 63(21), 7345-55 beschrieben.
Von einem weiterem Tyrosinkinase-Inhibitor zur Krebsbekämpfung berichten H. Hov et al. in Clinical Cancer Research Vol. 10, 6686-6694 (2004). Die
25 Verbindung PHA-665752, ein Indolderivat, ist gegen den HGF-Rezeptor c-Met gerichtet. Weiter wird dort berichtet, daß HGF und Met erheblich zum malignen Prozess verschiedener Krebsformen, wie z.B. multipler Myeloma, betragen.
30 Die Synthese von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der Tyrosinkinasen und/oder Serin/Threonin-Kinasen, insbesondere der Met-Kinase spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

- 3 -

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

5 Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I, die die Signaltransduktion der Met-Kinase hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von Met-Kinasebedingten
10 Krankheiten und Leiden wie Angiogenese, Krebs, Tumorentstehung, -wachstum und -verbreitung, Arteriosklerose, Augenerkrankungen, wie altersbedingte Makula-Degeneration, choroidale Neovaskularisierung und diabetische Retinopathie, Entzündungserkrankungen, Arthritis, Thrombose,
15 Fibrose, Glomerulonephritis, Neurodegeneration, Psoriasis, Restenose, Wundheilung, Transplantatabstossung, metabolische und Erkrankungen des Immunsystems, auch Autoimmunerkrankungen, Zirrhose, Diabetes und Erkrankungen der Blutgefäße, dabei auch Instabilität und Durchlässigkeit (Permeabilität) und dergleichen bei Säugetieren.
20

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

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

Wirksamkeit gewisser existierender Krebschemotherapien und –bestrahlungen wiederherzustellen.

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

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

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

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

- 5 Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu
10 induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.
- 15 Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen
20 fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden.
- 25 Zur Identifizierung eines Signalübertragungswegs und zum Nachweis von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Signalübertragungswegen wurden von verschiedenen Wissenschaftlern geeignete Modelle oder Modellsysteme entwickelt, z.B. Zellkulturmodelle (z.B. Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) und Modelle transgener Tiere (z.B. White et al.,
30 Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Zur Bestimmung bestimmter Stufen in der Signalübertragungskaskade können wechselwirkende Verbindungen genutzt werden, um das Signal zu modulieren (z.B. Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als
35 Reagenzien zur Testung kinaseabhängiger Signalübertragungswege in

Tieren und/oder Zellkulturmodellen oder in den in dieser Anmeldung genannten klinischen Erkrankungen verwendet werden.

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

Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-
Systeme zur Verfügung. Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit γ ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer-
15 (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).
20

Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar (Ross et al., 2002, Biochem. J.).
25

Es gibt viele mit einer Deregulation der Zellproliferation und des Zelltods (Apoptose) einhergehende Erkrankungen. Die Leiden von Interesse schließen die folgenden Leiden ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich bei der Behandlung einer Reihe verschiedener Leiden, bei denen Proliferation und/oder Migration
30
35

glatter Muskelzellen und/oder Entzündungszellen in die Intimaschicht eines Gefäßes vorliegt, resultierend in eingeschränkter Durchblutung dieses Gefäßes, z. B. bei neointimalen okklusiven Läsionen. Zu okklusiven Transplantat-Gefäßerkrankungen von Interesse zählen Atherosklerose, 5 koronare Gefäßerkrankung nach Transplantation, Venentransplantatstenose, peri-anastomotische Prothesenrestenose, Restenose nach Angioplastie oder Stent-Platzierung und dergleichen.

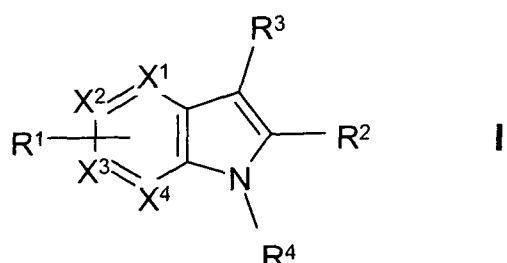
10 STAND DER TECHNIK

Andere Azaindolderivate sind als Kinase-Inhibitoren in WO2004016609, WO1999020624, WO2004078756, WO2005062795, 15 WO2005085244, WO2005095400, WO2006004984, WO2006127587, WO2006017443, WO2006112828, WO2004032874, WO2007002433 WO2007002325, WO2007007919, WO2007044779, WO2007067537 WO2007077949, US7282588, WO2007135398, WO2007076320, 20 WO2006114520, WO2008014249 beschrieben.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

25



30

worin

$\text{X}^1, \text{X}^2,$

X^3, X^4

jeweils unabhängig voneinander CH oder N,

wobei nur einer der Reste $\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4$ N bedeutet,

35

R^1

H, CN, Hal, Het², A, COOH, COOA oder CONH(CH₂)_mNA₂,

R^2 H, Het¹ oder Ar,
 R^3 H, $(CH_2)_nAr$ oder Het¹,
 wobei einer der Reste R^2 oder $R^3 \neq H$ ist,
 R^4 H, A, $(CH_2)_nAr$ oder Het²,
 5 Het¹ einen ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NH₂ und/oder NHCH₂Ar substituiert sein kann,
 10 Het² einen einkernigen ungesättigten oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,
 15 OH, OA, CN, NO₂, SO₂A, COOH, COOA, NH₂, NHA, NA₂, CHO, COA, CHO, CONH₂, CONHA, SO₂NH₂, SO₂NHA CONA₂ und/oder NHCOA substituiertes Phenyl,
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
 20 worin 1-7 H-Atome durch OH, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 m 1, 2, 3 oder 4,
 n 0, 1, 2, 3 oder 4,
 25 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
 30 Unter Verbindungen der Formel I versteht man auch die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen, ferner pharmazeutisch verwendbare Derivate.
 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die
 35 Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die

- 9 -

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.

- 10 -

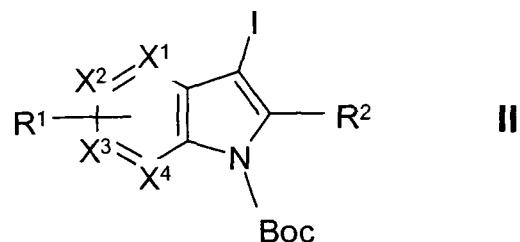
Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer
5 Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I
10 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomeren und Stereo-isomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R^4 H bedeutet,
eine Verbindung der Formel II

15



20

worin X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben

25

mit einer Verbindung der Formel III

30



35

worin R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
und L einen Boronsäure- oder Boronsäureesterrest bedeutet,

- 11 -

umsetzt,

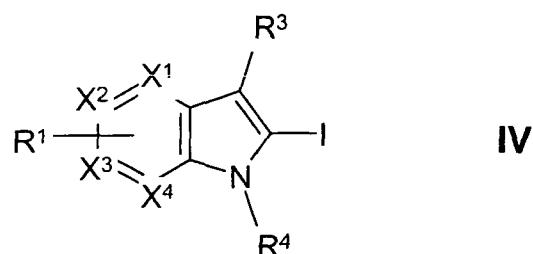
und anschließend oder gleichzeitig die Boc-Gruppe abspaltet,

oder

5

- b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R⁴ H bedeutet,
eine Verbindung der Formel IV

10



15

worin X¹, X², X³, X⁴, R¹ und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und R⁴ H bedeutet,

20

mit einer Verbindung der Formel V



25

worin R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
und L einen Boronsäure- oder Boronsäureesterrest bedeutet,

umsetzt,

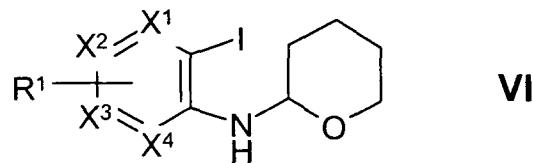
30

oder

- c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R⁴ H bedeutet,
eine Verbindung der Formel VI

35

- 12 -

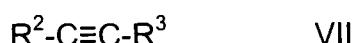


5

worin X^1 , X^2 , X^3 , X^4 und R^1 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

10
10

mit einer Verbindung der Formel VII



15

worin R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

20

umsetzt,

und/oder

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

25

Vor- und nachstehend haben die Reste X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

30

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

35

- 13 -

propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet besonders bevorzugt unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OH, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können.

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.

R¹ bedeutet vorzugsweise CN, Hal oder Het², ferner H, A, COOH, COOA, CONH₂, CONH(CH₂)_mNA₂ oder CONH(CH₂)_mHet².

R² bedeutet vorzugsweise Het¹ oder Ar, ferner H.

R³ bedeutet vorzugsweise (CH₂)_nAr oder Het¹, ferner H.

R⁴ bedeutet vorzugsweise H, ferner A, (CH₂)_nAr oder Het².

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-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m-

oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxy-carbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl,

o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfon-amido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-

Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, weiter bevorzugt

2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-

oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl,

2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlor-

phenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Ar bedeutet besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, CN, NO₂ und/oder SO₂A substituiertes Phenyl.

Het¹ 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, Indazolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Iochinolyl, 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, 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl oder Dibenzofuranyl.

Het¹ bedeutet besonders bevorzugt Thiazolyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Benzimidazolyl, Benzotriazolyl, Indolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Indazolyl, Benzo[2,1,3]thiadiazolyl oder Pyrrolo[2,3-b]pyridinyl,
wobei die Heterocyclen auch ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NH₂ und/oder NHCH₂Ar substituiert sein können.

10

Het² bedeutet ungeachtet weiterer Substitutionen z. B. 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-pyran, 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.

20

Het² bedeutet besonders bevorzugt Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Imidazolidinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl oder Tetrahydropyran, wobei die Heterocyclen auch ein- oder zweifach durch A substituiert sein können.

25

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl; m bedeutet vorzugsweise 1 oder 2; n bedeutet vorzugsweise 0, 1, 2 oder 3.

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

30

- 16 -

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

Die Formel I umschließt alle diese Formen.

- 5 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden
- 10 Teilformeln Ia bis Ij ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch
- 15 in Ia R¹ H, CN, Hal, Het², A, COOH, COOA, CONH₂, CONH(CH₂)_mNA₂ oder CONH(CH₂)_mHet²
bedeutet;
- 20 in Ib R² Het¹ oder Ar
bedeutet;
- 25 in Ic R³ (CH₂)_nAr oder Het¹
bedeutet;
- in Id R⁴ H bedeutet;
- 30 in Ie Het¹ Thiazolyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Benzimidazolyl, Benzotriazolyl, Indolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Indazolyl, Benzo[2,1,3]thiadiazolyl oder Pyrrolo[2,3-b]pyridinyl,
- 35

wobei die Heterocyclen auch ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NH₂ und/oder NHCH₂Ar substituiert sein können,

bedeutet;

5

in If Het² Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Imidazolidinyl, Oxazolidinyl oder Tetrahydropyranyl, wobei die Heterocyclen auch ein- oder zweifach durch A substituiert sein können,

10

bedeutet;

15

in Ig Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, CN, NO₂ und/oder SO₂A substituiertes Phenyl,

bedeutet;

20

in Ih A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

bedeutet;

25

in II X¹, X², X³, X⁴ jeweils unabhängig voneinander CH oder N, wobei nur einer der Reste X¹, X², X³, X⁴ N bedeutet, R¹ H, CN, Hal, Het², A, COOH, COOA, CONH₂, CONH(CH₂)_mNA₂ oder CONH(CH₂)_mHet²,

30

R² Het¹ oder Ar,

R³ (CH₂)_nAr oder Het¹,

R⁴ H,

35

Het¹ Thiazolyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl,

Benzimidazolyl, Benzotriazolyl, Indolyl, Benzo[1,3]dioxolyl,
 Indazolyl, Benzo[2,1,3]thiadiazolyl oder Pyrrolo[2,3-
 b]pyridinyl,
 wobei die Heterocyclen auch ein-, zwei- oder dreifach
 5 durch Hal, A, NH₂ und/oder NHCH₂Ar substituiert sein
 können,

Het² Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl,
 Imidazolidinyl, Oxazolidinyl oder Tetrahydropyranyl,
 10 wobei die Heterocyclen auch ein- oder zweifach durch A
 substituiert sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,
 A, OH, OA, CN, NO₂ und/oder SO₂A substituiertes
 15 Phenyl,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 worin 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein
 können,

20 Hal F, Cl, Br oder I,
 m 1, 2, 3 oder 4,
 n 0, 1, 2, 3 oder 4,
 bedeuten;

25 in Ij X¹, X²,
 X³, X⁴ jeweils unabhängig voneinander CH oder N,
 wobei nur einer der Reste X¹, X², X³, X⁴ N bedeutet,
 R¹ H, CN, Hal, Het², A, COOH, COOA, CONH₂,
 30 CONH(CH₂)_mNA₂ oder CONH(CH₂)_mHet²,

R² H, Het¹ oder Ar,
 R³ H, (CH₂)_nAr oder Het¹,
 wobei einer der Reste R² oder R³ ≠ H ist,
 35 R⁴ H, A, (CH₂)_nAr oder Het²,

5 Het¹ Thiazolyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl,
Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl,
Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl,
Benzimidazolyl, Benzotriazolyl, Indolyl, Benzo[1,3]dioxolyl,
Indazolyl, Benzo[2,1,3]thiadiazolyl oder Pyrrolo[2,3-
b]pyridinyl,
wobei die Heterocyclen auch ein-, zwei- oder dreifach
durch Hal, A, NH₂ und/oder NHCH₂Ar substituiert sein
10 können,
15 Het² Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl,
Imidazolidinyl, Oxazolidinyl oder Tetrahydropyranyl,
wobei die Heterocyclen auch ein- oder zweifach durch A
substituiert sein können,
15 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,
A, OH, OA, CN, NO₂ und/oder SO₂A substituiertes
Phenyl,
20 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
worin 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein
können,
25 Hal F, Cl, Br oder I,
m 1, 2, 3 oder 4,
n 0, 1, 2, 3 oder 4,
bedeuten;

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

35 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-
stellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,
wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,
Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)

- 20 -

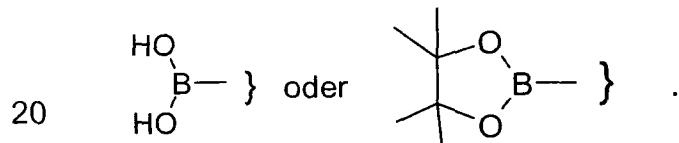
beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

5 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt unter Bedingungen wie sie dem Fachmann für eine
10 Suzuki-Reaktion bekannt sind.

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

In den Verbindungen der Formel II bedeutet L vorzugsweise



Die Umsetzung erfolgt unter Standardbedingungen einer Suzuki-Kopplung.
Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen
25 einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa
-30° und 140°, normalerweise zwischen 0° und 100°, insbesondere zwischen
etwa 60° und etwa 90°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan,
30 Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie
Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder
Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-
Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether,
Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-
35 methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-
glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie

- 21 -

Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

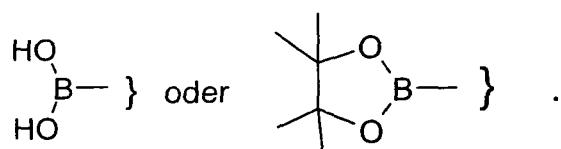
Besonders bevorzugt ist Ethanol, Toluol, Dimethoxyethan und/oder Wasser.

Verbindungen der Formel I können weiterhin vorzugsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel V umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt unter Bedingungen wie sie dem Fachmann für eine Suzuki-Reaktion bekannt sind.

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

In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise



Die Umsetzung erfolgt unter Standardbedingungen einer Suzuki-Kopplung.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen 0° und 100°, insbesondere zwischen etwa 60° und etwa 90°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die oben genannten.

Verbindungen der Formel I können weiterhin vorzugsweise erhalten werden,

indem man eine Verbindung der Formel VI mit einer Verbindung der Formel VII umsetzt.

- 22 -

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

5 Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen 0° und 100°, insbesondere zwischen etwa 60° und etwa 90°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die oben genannten.

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

20 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.

25 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.
30

35 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).

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.

5

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 entfernt 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; Araikanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxy- alkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr, Pbf oder Pmc. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

10

15

20

25

30

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 sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Grup-

35

pen 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(Obut)).

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

starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise

Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser.

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

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°.

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

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 Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in 5 Methanol/DMF bei 20-30°.

Pharmazeutische Salze und andere Formen

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer end-10 gültigen 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 15 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 20 umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische 25 Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die

Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit pharmazeutisch 30 unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B.

Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, 35 sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat,

Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, 5 Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, 10 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, 15 Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen 20 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 25 Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetalsalze 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 30 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- 35 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.

5 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)Alkyl-
10 halogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C₁-C₄)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quaternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt
15 werden.

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

25 Besonders bevorzugt sind Hydrochlorid, Dihydrochlorid, Hydrobromid, Maleat, Mesylat, Phosphat, Sulfat und Succinat.

Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden
30 dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn
35 von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische

Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

- 5 Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditions-salze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkali-metallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevor-zugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevor-
10 zugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen
15 werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer aus-reichenden 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
20 in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

25 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,
30 Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

35 Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form

eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch
5 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 bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

10

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, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
15

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 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 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 mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.
20
25
30

Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich
35

- 30 -

buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden,
5 indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen
10 können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht
15 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.
20 Ethanol, Glyzerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit
25 vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben
30 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
35 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,
5 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
10 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
15 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
20 Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat,
25 vermischt wird. Das Pulvergemisch lässt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialien benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine
30 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 erfindungs-
35 gemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inertem 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
5 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.
10

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 15 natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung lässt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.
25

Die Verbindungen der Formel I sowie deren Salze davon lassen sich auch in Form von Liposomenzuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.
30
35

Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungs moleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die

5 Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die

10 Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyran, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, 15 gekoppelt sein.

An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen 20 Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

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

30 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 35 Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme

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

- 5 Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.
- 10 10 An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.
- 15 15 An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.
- 20 20 An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit 25 25 als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.
- 30 30 An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.
- 35 35 An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers 5 gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefrier- 10 getrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, 15 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 20 beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt 25 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 30 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 35 und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei

diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttdagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen

5 Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßigen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

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

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

- 20 (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.

25 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.

35 **VERWENDUNG**

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung von tyrosinkinasebedingten Krankheiten. Zu diesen Krankheiten zählen die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische Gefäßneubildung (oder Angiogenese), die das Wachstum fester Tumoren fördert, die Gefäßneubildung im Auge (diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen) sowie Entzündung (Schuppenflechte, rheumatoide Arthritis und dergleichen).

5

10

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

15

20

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

25

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

30

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

35

Ebenfalls umfasst ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung einer tyrosinkinasebedingten Krankheit bzw. eines tyrosinkinasebedingten Leidens bei einem Säugetier,
5 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
10 Aufwand bestimmt werden.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von
15 Retina-Vaskularisierung.

Verfahren zur Behandlung oder Vorbeugung von Augenkrankheiten wie diabetischer Retinopathie und altersbedingter Makula-Degeneration sind ebenfalls ein Bestandteil der Erfindung. Die Verwendung zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungskrankheiten wie rheumatoider Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis und Spät-Typen der Überempfindlichkeitsreaktion, sowie die Behandlung oder Vorbeugung von Knochen-Pathologien aus der Gruppe Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis, fällt ebenfalls unter den Umfang der vorliegenden Erfindung.
20

Der Ausdruck „tyrosinkinasebedingte Krankheiten oder Leiden“ bezieht sich auf pathologische Zustände, die von der Aktivität einer oder mehrerer Tyrosinkinasen abhängig sind. Die Tyrosinkinasen sind entweder direkt oder indirekt an den Signaltransduktionswegen verschiedener Zellaktivitäten, darunter Proliferation, Adhäsion und Migration sowie Differenzierung
25 beteiligt. Zu den Krankheiten, die mit Tyrosinkinaseaktivität assoziiert sind, zählen die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische Gefäßneubildung, die das Wachstum fester Tumore fördert, Gefäßneubildung im Auge (diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und
30 dergleichen) sowie Entzündung (Schuppenflechte, rheumatoide Arthritis und dergleichen).
35

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

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

Bevorzugt ist hierbei die Met-Kinase.

15 Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die
20 durch Inhibierung der Tyrosinkinasen durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflußt werden.

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

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

- 40 -

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

- 5 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
10 und/oder chronischen lymphatischen Leukämie.

Die offenbarten Verbindungen der Formel I können in Verbindung mit anderen Therapeutika, einschließlich Antikrebsmitteln, verabreicht werden.

- 15 Wie hier verwendet, betrifft der Begriff "Antikrebsmittel" jedes Mittel, das einem Patienten mit Krebs zum Zweck der Behandlung des Krebses verabreicht wird.

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

- 25 (i) antiproliferative/antineoplastische/DNA schädigende Mittel und Kombinationen davon, wie in der medizinischen Onkologie verwendet, wie Alkylierungsmittel (zum Beispiel Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Nitrogen Mustard, Melphalan, Chlorambucil, Busulphan und Nitrosoharnstoffe); Antimetaboliten (z.B. Antifolate, wie Fluorpyrimidine, wie 5-Fluoruracil und Tegafur, Raltitrexed, Methotrexat, Cytosinarabinosid, Hydroxyharnstoff und Gemcitabin); Antitumor-Antibiotika (z.B. Anthracycline, wie Adriamycin, Bleomycin, Doxorubicin, Daunomycin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin-C, Dactinomycin und Mithramycin); antimitotische Mittel (zum Beispiel Vinca-Alkaloide, wie Vincristin, Vinblastin, Vindesin und Vinorelbine, und Taxoide, wie Taxol und Taxoter); Topoisomerase-Inhibitoren (zum

Beispiel Epipodophyllotoxine, wie Etoposid und Teniposid, Amsacrin, Topotecan, Irinotecan und Camptothecin) und zelldifferenzierende Mittel (zum Beispiel all-trans-Retinsäure, 13-cis-Retinsäure und Fenretinid);

5 (ii) zytostatische Mittel, wie Anti-Östrogene (z.B. Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen, Droloxifen und Iodoxyfen), den Östrogenrezeptor nach unten regulierende Mittel (zum Beispiel Fulvestrant), Anti-Androgene (z.B.

10 Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid und Cyproteronacetat), LHRH-Antagonisten oder LHRH-Agonisten (zum Beispiel Goserelin, Leuprorelin und Buserelin),

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

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

20 (iv) Inhibitoren der Wachstumsfaktor-Funktion, zum Beispiel umfassen solche Inhibitoren Wachstumsfaktor-Antikörper, Wachstumsfaktor-Rezeptor-Antikörper (zum Beispiel den Anti-erbB2-Antikörper Trastuzumab [HerceptinTM] und den Anti-erbB1-Antikörper Cetuximab [C225]), Farnesyltransferase-Inhibitoren, Tyrosinkinase-Inhibitoren und Serin / Threonin-Kinase-Inhibitoren, zum Beispiel Inhibitoren der epidermalen Wachstumsfaktor-Familie (zum Beispiel Inhibitoren der Tyrosinkinasen der EGFR-

25 Familie, wie N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)-chinazolin-4-amin (Gefitinib, AZD1839), N-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-amin (Erlotinib, OSI-774) und 6-Acrylamido-N-(3-chlor-4-fluorphenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)chinazolin-4-amin (CI 1033)),

30 zum Beispiel Inhibitoren der von Plättchen abstammenden Wachstumsfaktor-Familie und zum Beispiel Inhibitoren der Hepatozytenwachstumsfaktor-Familie;

35 (v) antiangiogene Mittel, wie solche, die die Wirkungen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors hemmen (zum Beispiel der Antikörper gegen den vaskulären Endothelzell-Wachstumsfaktor Bevacizumab

[AvastinTM], Verbindungen, wie die in den veröffentlichten internationalen Patentanmeldungen WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 und WO 98/13354 offenbarten) und Verbindungen, die durch andere Mechanismen wirken (zum Beispiel Linomid, Inhibitoren der Integrin- $\alpha\beta$ 3-Funktion und Angiostatin);

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

Verbindungen;

(vii) Antisense-Therapien, zum Beispiel diejenigen, die gegen die vorstehend aufgelisteten Ziele gerichtet sind, wie ISIS 2503, ein anti-Ras-Antisense;

(viii) Genetherapieansätze, einschließlich beispielsweise Ansätze zum Ersetzen von veränderten Genen, wie verändertem p53 oder verändertem BRCA1 oder BRCA2, GDEPT- (gene-directed enzyme pro-drug-Therapie-) Ansätze, die diejenigen, die Cytosindesaminase, Thymidinkinase oder ein bakterielles Nitroreduktase-Enzym verwenden, sowie Ansätze zur Erhöhung der Patiententoleranz gegenüber Chemotherapie oder Strahlungstherapie, wie Multi-Drug-Resistance-Gen-Therapie; und

(ix) Immuntherapieansätze, einschließlich beispielsweise Ex-vivo- und In-vivo-Ansätze zur Erhöhung der Immunogenität von Patiententumorzellen, wie Transfektion mit Cytokinen, wie Interleukin 2, Interleukin 4 oder Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor, Ansätze zur Verringerung der T-Zell-Anergie, Ansätze unter Verwendung transfizierter Immunzellen, wie mit Cytokin transfizierter dendritischer Zellen, Ansätze unter Verwendung mit Cytokin transfizierter Tumorzelllinien und Ansätze unter Verwendung anti-idiotypischer Antikörper.

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

Tabelle 1.

	Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid Busulfan Ifosfamid Melphalan Hexamethylmelamin Thiotepa Chlorambucil Dacarbazin Carmustin	Lomustin Procarbazine Altretamin Estramustinphosphat Mechlorethamin Streptozocin Temozolomid Semustin
5			
10	Platinmittel	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Orniplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
15			
20	Antimetabolite	Azacytidin Gemcitabin Capecitabin 5-Fluoruracil Floxuridin 2-Chlordesoxyadenosin 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluorodesoxycytidin Methotrexat Idatrexate	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabin Pentostatin Raltitrexed Hydroxyharnstoff Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche Ethinylcytidin (Taiho)
25			
30	Topoisomerase-Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10- hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharrna) Rebeccamycin-Analogon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitruclin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang KW-2170 (Kyowa Hakko)
35			

5	Antitumor-Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxorubici Pharmaceuticals) Mitoxantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoxantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem
10			
15	Antimitotische Mitte	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastin Vincristin Vinorelbine Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
20			
25			
30			
35	Aromatase-Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrazol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
	Thymidylatsynthase	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)

	Inhibitoren	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)
5	DNA-Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Palgent)
10	Farnesyltransferase Inhibitoren	Argabin (NuOncology Labs) Tipifarnib (Johnson & Johnson) Isonafarnib (Schering-Plough Johnson) BAY-43-9006 (Bayer)	Perillylalkohol (DOR BioPharma)
15	Pumpen-Inhibitorer	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrat (Vertex)
20	Histonacetyltransferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
25	Metalloproteinase-Inhibitoren Ribonucleosidreduktase-Inhibitoren	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
30	TNF-alpha-Agonisten / Antagonisten	Virulizin (Lorus Therapeutics) Revimid (Celgene) CDC-394 (Celgene)	
35	Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
	Retinsäurererezeptor Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
	Immunmodulatorer	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira)	Dexosom-Therapie (Anosys Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell)

	5	CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL !3-Alethin (Dovetail) Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) CLL-Thera (Vasogen)
10	Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteroncaproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
15			
20			
25	Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
30	Tyrosinkinase- Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjinib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxydiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
35			

	EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)
5	Verschiedene Mitte SR-27897 (CCK-A-Inhibitor, BCX-1777 (PNP-Inhibitor, Sanofi-Synthelabo) BioCryst) Tocladesin (cyclisches-AMP Rangipirnase (Ribonuclease-Agonist, Ribapharm) Stimulans, Alfacell) Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis) Galarubicin (RNA-Synthese Inhibitor, Dong-A) CV-247 (COX-2-Inhibitor, Iv Medical) Tirapazamin (Reduktionsmittel, SRI P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm) International) CapCell™ (CYP450- Stimulans, Bavarian Nordic) R-Flurbiprofen (NF-kappaB-GCS-IOO (gal3-Antagonist, GlycoGenesys) Inhibitor, Encore) G17DT-Immunogen (Gastrin Inhibitor, Aphton) Active Biotech) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) Seocalcitol (Vitamin-D-PI-88 (Heparanase-Inhibitor Progen) Rezeptor-Agonist, TransMolecular Eflornithin (ODC-Inhibitor, Tesmilifen (Histamin-Antagonist, YM BioSciences Minodronsäure Histamin (Histamin-H2-Rezeptor- Agonist, Maxim) Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi) Tiazofurin (IMPDH-Inhibitor, Ribapharm) Indisulam (p53-Stimulans, Cilengitid (Integrin-Antagonist, Merck KGaA) Eisai) Aplidin (PPT-Inhibitor, SR-31747 (IL-1-Antagonist, Sanofi-Synthelabo) Rituximab (CD20-Antikörper Genentech) CCI-779 (mTOR-Kinase-Inhibitor, Wyeth) Gemtuzumab (CD33-Antikörper, Wyeth Ayerst) Exisulind (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways) PG2 (Hämatopoese-Verstärker, Pharmagenesis) CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways) Immunol™ (Triclosan-Oralspülung, Endo) AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer) Triacetyluridin (Uridin-Prodrug, Wellstat) WX-UK1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor, Wilex) SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience) PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences) TransMID-107™ Bortezomib (Proteasom-Inhibitor, Millennium) (Immunotoxin, KS Biomedix PCK-3145 (Apoptose-Förderer, Procyon) Doranidazol (Apoptose-
10	
15	
20	
25	
30	
35	

	SRL-172 (T-Zell-Stimulans, Förderer, Pola) SR Pharma TLK-286 (Glutathion-S-Transferase-Inhibitor, Telik)	CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo) trans-Retinsäure	
5	PT-100 (Wachstumsfaktor-Agonist, Point Therapeutics) Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis)	(Differentiator, NIH) MX6 (Apoptose-Förderer, ILEX Oncology)	
10	Bryostatin-1 (PKC-Stimulan: GPC Biotech) CDA-II (Apoptose-Förderer, Everlife)	Apomin (Apoptose-Förderer, Urocidin (Apoptose-Förderer, Bioniche))	
	SDX-101 (Apoptose-Förderer, Salmedix)	Ro-31-7453 (Apoptose-Förderer, La Roche)	
	Ceflatin (Apoptose-Förderer, ChemGenex)	Brostallicin (Apoptose-Förderer, Pharmacia)	
15	Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid Busulfan Ifosfamid Melphalan Hexamethylmelamin Thiotepa Chlorambucil Dacarbazine Carmustine	Lomustine Procarbazine Altretamine Estramustinphosphat Mechlorethamine Streptozocin Temozolomid Semustine
20	Platinmittel	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ornithoplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
25	Antimetabolite	Azacytidine Gemcitabine Capecitabine 5-Fluorouracil Floxuridine 2-Chlorodeoxyadenosine 6-Mercaptopurine 6-Thioguanine Cytarabine 2-Fluorodeoxycytidine	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabine Pentostatin Raltitrexed Hydroxyharnstoff Decitabine (SuperGen) Clofarabine (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma)
30			
35			

- 49 -

	Methotrexat Idatrexate	DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethinylcytidin (Taiho)
5		
10	Topoisomerase-Inhibitoren Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharrna) Rebeccamycin-Analogon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitruclin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
15		
20	Antitumor-Antibiotika Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxorubici Pharmaceuticals Mitoxantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoxantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem
25		
30		

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

- 51 -

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

	Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteroncaproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
5			
10			
15	Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
20	Tyrosinkinase- Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxydiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
25			
30			
35	Verschiedene Mitte	SR-27897 (CCK-A-Inhibitor Sanofi-Synthelabo) Tocladesin (cyclisches- AMP-Agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibitor,	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease- Stimulans, Alfacell) Galarubicin (RNA-Synthese- Inhibitor, Dong-A) Tirapazamin

	Ivy Medical)	(Reduktionsmittel, SRI
5	P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm)	International) N-Acetylcystein
	CapCell™ (CYP450- Stimulans, Bavarian Nordic GCS-IOO (gal3-Antagonist, GlycoGenesys)	(Reduktionsmittel, Zambon) R-Flurbiprofen (NF-kappaB-Inhibitor, Encore)
	G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Aphantom)	3CPA (NF-kappaB-Inhibitor, Active Biotech)
10	Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)	Seocalcitol (Vitamin-D-Rezeptor-Agonist, Leo)
	PI-88 (Heparanase-Inhibitor Progen)	131-I-TM-601 (DNA-Antagonist, TransMolecular)
	Tesmilifen (Histamin-Antagonist, YM BioSciences)	Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology)
	Histamin (Histamin-H2-Rezeptor-Agonist, Maxim)	Minodronsäure (Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi)
15	Tiazofurin (IMPDH-Inhibitor Ribapharm)	Indisulam (p53-Stimulans, Eisai)
	Cilengitid (Integrin-Antagonist, Merck KGaA)	Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar)
	SR-31747 (IL-1-Antagonist, Sanofi-Synthelabo)	Rituximab (CD20-Antikörper, Genentech)
20	CCI-779 (mTOR-Kinase-Inhibitor, Wyeth)	Gemtuzumab (CD33-Antikörper, Wyeth Ayerst)
	Exisulind (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	PG2 (Hämatopoese-Verstärker, Pharmagenesis)
	CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	Immunol™ (Triclosan-Oralspülung, Endo)
25	AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer)	Triacetyluridin (Uridin-Prodrug, Wellstat)
	WX-UK1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor, Wilex)	SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience)
	PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)
30	Bortezomib (Proteasom-Inhibitor, Millennium)	PCK-3145 (Apoptose-Förderer, Procyon)
	SRL-172 (T-Zell-Stimulans, SR Pharma)	Doranidazol (Apoptose-Förderer, Pola)
	TLK-286 (Glutathion-S-Transferase-Inhibitor, Telik)	CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo)
35	PT-100 (Wachstumsfaktor-Agonist, Point Therapeutics)	trans-Retinsäure (Differentiator, NIH)
	Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis)	MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA)
		Apomin (Apoptose-Förderer, ILEX Oncology)

5	Bryostatin-1 (PKC-Stimulans, GPC Biotech) CDA-II (Apoptose-Förderer Everlife) SDX-101 (Apoptose-Förderer, Salmedix) Ceflatonin (Apoptose-Förderer, ChemGenex)	Urocidin (Apoptose-Förderer Bioniche) Ro-31-7453 (Apoptose-Förderer, La Roche) Brostallicin (Apoptose-Förderer, Pharmacia)
---	--	--

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

15 ASSAYS

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

Messung der Met Kinase Aktivität

30 Die Met Kinase wird laut Herstellerangaben (Met, active, Upstate, Katalog-Nr. 14-526) zum Zweck der Proteinproduktion in Insektenzellen (Sf21; *S. frugiperda*) und der anschließenden affinitätschromatographischen Aufreinigung als „N-terminal 6His-tagged“ rekombinantes humanes Protein in 35 einem Baculovirus-Expressionsvektor exprimiert.

Zur Messung der Kinase-Aktivität kann auf verschiedene zur Verfügung stehender Meßsysteme zurückgegriffen werden. Beim Scintillation-Proximity-
5 (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), dem FlashPlate-Verfahren oder dem Filterbindungstest wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit radioaktiv markiertem ATP (^{32}P -ATP, ^{33}P -ATP) gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer-
10 (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).
Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-Antikörper bindet nur das
15 phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

20 Flashplate-Verfahren (Met Kinase):

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

Die Met Kinase und das Substrat poly Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1).

25 werden mit radioaktiv markiertem ^{33}P -ATP in An- und Abwesenheit von Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 100 µl bei Raumtemperatur 3 Std. inkubiert. Die Reaktion wird mit 150 µl einer 60mM EDTA-Lösung abgestoppt. Nach Inkubation für weitere 30 min bei Raumtemperatur werden 30 die Überstände abgesaugt und die Wells dreimal mit je 200 µl 0,9% NaCl-Lösung gewaschen. Die Messung der gebundenen Radioaktivität erfolgt mittels eines Szintillationsmessgerätes (Topcount NXT, Fa. Perkin-Elmer). Als Vollwert wird die Inhibitor-freie Kinasereaktion verwendet. Dieser sollte ca. im Bereich von 6000-9000 cpm liegen. Als pharmakologischer Nullwert 35 wird Staurosporin in einer Endkonzentration von 0,1 mM verwendet. Eine

- 56 -

Bestimmung der Hemmwerte (IC50) erfolgt unter Verwendung des Programms RS1_MTS ().

Kinase-Reaktionsbedingungen pro well:

- 5 30 µl Assaypuffer
10 µl zu testende Substanz in Assaypuffer mit 10 % DMSO
10 µl ATP (Endkonzentration 1 µM kalt, 0,35 µCi ³³P-ATP)
50 µl Gemisch Met Kinase/Substrat in Assaypuffer;
10 (10 ng Enzym/well, 50 ng pAGLT/well)

Verwendete Lösungen:

- Assay-Puffer:
15 50 mM HEPES
 3 mM Magnesiumchlorid
 3 µM Natrium orthovanadat
 3 mM Mangan (II) chlorid
 1 mM Dithiothreitol (DTT)
 pH= 7,5 (einzustellen mit Natriumhydroxid)
- 20 - Stopp-Lösung:
 60 mM Titriplex III (EDTA)
- ³³P-ATP; Perkin-Elmer;
25 - Met Kinase: Upstate, Kat.-Nr. 14-526, Stock 1 µg/10 µl; spez.
Aktivität 954 U/mg;
- Poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma Kat.-Nr. P1152

30 In vivo-Tests

Experimenteller Ablauf: Weibliche Balb/C Mäuse (Züchter: Charles River Wiga) waren bei der Ankunft im Alter von 5 Wochen. Sie wurden 7 Tage lang an unsere Haltungsbedingungen akklimatisiert. Anschließend wurden jeder Maus 4 Millionen TPR-Met / NIH3T3 - Zellen in 100 µl PBS (ohne Ca⁺⁺

und Mg⁺⁺) subkutan im Beckenbereich injiziert. Nach 5 Tagen wurden die Tiere in 3 Gruppen randomisiert, so dass jede Gruppe von 9 Mäusen ein mittleres Tumorvolumen von 110 µl (Spanne: 55 - 165) hatte. Der
5 Kontrollgruppe wurden 100 µl Vehikel (0,25 % Methylzellulose / 100 mM Acetatpuffer, pH 5.5), den Behandlungsgruppen wurde 200 mg/kg "A56" bzw. "A91" gelöst im Vehikel (Volumen ebenfalls 100 µl / Tier) per Schlundsonde täglich verabreicht. Nach 9 Tagen hatten die Kontrollen ein mittleres Volumen von 1530 µl und der Versuch wurde beendet.

10

Messung des Tumorvolumens: Die Länge (L) und Breite (B) wurde mit einer Schubleere gemessen und das Tumorvolumen nach der Formel LxBxB/2 berechnet.

15

Haltungsbedingungen: je 4 bzw. 5 Tiere pro Käfig, Fütterung mit kommerziellem Mäusefutter (Fa. Sniff).

20

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

25

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M⁺
FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺
ESI (Electrospray Ionization) (M+H)⁺

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry)
(M+H)⁺.

35

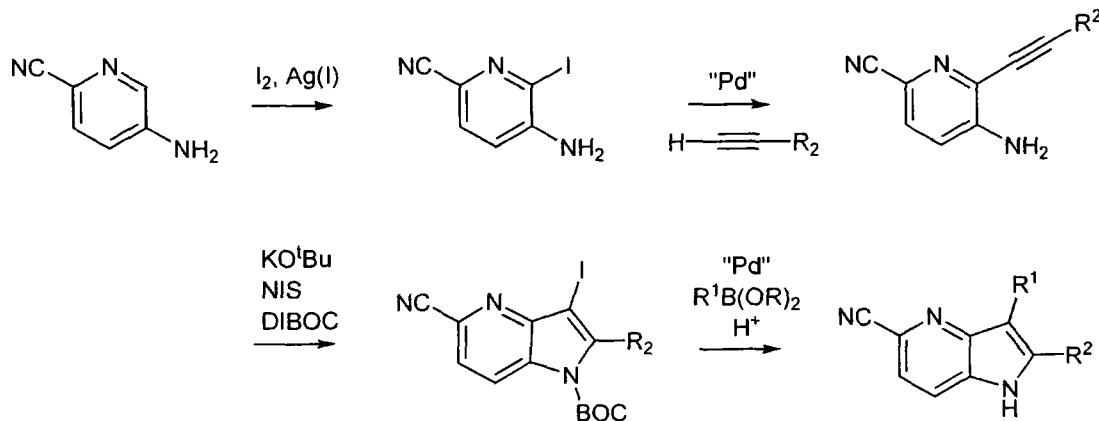
BEISPIEL 1

Die Herstellung erfolgt analog nachstehendem allgemeinen Reaktionsschema

5

10

15



Herstellung von 3-(4-Fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril ("A1")

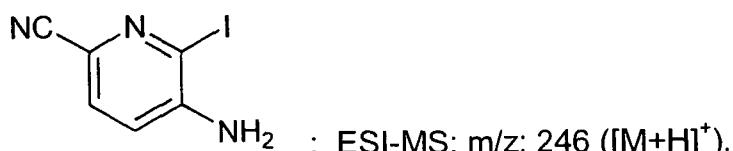
20

25

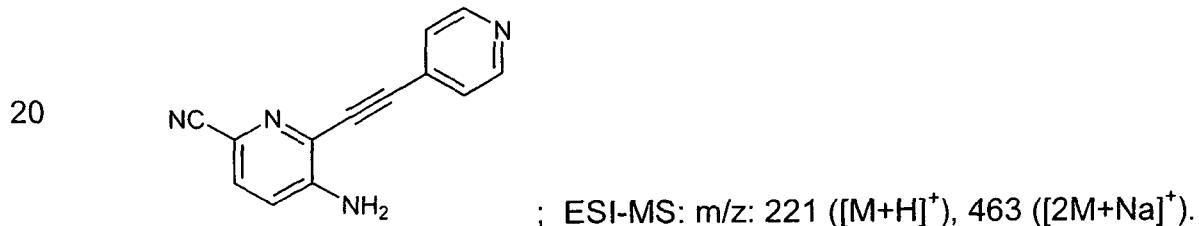
30

1.1 In eine Lösung von 10.0 g (83.94 mmol) 5-Amino-2-cyanpyridin in 150 ml Ethanol werden 27.91 g (109.96 mmol) Iod und 34.02 g (109.13 mmol) Silbersulfat direkt eingetragen und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über 11 h gerührt. Es wird vom Niederschlag abfiltriert, und der Rückstand mit Ethanol mehrfach nachgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch aufgereinigt (Eluent: Cyclohexan / Ethylacetat 8/2). Es werden 16.30 g (66.52 mmol, 79.2 %) 5-Amino-6-iodopicolinonitril als beige Kristalle erhalten

35



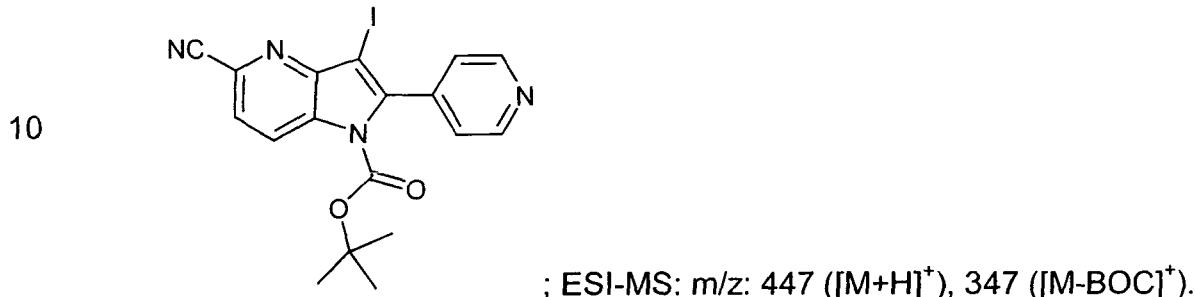
1.2 5.02 g (20.50 mmol) 5-Amino-6-iodopicolinonitril und 33.39 g (102.50 mmol) Cs₂CO₃ werden im Vakuum getrocknet und unter Stickstoff in 100 ml trockenem THF gelöst. Es werden 3.14 g (22.55 mmol) 4-Ethynylpyridin-5-Hydrochlorid, 390 mg (2.05 mmol) CuI und 837 mg (1.02 mmol) Pd(dppf)₂Cl₂•CH₂Cl₂ unter Stickstoff eingetragen und die Lösung bei 50°C über 48 h, dann für weitere 72 h bei RT gerührt. Es wird vom Niederschlag abfiltriert und dieser mit Ethylacetat nachgewaschen. Die vereinigten 10 organischen Phasen werden im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit NaCl – Lösung versetzt, mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man nach Flash-Chromatographie über Kieselgel (Eluent: EE/MeOH 99/1 zu 15 95/5) 2.80 g (12.71 mmol, 62 %) 5-Amino-6-(pyridin-4-ylethynyl)picolinonitril als gelben Feststoff



25 1.3 1.75 g (4.90 mmol) 5-Amino-6-(pyridin-4-ylethynyl)picolinonitril werden im Vakuum getrocknet und unter Stickstoff in 15 ml NMP gelöst. Nach Eintragen von 935 mg (8.33 mmol) Kalium-tert.-butylat wird das Reaktionsgemisch für 4h auf 90°C erhitzt. Anschließend wird auf 0°C gekühlt 30 und eine Lösung von 1.65 g (7.35 mmol) N-Iodsuccinimid in 10 ml NMP hinzugeropft. Nach 1h bei RT wird das Reaktionsgemisch erneut auf 0° gekühlt und eine Lösung von 5.35 g (24.52 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat 35 und 599 mg (4.90 mmol) 4-(Dimethylamino)-pyridin in 5 ml NMP hinzugeropft. Nach 1h bei 0°C wird das Reaktionsgemisch mit 250 ml Eiswasser versetzt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen

- 60 -

Phasen werden mit gesättigter NaCl – Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Chromatographie über neutralem Aluminiumoxid (Eluent: EE/CH 9/1) erhält man 1750 mg (3.92 mmol, 80 %) tert.-butyl-5-cyan-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-carboxylat als weißen Feststoff



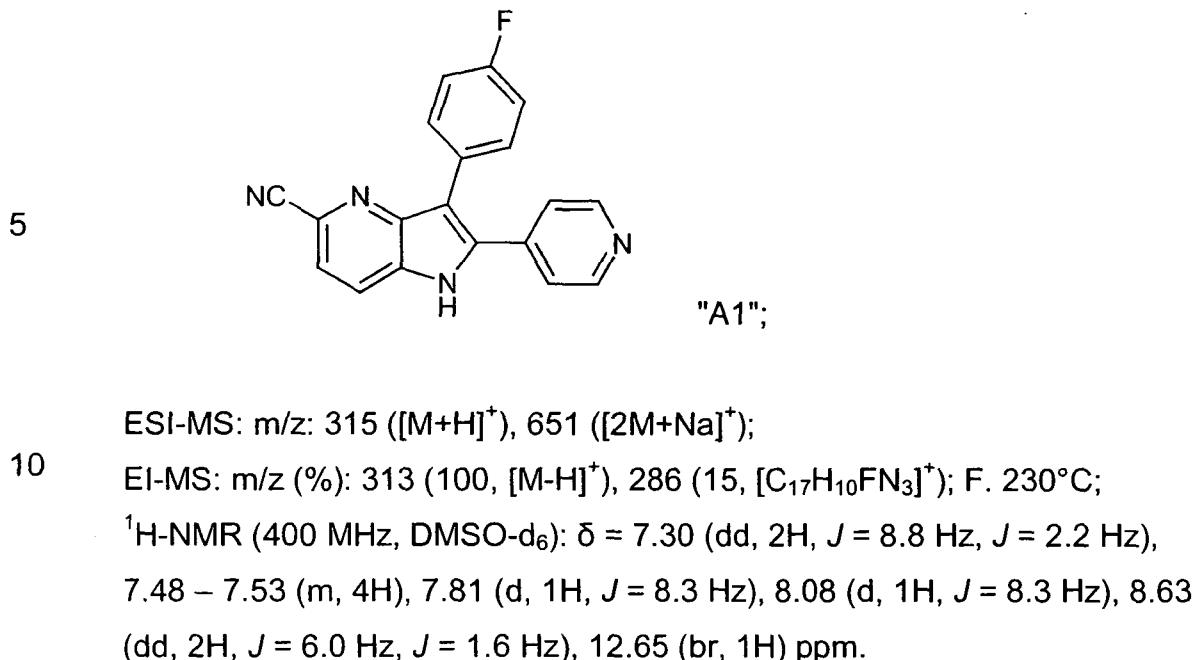
15 1.4 Eine Lösung aus 223 mg (0.5 mmol) tert.-butyl-5-cyan-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-carboxylat, 104 mg (0.75 mmol) 4-Fluorbenzolboronsäure und 207 mg K₂CO₃ in 7.5 ml DME/H₂O (2/1) wird 10 min im Ultraschallbad gerührt und unter Stickstoff mit 20 mg (0.025 mmol)

20 20 Pd(dppf)₂Cl₂•CH₂Cl₂ [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]-dichlorpalladium(II)-dichlormethan complex] versetzt. Nach Erhitzen auf 80°C für 2.5 h wird das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt und 5 ml ethanol. HCl – Lösung hinzugeropft und anschließend für 16 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird der pH mit verdünnter NaOH – Lösung auf ca. 12 eingestellt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Chromatographie über

25 Kieselgel (Eluent: EE/MeOH 9/1) erhält man 136 mg (0.43 mmol, 86 %) 3-(4-Fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril ("A1") als gelben Feststoff;

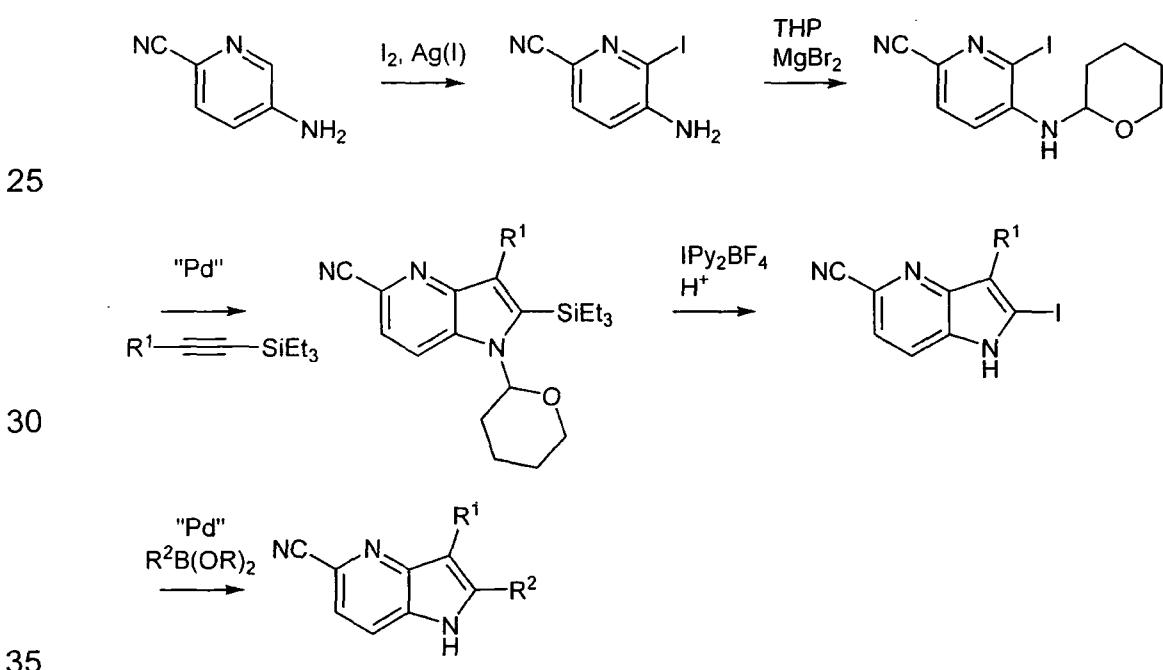
30

- 61 -



BEISPIEL 2

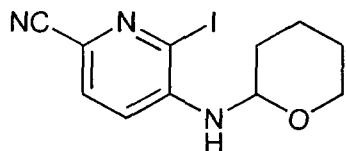
Die Herstellung erfolgt analog nachstehendem allgemeinen
 20 Reaktionsschema



- 62 -

Herstellung von 3-(4-Fluorphenyl)-2-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril ("A14")

2.1 5.00 g (20.40 mmol) 5-Amino-6-iodpicolinonitril und 751 mg (4.08
 5 mmol) MgBr₂ werden in 50 ml trockenem THF gelöst, mit 10 ml 3,4-Dihydro-
 2H-pyran versetzt und für 48 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird
 anschließend im Vakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgel (Eluent:
 EE/CH 7/3) chromatographisch aufgereinigt. Man erhält 6.70 g (20.40 mmol,
 10 quant.) 6-Iod-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylamino)picolinonitril als schwach
 gelbes Öl;

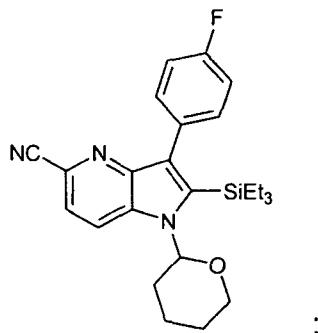


ESI-MS: m/z: 246 ([M-THP]⁺), 330 ([M+H]⁺), 681 ([2M+Na]⁺).

2.2 6.35 g (60.0 mmol) Na₂CO₃ und 953 mg (22.50 mmol) LiCl werden
 20 im Vakuum ausgeheizt und unter Stickstoff in 150 ml trockenem DMF gelöst.
 Es werden 4.93 g (15.0 mmol) 6-Iod-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-
 ylamino)picolinonitril, 5.27 g (22.50 mmol) Triethyl((4-
 25 fluorophenyl)ethinyl)silan und 1.22 g (1.50 mmol) Pd(dppf)₂Cl₂•CH₂Cl₂
 eingetragen und für 30 h bei 110°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit
 gesättigter NaCl - Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die
 vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das
 Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Chromatographie über
 30 Kieselgel (Eluent: CH/EE 9/1 zu 7/3) erhält man 2.70 g (6.19 mmol, 41 %) 3-
 (4-Fluorphenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2-(triethylsilyl)-1H-pyrrolo[3,2-
 b]pyridin-5-carbonitril als weißen Feststoff;

- 63 -

5



;

ESI-MS: m/z: 436 ($[M+H]^+$), 458 ($[M+Na]^+$), 893 ($[2M+Na]^+$).

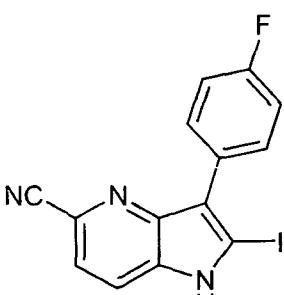
10

2.3 1.30 g (2.98 mmol) 3-(4-Fluorophenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2-(triethylsilyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril und 1.33 g (3.58 mmol) Bis(pyridin)iodonium tetrafluoroborat werden in 15 ml Dichlorethan gelöst und mit 523 μ l (5.96 mmol) Trifluormethansulfonsäure versetzt. Das

15

Reaktionsgemisch wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Es werden weitere 700 mg (1.88 mmol) Bis(pyridin)iodonium tetrafluoroborat sowie 523 μ l (5.96 mmol) Trifluormethansulfonsäure in der Hitze zugegeben und für weitere 5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird mit Wasser versetzt, mit verdünnter NaOH - Lösung auf ca. pH 11 eingestellt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit Flash-Chromatographie über Kieselgel (Eluent: CH/EE 7/3 zu 1/1) aufgereinigt. Man erhält 850 mg (2.34 mmol, 78 %) 3-(4-Fluorophenyl)-2-iod-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril als schwach gelben Feststoff;

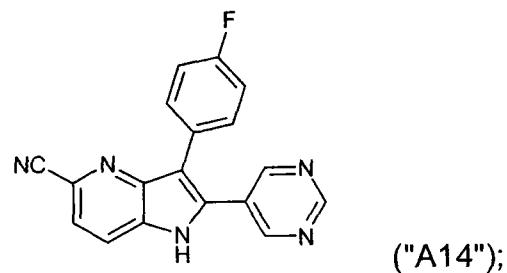
30



35 ; ESI-MS: m/z: 364 ($[M+H]^+$), 386 ($[M+Na]^+$).

- 64 -

2.4 Eine Lösung aus 181 mg (0.5 mmol) 3-(4-Fluorphenyl)-2-iod-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril, 92 mg (0.75 mmol) 5-Pyrimidinylboronsäure und 207 mg K₂CO₃ in 7.5 ml DMF/H₂O (2/1) wird 10 min im Ultraschallbad gerührt und unter Stickstoff mit 20 mg (0.025 mmol) 5 Pd(dppf)₂Cl₂•CH₂Cl₂ versetzt. Nach Erhitzen auf 80°C für 5 h werden in das Reaktionsgemisch weitere 9.2 mg 5-Pyrimidinylboronsäure und 2 mg 10 Pd(dppf)₂Cl₂•CH₂Cl₂ eingetragen und für 23 h bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit 15 Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Chromatographie über Kieselgel (Eluent: EE/CH 7/3 zu EE) erhält man 15 mg (0.04 mmol, 9 %) 3-(4-Fluorphenyl)-2-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril ("A14") als gelben Feststoff;



ESI-MS: m/z: 316 ([M+H]⁺), 653 ([2M+Na]⁺);

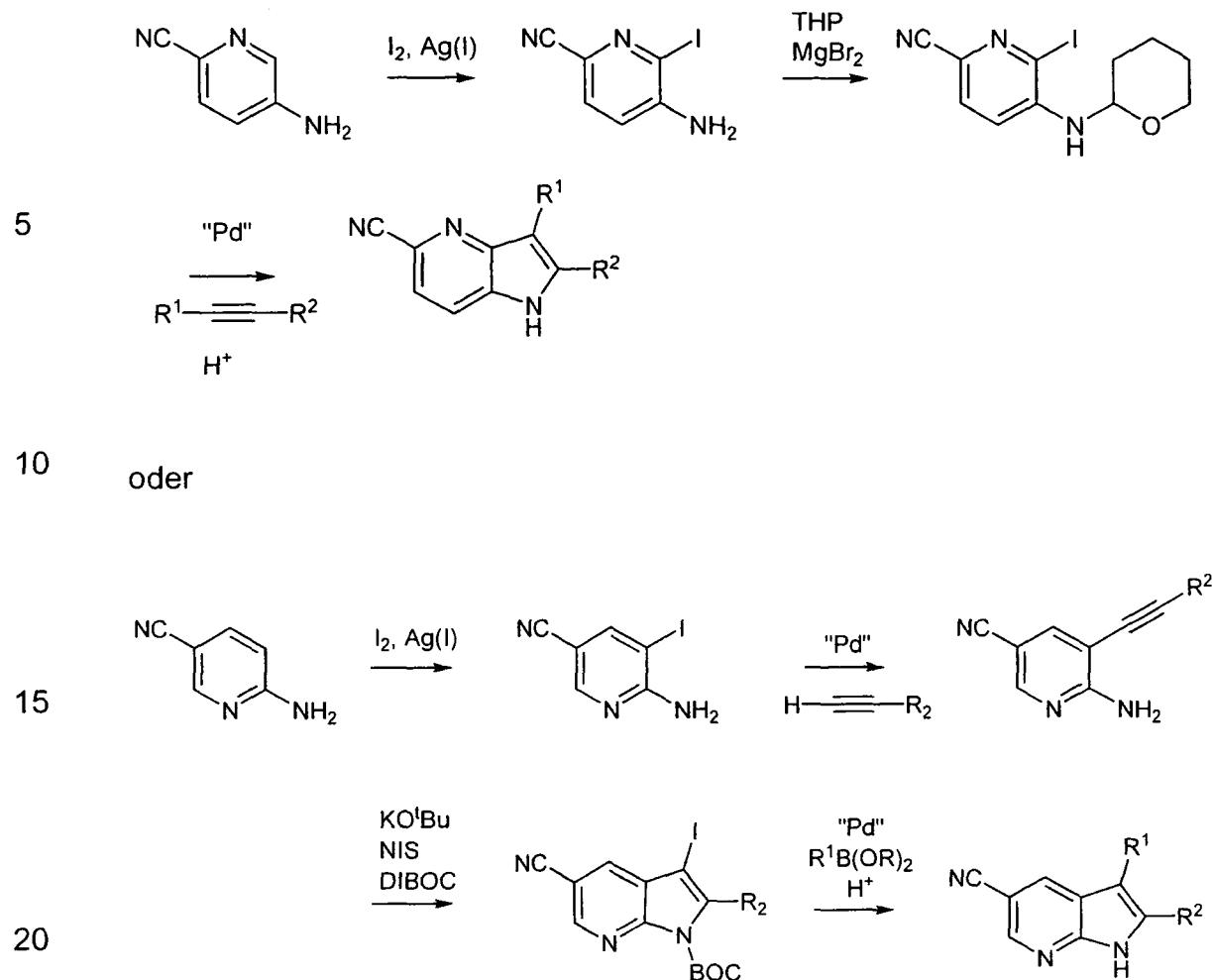
EI-MS: m/z (%): 315 (100, [M]⁺), 314 (95, [M-H]⁺);

F. 230-232°C;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.23 – 7.32 (m, 2H), 7.51 – 7.55 (m, 2H), 7.83 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.91 (s, 2H), 9.23 (s, 1H), 12.04 (br, 1H) ppm.

Eine weitere Zugangsmöglichkeit bei identischer Substitution für R¹ und R² ergibt sich aus folgendem Schema (z.B. Verbindung "A11", s.u.) in Analogie zu o. g. Vorschriften:

- 65 -



Analog den oben beschriebenen Beispielen erhält man die nachstehenden Verbindungen

25

Verbindung Nr.	Name und/oder Struktur	F. [°C]; ESI-MS
30 "A2"	3-(2,4-Difluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	289; m/z: 333 ([M+H] ⁺), 687 ([2M+Na] ⁺)

35

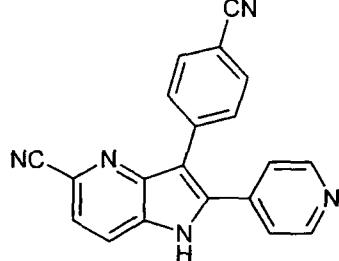
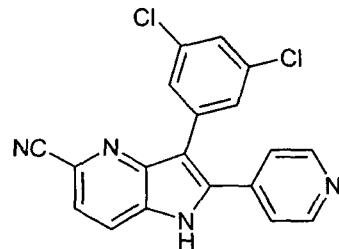
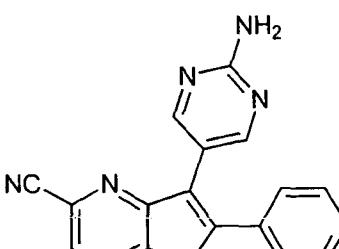
- 66 -

5	 <chem>C#Cc1cnc2cc(F)c(F)cc(-c3ccncc3)c2[nH]1</chem>	
10	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.26 (dd, 1H, J = 10.7 Hz, J = 7.8 Hz), 7.37 (dd, 1H, J = 10.7 Hz, J = 9.7 Hz), 7.47 (dd, 2H, J = 4.5 Hz, J = 1.3 Hz), 7.61 (dd, 1H, J = 17.3 Hz, J = 7.8 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.66 (dd, 2H, J = 5.0 Hz, J = 1.6 Hz), 12.85 (br, 1H) ppm</p>	
15	<p>"A3"</p> <p>3-(3,4-Difluorophenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitrile</p> <chem>C#Cc1cnc2cc(F)c(F)cc(-c3ccncc3)c2[nH]1</chem>	<p>>300; APCI-MS: m/z (%): 333 (100, [M+H]⁺)</p>
20	<p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.26 (m, 1H), 7.48 – 7.55 (m, 4H), 7.82 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.69 (m, 2H), 12.70 (br, 1H) ppm.</p> <p>¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 113.2, 117.6, 117.8, 118.7, 118.9, 120.1, 122.6, 122.6, 125.7, 126.9, 126.9, 129.4, 130.4, 138.0, 138.1, 145.1, 150.2 ppm.</p>	
25	<p>"A4"</p> <p>3-Phenyl-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitrile</p> <chem>C#Cc1cnc2cc(c2[nH]1)cc3ccccc3</chem>	<p>284-286; APCI-MS: m/z (%): 297 (100, [M+H]⁺), 272 (25, [C₁₈H₁₄N₃]⁺)</p>
30		
35	<p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.44 – 7.49 (m, 7H), 7.80 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.63 (dd, 2H, J = 4.5 Hz, J = 1.5 Hz), 12.61 (br,</p>	

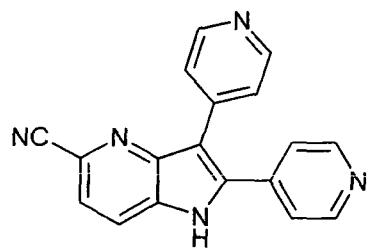
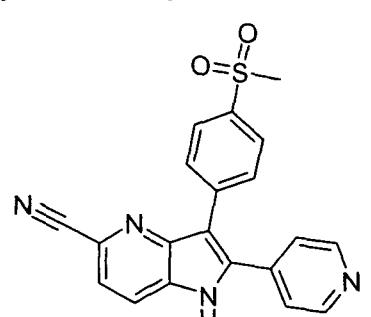
- 67 -

	1H) ppm.	
5	¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO-d ₆): δ = 115.6, 118.8, 119.9, 122.1, 122.5, 125.5, 127.2, 128.5, 130.1, 130.5, 131.9, 137.5, 138.4, 145.5, 150.1 ppm.	
10	"A5" 3-(3-Chlor-4-fluorophenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril 	>300; APCI-MS: m/z (%): 349 (100, [M+H] ⁺)
15	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.35 (d, 1H, J = 8.1 Hz) 7.38 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.48 – 7.52 (m, 2H), 7.74 – 7.79 (m, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.68 (m, 2H), 12.69 (br, 1H) ppm	
20	"A6" 3-(4-Bromophenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril 	283; APCI-MS: m/z (%): 375 (100, [M+H] ⁺), 270 (33, [C ₁₈ H ₁₂ N ₃] ⁺), 296 (25, [C ₁₉ H ₁₂ N ₄] ⁺).
25	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.33 – 7.36 (m, 1H), 7.41 – 7.44 (m, 2H), 7.46 – 7.47 (m, 1H), 7.48 – 7.50 (m, 2H), 7.80 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.64 – 8.66 (m, 2H), 12.72 (br, 1H) ppm	
30	"A7" 3-(4-Cyanophenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril 	>300; m/z: 322 ([M+H] ⁺), 665 ([2M+Na] ⁺)

- 68 -

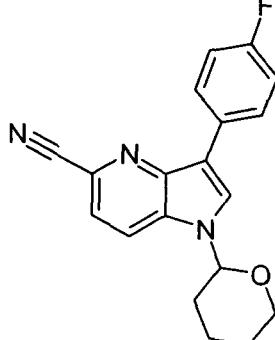
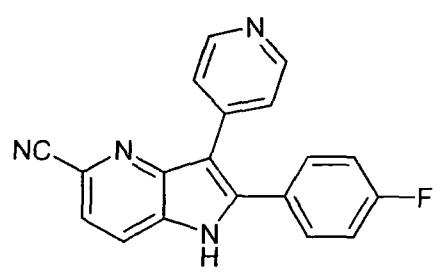
		
5	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.51 (dd, 2H J = 4.2 Hz, J = 1.5 Hz), 7.70 (dd, 2H, J = 6.5 Hz, J = 1.4 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.90 (dd, 2H, J = 6.5 Hz, J = 1.4 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.69 (dd, 2H, J = 4.0 Hz, J = 1.4 Hz), 12.82 (br, 1H) ppm	
10	"A8" 3-(3,5-Dichlorophenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril 	258-260; m/z: 365 ([M+H] ⁺)
15	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.49 (bd, 2H J = 1.5 Hz), 7.52 (dd, 2H, J = 4.2 Hz, J = 1.6 Hz), 7.61 (bt, 1H, J = 1.9 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.71 (dd, 2H, J = 4.2 Hz, J = 1.4 Hz), 12.84 (br, 1H) ppm. ¹³ C-NMR (100 MHz, DMSO-d ₆): δ = 111.6, 118.2, 119.8, 122.3, 125.3, 126.0, 127.8, 130.0, 133.5, 134.0, 135.1, 137.3, 138.3, 144.4, 149.8 ppm.	
20	"A9" 3-(2-Aminopyrimidin-5-yl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril 	>300; APCI-MS: m/z (%): 314 (100, [M+H] ⁺)
25	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 6.82 (b, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.30 (m, 1H), 8.69 (m, 2H), 12.77 (br, 1H)	
30		
35		

- 69 -

	ppm		
5	"A10"	3-(4-Chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	265-270; m/z: 331 ($[M+H]^+$), 683 ($[2M+Na]^+$)
10	"A11"	2,3-Di(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril 	>300; EI-MS: m/z (%): 296 (100, $[M-H]^+$), 297 (60, $[M]^+$)
15		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.50 – 7.55 (m, 4H), 7.81 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.59 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.3 Hz, <i>J</i> = 1.5 Hz), 8.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.3 Hz, <i>J</i> = 1.5 Hz) 8.9 (br, 1H) ppm	
20	"A12"	2-(Pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	>300; EI-MS: m/z (%): 220 (100, $[M]^+$)
25	"A15"	3-(4-Methansulfonyl-phenyl)-2-pyridin-4-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril 	294-296; m/z: 375 ($[M+H]^+$), 295 ($[C_{19}H_{11}N_4]^+$)
30		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.55 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2 Hz, <i>J</i> = 1.4 Hz), 7.85 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.98 (dd, 2H, <i>J</i> = 6 Hz, <i>J</i> = 1.6 Hz), 8.11 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.70 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2 Hz, <i>J</i> = 1.4 Hz), 12.83 (br, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d ₆): δ = 43.0, 112.9, 118.2, 119.8, 122.2, 122.4, 125.4, 126.7, 129.8, 130.1, 136.8, 137.6, 138.2, 138.5, 144.5, 149.7 ppm.	
35	"A16"	2-(2-Chlorpyridin-4-yl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-	298-300 (Zersetzung);

- 70 -

	pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	EI-MS: m/z (%): 348 (90, [M] ⁺), 313 (100, [M-Cl] ⁺)
5		
10	"A17" 2-(2-Benzylamino-pyridin-4-yl)-3-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	254-258; m/z (%): 454 ([M+H] ⁺)
15		
20	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 4.46 (d, 2H, J = 6 Hz), 7.21 (m, 1H), 7.26 (br, 1H), 7.29 (m, 6H), 7.46 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, J = 1.8 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.06 (dd, 1H, J = 5.9 Hz, J = 1 Hz), 12.55 (br, 1H) ppm.	
25	¹³ C-NMR (100 MHz, DMSO-d ₆): 43.58, 106.61, 110.30, 111.37, 116.44 (d, ² J _{CF} = 20 Hz), 118.37, 118.83 (d, ² J _{CF} = 17 Hz), 119.37, 121.83, 124.97, 126.00, 126.52, 127.65, 129.59 (d, ⁴ J _{CF} = 3.8 Hz), 129.77, 129.99 (d, ³ J _{CF} = 7 Hz), 130.90, 138.21, 139.06, 139.77, 144.64, 148.00, 155.70 (d, ¹ J _{CF} = 250 Hz), 158.41 ppm	
30	"A18" 3-(4-Fluor-phenyl)-1-(tetrahydro-pyran-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	m/z: 322 ([M+H] ⁺), 283 ([M-THP+H] ⁺)

			
5	"A19"	3-(4-Fluorophenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitrile	294-296; APCI-MS: m/z (%): 314 (100, [M+H] ⁺)
10		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.23 (dd, 2H, J = 9.8 Hz, J = 2.0 Hz), 7.42 – 7.54 (m, 7H), 7.73 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 12.40 (br, 1H) ppm.	
15		¹³ C-NMR (100 MHz, DMSO-d ₆): δ = 111.6, 114.6, 114.8, 118.5, 118.7, 121.3, 124.5, 128.0, 128.3, 128.5, 129.7, 130.4, 131.2, 131.3, 140.4, 145.2 ppm.	
20	"A20"	2-(4-Fluorophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitrile	278 (Zersetzung); APCI-MS: m/z (%): 315 (100, [M+H] ⁺), 290 (35, [C ₁₈ H ₁₃ FN ₃] ⁺)
25			
30		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.37 (dd, 2H, J = 10 Hz, J = 2.1 Hz), 7.50 – 7.52 (m, 2H), 7.58 – 7.63 (m, 2H), 7.79 (d, 1H, J ≈ 8.3 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.54 (dd, 2H, J = 4.2 Hz, J = 1.5 Hz), 12.05 (br, 1H) ppm	
35	"A21"	2-(4-Fluorophenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitrile	281; APCI-MS: m/z (%): 238 (100, [M+H] ⁺)
		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.20 (m, 1H), 7.39 (dd, 2H, J = 10.4 Hz, J = 2.2 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.03 (dd, 2H, J = 9.1 Hz, J = 5.3 Hz), 12.35 (br, 1H) ppm.	

	¹³ C-NMR (100 MHz, DMSO-d ₆): δ = 111.0, 116.3, 118.7, 119.0, 121.2, 124.8, 128.1, 128.2, 131.2, 143.6, 147.6 ppm.		
5	"A22"	2-(4-Fluorophenyl)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	> 300; APCI-MS: m/z (%): 316 (100, [M+H] ⁺), 296 (80, C ₁₈ H ₁₀ N ₅). ESI-MS: m/z: 316 ([M+H] ⁺), 339 ([M+Na] ⁺) 631 ([2M+H] ⁺), 653 ([2M+Na] ⁺).
10	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.33 (dd, 2H, J = 9.1 Hz, J = 2.1 Hz), 7.61 – 7.65 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.87 (s, 2H), 9.06 (s, 1H), 12.10 (br, 1H) ppm		
15	"A23"	3-(4-Fluorophenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril	249; m/z: 313 ([M+H] ⁺)
20	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.25 (dd, 2H, J = 9.4 Hz, J = 2.1 Hz), 7.38 – 7.43 (m, 5H), 7.50 (dd, 2H, J = 7.8 Hz, J = 1.4 Hz), 8.36 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.68 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 12.85 (br, 1H) ppm		
25	"A24"	3-(3-Chlorophenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril	235-237; m/z: 330 ([M+H] ⁺)
30	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.31 – 7.52 (m, 9H), 8.41 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.68 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 12.89 (br, 1H) ppm		
35	"A25"	3-(Furan-3-yl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril	224-226; ESI-MS: m/z: 286 ([M+H] ⁺), 593 ([2M+Na] ⁺); EI-MS: m/z (%): 285 (100, [M] ⁺).
	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.45 – 7.50 (m, 3H), 7.63 (dd, 2H, J = 7.9 Hz, J = 1.4 Hz), 7.72 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, J = 1.6 Hz), 8.04 (dd, 1H, J = 1.5 Hz,		

	= 0.7 Hz), 8.49 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.65 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 12.75 (br, 1H) ppm ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d ₆): δ = 100.3, 103.5, 110.7, 116.8, 188.8, 119.2, 128.6, 128.8, 128.9, 130.8, 131.7, 137.5, 140.4, 143.5, 145.9, 149.1 ppm.	
5	"A26" 3-(3-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril	279-280; ESI-MS: m/z: 312 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). EI-MS: m/z (%): 311 (100, $[\text{M}]^+$).
10	^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 6.72 – 6.80 (m, 3H), 7.22 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 0.5 Hz), 7.38 – 7.45 (m, 3H), 7.53 (dd, 2H, J = 7.9 Hz, J = 1.4 Hz), 8.30 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.66 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 9.42 (br, 1H), 12.75 (br, 1H) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d ₆): δ = 100.4, 112.6, 114.1, 116.3, 118.7, 119.6, 120.3, 128.5, 128.6, 129.8, 130.7, 131.1, 134.1, 137.0, 145.8, 149.1, 157.6 ppm.	
15	"A27" 3-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril	>300; m/z: 341 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 295 ($[\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3]^+$)
20	^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.44 – 7.47 (m, 3H), 7.50 – 7.53 (m, 2H), 7.64 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 8.20 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.70 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 9.42 (br, 1H), 13.15 (br, 1H) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d ₆): δ = 101.1, 110.4, 118.6, 118.9, 124.0, 128.9, 129.1, 129.2, 130.1, 130.5, 131.5, 139.1, 140.5, 145.8, 146.3, 149.2 ppm.	
25	"A28" 3-(2-Aminopyrimidin-5-yl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril	268; APCI-MS: m/z (%): 313 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$)
30	^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 6.76 (br, 2H), 7.39 – 7.49 (m, 3H), 7.54 – 7.58 (m, 2H), 8.22 (s, 2H), 8.45 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.67 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 12.85 (br, 1H) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO-d ₆): δ = 100.49, 107.1, 115.2, 118.79, 119.6, 128.6, 128.6, 128.8, 130.6, 131.5, 137.2, 146.0, 149.0, 158.2, 162.3 ppm.	
35	"A29" 6-Chlor-2,3-diphenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridi	259;

- 74 -

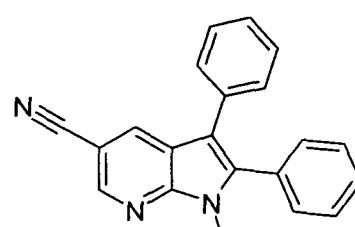
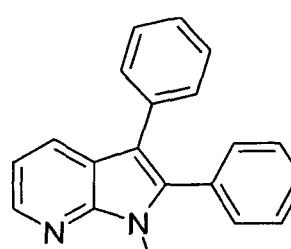
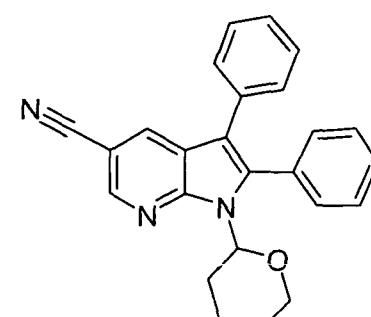
		m/z: 305 ([M+H] ⁺)
5	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.33 – 7.48 (m, 12H), 12.10 (br, 1H) ppm. ¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO-d ₆): δ = 105.6, 112.6, 124.7, 126.8, 128.4, 128.4, 128.6, 128.8, 129.6, 131.1, 133.3, 136.4, 141.0, 141.5, 141.9 ppm	
10	"A30" 4-(2,3-Diphenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-6-yl)morpholin	226; m/z: 356 ([M+H] ⁺)
15		
20	"A31" 6-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2,3-diphenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	179; m/z: 369 ([M+H] ⁺)
25		
30	"A32" 2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonitril	229-230; APCI-MS: m/z (%): 296 (100, [M+H] ⁺)
35	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.30 – 7.45 (m, 9H), 7.48 – 7.53 (m, 2H), 8.34 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.67 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 12.83 (br, 1H) ppm ¹³ C-NMR (100 MHz, DMSO-d ₆): 100.55, 112.48, 118.79, 119.57, 126.92	

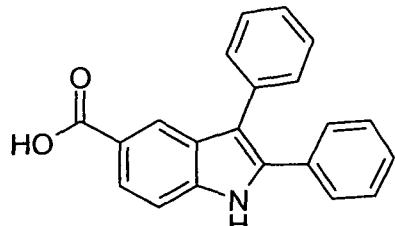
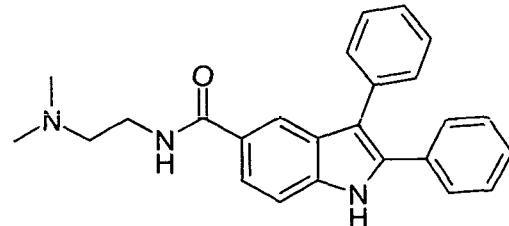
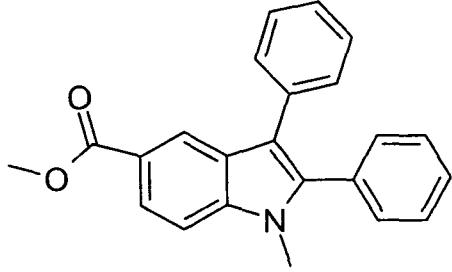
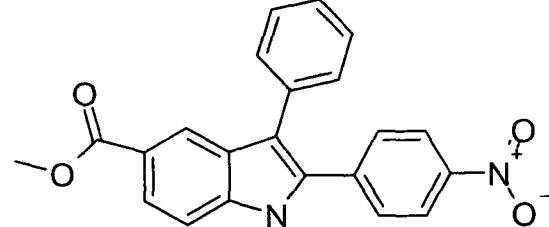
- 75 -

128.61, 128.63, 128.69, 128.74, 128.86, 129.61, 130.71, 131.25, 132.94,
137.21, 145.96, 149.12 ppm

5	<p>"A33"</p> <p>1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril</p>	<p>94;</p> <p>m/z: 342 ($[M+H]^+$)</p>
10		
15	<p>"A34"</p> <p>3-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril</p>	<p>141-143</p>
20		
25	<p>"A35"</p> <p>5-Methyl-2,3-diphenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin</p>	<p>270-271;</p> <p>m/z (%): 454 ($[M+H]^+$)</p>
30	<p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.73 (s, 3H), 7.20 – 7.35 (m, 5H), 7.42 – 7.53 (m, 5H), 8.52 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.76 (d, 1H, J = 1.8 Hz) ppm;</p> <p>¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): 29.61, 100.76, 113.05, 118.12, 118.75, 126.49, 128.59, 128.73, 129.25, 129.78, 130.69, 131.73, 132.52, 140.04, 145.79, 148.03 ppm</p>	
35		

- 76 -

5	<p>"A36"</p> <p>1-Methyl-2,3-diphenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril</p> 	<p>168-172; m/z: 310 ($[M+H]^+$); APCI-MS: m/z (%): 296 (100, $[M+H]^+$), 294 (40, $[M-CH_3]^+$)</p>
10	<p>"A37"</p> <p>1-Methyl-2,3-diphenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin</p> 	<p>131-132; APCI-MS: m/z (%): 285 (100, $[M+H]^+$)</p>
15	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.70 (s, 3H), 7.16 – 7.32 (m, 6H), 7.41 – 7.49 (m, 5H), 8.03 (dd, 1H, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz), 8.36 J = 8 Hz, J = 1.5 Hz) ppm;</p> <p>¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 29.21, 112.09, 116.56, 118.83, 125.86, 127.03, 128.43, 128.44, 128.58, 128.59, 129.15, 130.76, 133.95, 137.52, 143.08, 147.72. ppm</p>	
20	<p>"A38"</p> <p>2,3-Diphenyl-1-(tetrahydro-pyran-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril</p> 	217-218
25	<p>"A39"</p> <p>2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure</p>	>280 (Zersetzung); EI-MS m/z (%): 313
30		
35		

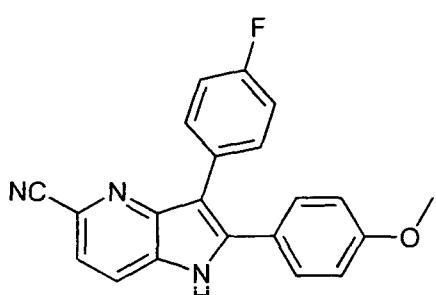
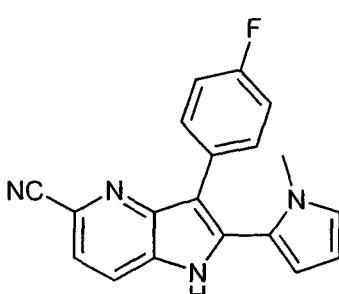
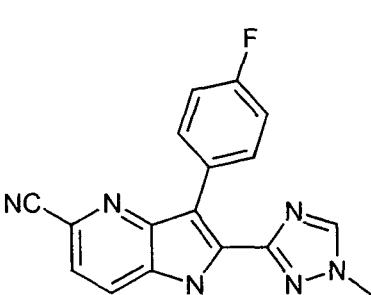
		(100, [M] ⁺)
5		
"A40"	2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid	m/z: 384 ([M+H] ⁺), 789 ([2M+Na] ⁺)
10		
15	"A41"	1-Methyl-2,3-diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure-methylester
20		m/z: 342 ([M+H] ⁺), 705 ([2M+Na] ⁺)
25	"A42"	2-(4-Nitro-phenyl)-3-phenyl-1H-indol-5-carbonsäure-methylester
30		234; m/z: 373 ([M+H] ⁺), 767 ([2M+Na] ⁺)
35	"A43"	2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure-methylester
		252-254; EI-MS m/z (%): 327 (100, [M] ⁺), 296 (20, [M-CH ₃ O] ⁺)

- 79 -

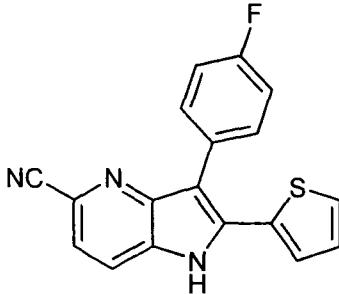
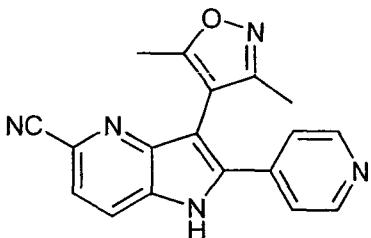
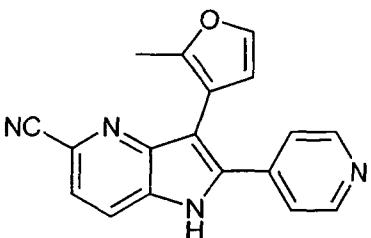
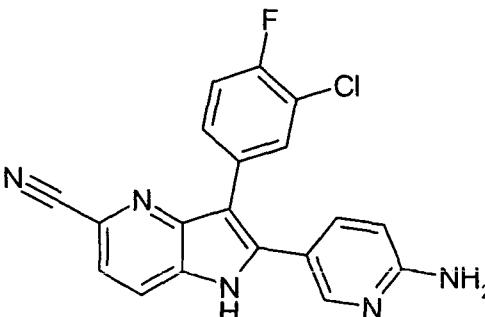
5	<p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.21 – 7.30 (m, 2H), 7.43 – 7.54 (m, 3H), 7.78 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.90 (m, 1H), 8.0 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.61 (dd, 1H, J = 4.8 Hz, J = 1.6), (8.70 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, J = 0.8), 12.58 (br, 1H) ppm.</p> <p>¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): 113.33, 115.45 (d, ²J_{CF} = 21 Hz), 118.92, 119.59, 122.10, 123.75, 125.32, 128.42 (d, ⁴J_{CF} = 3 Hz), 130.45, 131.87 (d, ³J_{CF} = 8.1 Hz), 136.04, 137.94, 145.46, 149.39 (d, ¹J_{CF} = 243 Hz) ppm.</p>	
10	<p>"A47"</p> <p>2-(6-Aminopyridin-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitrile</p>	
15		
20		
25	<p>"A48"</p> <p>3-(4-Fluorophenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitrile</p>	<p>294-296;</p> <p>m/z (%): 314 ([M+H]⁺)</p>
30		
35	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.21 – 7.25 (m, 2H), 7.42 – 7.50 (m, 5H), 7.52 – 7.55 (m, 2H), 7.73 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 12.41 (br, 1H) ppm.</p> <p>¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 111.64, 114.65, 114.86, 118.52, 118.73,</p>	

- 80 -

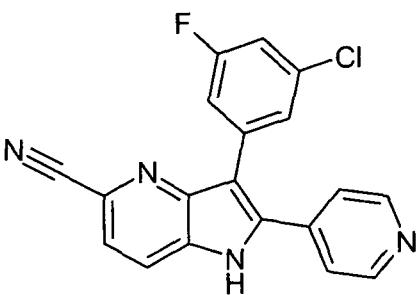
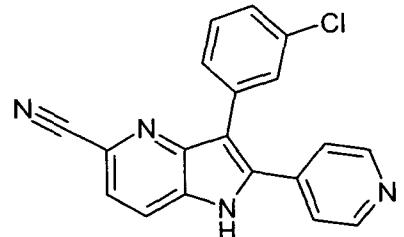
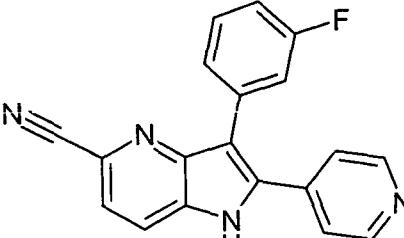
121.30, 124.50, 128.24 (d, $^2J_{CF} = 25$ Hz), 128.59, 129.72, 130.47, 129.72, 131.31 (d, $^3J_{CF} = 8$ Hz), 140.48, 145.23, 160.55 (d, $^1J_{CF} = 243$ Hz) ppm.

5 10 15 20 25 30	<p>"A49" 3-(4-Fluorophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril</p> 	
	<p>"A50" 3-(4-Fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril</p> 	
	<p>"A51" 3-(4-Fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril</p> 	
	<p>"A52" 3-(4-Fluorophenyl)-2-(thiophen-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril</p>	

- 81 -

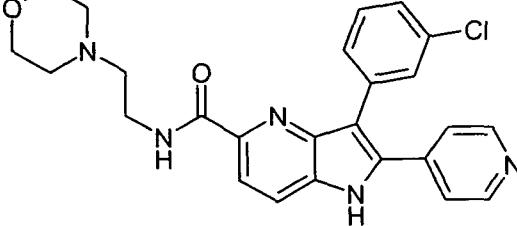
5		
10	"A53" 3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-2-(pyridin-4-yl) 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril 	
15	"A54" 3-(2-Methylfuran-3-yl)-2-(pyridin-4-yl)-1H- pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril 	
20	"A55" 2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-3-(3-chlor-4-fluor- phenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5- carbonitril 	220; m/z (%): 363 (100, [M] ⁺)
25		
30		
35	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 6.41 (br, 2H), 7.49 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.43 – 7.49 (m, 3H), 7.67 – 7.71 (m, 1H), 7.71 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.93 (d, 1H, J =	

- 82 -

		8.3 Hz), 8.13 (m, 1H), 12.29 (br, 1H) ppm	
5	"A56"	3-(3-Chlor-5-fluor-phenyl)-2-pyridin-4-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril 	290; APCI-MS: m/z (%): 349 (100, [M+H] ⁺)
10		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.26 – 7.32 (m, 1H), 7.37 – 7.93 (m, 1H), 7.40 – 7.46 (m, 1H), 7.52 (dd, 2H, J = 5.8 Hz, J = 1.5), 7.84 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.70 (dd, 2H, J = 5.8 Hz, J = 1.5 Hz), 12.78 (br, 1H) ppm	
15	"A57"	3-(3-Chlor-phenyl)-2-pyridin-4-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril 	267; m/z (%): 331 ([M+H] ⁺)
20		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.36 – 7.50 (m, 6H), 7.82 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.67 (dd, 2H, J = 5.8 Hz, J = 1.4 Hz), 12.71 (br, 1H) ppm	
25	"A58"	3-(3-Fluor-phenyl)-2-pyridin-4-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril 	296-300; APCI-MS: m/z (%): 315 (100, [M+H] ⁺)
30		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.18 – 7.35 (m, 3H), 7.44 – 7.53 (m, 4H),	
35			

	7.83 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.08 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.67 (bd, 1H), 12.71 (br, 1H) ppm	
5	"A59" 3-(3-Chlor-phenyl)-2-pyridin-4-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonsäure 	268-274; m/z (%): 349 ([M+H] ⁺), 306 ([M-COO+H] ⁺)
10	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.38 – 7.52 (m, 6H), 7.61 – 7.64 (bs, 1H), 7.99 (bs, 2H), 8.65 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.6 Hz, <i>J</i> = 1.3 Hz), 12.44 (br, 1H) ppm. ¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO-d ₆): 119.30, 119.47, 119.52, 122.64, 126.73, 128.79, 129.73, 129.84, 130.23, 130.72, 133.01, 134.80, 136.87, 136.87, 142.56, 150.15, 166.81 ppm.	
15	"A60" 3-(3-Chlor-phenyl)-2-pyridin-4-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonsäure-amid 	233-240; m/z (%): 349 ([M+H] ⁺), 306 (10, [M-CON+H] ⁺)
20	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.37 – 7.48 (m, 2H), 7.50 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.5 Hz, <i>J</i> = 1.7 Hz), 7.53 – 7.58 (m, 3H), 7.71 – 7.74 (m, 1H), 8.00 (d, 2H, <i>J</i> = 4.6 Hz), 8.66 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.5 Hz, <i>J</i> = 1.7 Hz), 12.41 (br, 1H) ppm. ¹³ C-NMR (100 MHz, DMSO-d ₆): 113.10, 116.10, 119.25, 112.23, 126.04, 128.23, 128.85, 129.86, 130.34, 123.44, 134.24, 136.22, 138.29, 142.41, 144.21, 149.66, 166.26 ppm.	
25	"A61" 3-(3-Chlor-phenyl)-2-pyridin-4-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid 	245-250; m/z (%): 462 ([M+H] ⁺), 231 ([M+H] ⁺), 232 ([M+2H] ⁺)
30		
35		

- 84 -

		
5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 2.37 – 2.43 (m, 4H), 3.41 – 3.53 (m, 8H), 7.40 – 7.52 (m, 6H), 8.04 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.32 – 8.35 (m, 1H), 8.63 (dd, , 2H, J = 4.4 Hz, J = 1.7 Hz), 12.73 (br, 1H) ppm	
10	"A62"	3-(3-Chlor-phenyl)-2-pyrimidin-5-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril m/z (%): 332 ([M+H] ⁺)
"A63"	3-(4-Fluor-phenyl)-2-pyrimidin-5-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	m/z (%): 315 (100, [M] ⁺)
15	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.26 – 7.34 (m, 2H), 7.50 – 7.55 (m, 2H), 7.83 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.91 (s, 2H), 9.23 (s, 1H), 12.04 (br, 1H) ppm	
20	"A64"	2-(2-Chlor-pyridin-4-yl)-3-(4-fluor-phenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril m/z (%): 313 (100, [M-Cl] ⁺), 348 (85, [M] ⁺)
25	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.27 – 7.35 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H, J = 5.2 Hz, J = 1.5 Hz), 7.48 – 7.55 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.09 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.45 (dd, 1H, J = 5.3 Hz, J = 0.5 Hz), 12.70 (br, 1H) ppm	
30	"A65"	3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-pyrimidin-5-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril m/z (%): 350 ([M+H] ⁺)
35	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.50 – 7.55 (m, 2H), 7.84 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.87 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, J = 2.1 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.90 (s, 2H), 9.14 (s, 1H), 12.81 (br, 1H) ppm	272; m/z (%): 364 (100, [M] ⁺), 328 (40, [M-HCl] ⁺)
	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.12 (br, 2H), 7.46 – 7.51 (m, 2H), 7.72 –	

- 85 -

	7.76 (m, 1H), 7.84 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.95 (bs, 1H), 7.99 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.36 (s, 2H), 12.42 (br, 1H) ppm	
5	"A67" 2-(2-Amino-pyridin-4-yl)-3-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	240; m/z (%): 364 ($[M+H]^+$)
10	$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 6.13$ (br, 2H), 6.54 – 6.56 (m, 2H), 7.44 – 7.48 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H, $J = 7.1$ Hz, $J = 2.2$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.98 (dd, 1H, $J = 5.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 12.52 (br, 1H) ppm	
15	"A68" 3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	297; m/z (%): 387 (100, $[M]^+$), 351 (75, $[M-\text{HCl}]^+$)
20		
25	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 6.55$ (dd, 1H, $J = 3.5$, $J = 1.1$ Hz), 7.42 (dd, 2H, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.3$ Hz), 7.57 – 7.60 (m, 1H), 7.71 – 7.74 (m, 1H), 7.77 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.16 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 8.23 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 11.93 (br, 1H) 12.51 (br, 1H) ppm	

30

35

Pharmakologische Daten

Met-Kinase-Inhibierung

Tabelle 1

	Verbindung Nr.	IC ₅₀ (Enzym)	IC ₅₀ (Zelle)
5	"A1"	B	
10	"A2"	C	
15	"A3"	B	
20	"A4"	B	
25	"A5"	A	
30	"A6"	C	
	"A8"	B	
	"A10"	C	
	"A20"	C	
	"A45"	C	
	"A55"	C	
	"A56"	B	
	"A57"	A	C
	"A58"	B	C
	"A59"	B	C
	"A60"	B	C
	"A61"	C	C
	"A62"	C	
	"A63"	B	
	"A65"	C	
	"A66"	C	
	"A67"	B	C
	"A68"	C	

IC₅₀: 1 nM – 0,1 µM = A

35 0,1 µM - 10 µM = B

> 10 µM = C

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

5

Beispiel A: Injektionsgläser

10

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

15

Beispiel B: Suppositorien

20

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

25

Beispiel C: Lösung

30

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

35

Beispiel D: Salbe

35

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

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu 5 Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

10 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

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

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen 25 lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

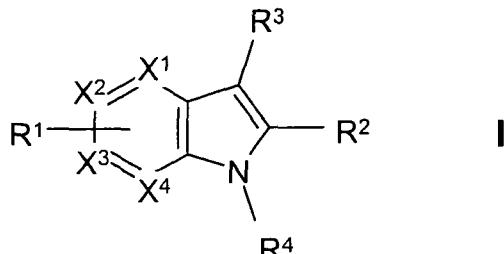
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

 $X^1, X^2,$ X^3, X^4

jeweils unabhängig voneinander CH oder N,

wobei nur einer der Reste X^1, X^2, X^3, X^4 N bedeutet,

15

 R^1 H, CN, Hal, Het², A, COOH, COOA, CONH₂,CONH(CH₂)_mNA₂ oder CONH(CH₂)_mHet², R^2 H, Het¹ oder Ar, R^3 H, (CH₂)_nAr oder Het¹,

20

wobei einer der Reste R^2 oder $R^3 \neq H$ ist, R^4 H, A, (CH₂)_nAr oder Het²,Het¹einen ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NH₂ und/oder NHCH₂Ar substituiert sein kann,

25

Het²

einen einkernigen ungesättigten oder gesättigten

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

30

Ar

unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, CN, NO₂, SO₂A, COOH, COOA, NH₂, NHA, NA₂, CHO, COA, CHO, CONH₂, CONHA, CONA₂, SO₂NH₂, SO₂NHA und/oder NHCOA substituiertes

35

Phenyl,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,

- 90 -

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

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1, 2, 3 oder 4,

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

bedeuten,

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

10

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R² Het¹ oder Ar bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und

15 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

R³ (CH₂)_nAr oder Het¹ bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und

20 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin

R⁴ H bedeutet,

25 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

30 Het¹ Thiazolyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl,
Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl,
Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl,
Benzimidazolyl, Benzotriazolyl, Indolyl, Benzo[1,3]dioxolyl,
Indazolyl, Benzo[2,1,3]thiadiazolyl oder Pyrrolo[2,3-
35 b]pyridinyl,

wobei die Heterocyclen auch ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NH₂ und/oder NHCH₂Ar substituiert sein können,

bedeutet,

5 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
10 Het² Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl,
Imidazolidinyl, Oxazolidinyl oder Tetrahydropyranyl,
wobei die Heterocyclen auch ein- oder zweifach durch A
substituiert sein können,

15 bedeutet,

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

7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin
20 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
worin 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein
können,

bedeutet,

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

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

30 X¹, X²,
X³, X⁴ jeweils unabhängig voneinander CH oder N,
wobei nur einer der Reste X¹, X², X³, X⁴ N bedeutet,
R¹ H, CN, Hal, Het², A, COOH, COOA, CONH₂,
CONH(CH₂)_mNA₂ oder CONH(CH₂)_mHet²,
35 R² Het¹ oder Ar,
R³ (CH₂)_nAr oder Het¹,

	R^4	H,
	Het ¹	Thiazolyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl,
5		Benzimidazolyl, Benzotriazolyl, Indolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Indazolyl, Benzo[2,1,3]thiadiazolyl oder Pyrrolo[2,3- b]pyridinyl,
10		wobei die Heterocyclen auch ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NH ₂ und/oder NHCH ₂ Ar substituiert sein können,
	Het ²	Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Imidazolidinyl, Oxazolidinyl oder Tetrahydropyranyl,
15		wobei die Heterocyclen auch ein- oder zweifach durch A substituiert sein können,
	Ar	unsubstuiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, CN, NO ₂ und/oder SO ₂ A substuiertes Phenyl,
20	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
	Hal	F, Cl, Br oder I,
25	m	1, 2, 3 oder 4,
	n	0, 1, 2, 3 oder 4, bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und 30 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
	9.	Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin $X^1, X^2,$ X^3, X^4 jeweils unabhängig voneinander CH oder N, wobei nur einer der Reste X^1, X^2, X^3, X^4 N bedeutet,
35		

R^1 H, CN, Hal, Het², A, COOH, COOA, CONH₂,
 CONH(CH₂)_mNA₂ oder CONH(CH₂)_mHet²,
 R^2 H, Het¹ oder Ar,
 R^3 H, (CH₂)_nAr oder Het¹,
 5 wobei einer der Reste R² oder R³ ≠ H ist,
 R^4 H, A, (CH₂)_nAr oder Het²,
 Het¹ Thiazolyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl,
 Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl,
 10 Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl,
 Benzimidazolyl, Benzotriazolyl, Indolyl, Benzo[1,3]dioxolyl,
 Indazolyl, Benzo[2,1,3]thiadiazolyl oder Pyrrolo[2,3-
 b]pyridinyl,
 15 wobei die Heterocyclen auch ein-, zwei- oder dreifach
 durch Hal, A, NH₂ und/oder NHCH₂Ar substituiert sein
 können,
 Het² Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl,
 Imidazolidinyl, Oxazolidinyl oder Tetrahydropyranyl,
 20 wobei die Heterocyclen auch ein- oder zweifach durch A
 substituiert sein können,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,
 A, OH, OA, CN, NO₂ und/oder SO₂A substituiertes
 25 Phenyl,
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 worin 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein
 können,
 30 Hal F, Cl, Br oder I,
 m 1, 2, 3 oder 4,
 n 0, 1, 2, 3 oder 4,
 . bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und
 35 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

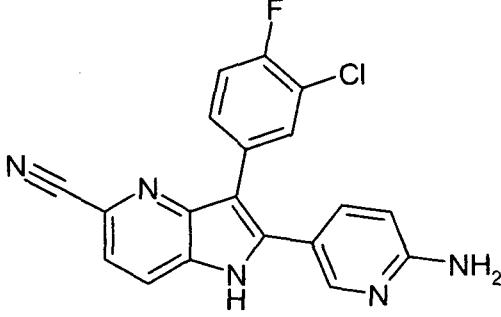
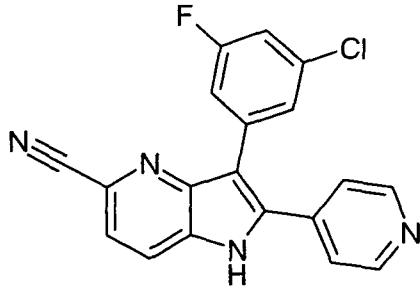
10. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe

	Nr.	Struktur und/oder Name
5	"A1"	3-(4-Fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
10	"A2"	3-(2,4-Difluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
15	"A3"	3-(3,4-Difluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
20	"A4"	3-Phenyl-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
25	"A5"	3-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
30	"A6"	3-(4-Bromphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
	"A7"	3-(4-Cyanphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
	"A8"	3-(3,5-Dichlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
35	"A9"	3-(2-Aminopyrimidin-5-yl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
	"A10"	3-(4-Chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
	"A11"	2,3-Di(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
	"A12"	2-(Pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
	"A14"	3-(4-Fluorphenyl)-2-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
	"A15"	3-(4-Methansulfonyl-phenyl)-2-pyridin-4-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril

	"A16"	2-(2-Chlorpyridin-4-yl)-3-(4-fluorphenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
5	"A17"	2-(2-Benzylamino-pyridin-4-yl)-3-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
10		
15	"A18"	3-(4-Fluor-phenyl)-1-(tetrahydro-pyran-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
20	"A19"	3-(4-Fluorophenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
25	"A20"	2-(4-Fluorophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
30	"A21"	2-(4-Fluorophenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
35	"A22"	2-(4-Fluorophenyl)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
	"A23"	3-(4-Fluorophenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril
	"A24"	3-(3-Chlorphenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril
	"A25"	3-(Furan-3-yl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril
	"A26"	3-(3-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril
	"A27"	3-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril
	"A28"	3-(2-Aminopyrimidin-5-yl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril
	"A29"	6-Chlor-2,3-diphenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

	"A30"	4-(2,3-Diphenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-6-yl)morpholin
5	"A31"	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2,3-diphenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin
	"A32"	2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonitril
	"A33"	1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril
10	"A34"	3-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril
	"A35"	5-Methyl-2,3-diphenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
	"A36"	1-Methyl-2,3-diphenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril
	"A37"	1-Methyl-2,3-diphenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
15	"A38"	2,3-Diphenyl-1-(tetrahydro-pyran-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril
	"A39"	2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure
	"A40"	2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)-amid
20	"A41"	1-Methyl-2,3-diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure-methylester
	"A42"	2-(4-Nitro-phenyl)-3-phenyl-1H-indol-5-carbonsäure-methylester
	"A43"	2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure- methylester
	"A44"	2,3-Diphenyl-5-trifluormethyl-1H-indol
25	"A45"	3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
	"A46"	3-(4-Fluorphenyl)-2-(pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
30	"A47"	2-(6-Aminopyridin-3-yl)-3-(4-fluorphenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
	"A48"	3-(4-Fluorphenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
35	"A49"	3-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril

- 97 -

	"A50"	3-(4-Fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
5	"A51"	3-(4-Fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
10	"A52"	3-(4-Fluorophenyl)-2-(thiophen-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
15	"A53"	3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
20	"A54"	3-(2-Methylfuran-3-yl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
25	"A55"	2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-3-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
30	"A56"	 3-(3-Chlor-5-fluor-phenyl)-2-pyridin-4-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
35	"A57"	 3-(3-Chlor-phenyl)-2-pyridin-4-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
	"A58"	3-(3-Fluor-phenyl)-2-pyridin-4-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
	"A59"	3-(3-Chlor-phenyl)-2-pyridin-4-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-

- 98 -

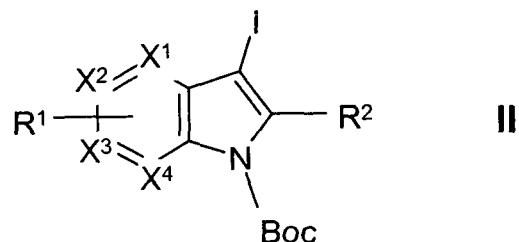
	carbonsäure
"A60"	3-(3-Chlor-phenyl)-2-pyridin-4-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonsäure-amid
"A61"	3-(3-Chlor-phenyl)-2-pyridin-4-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
"A62"	3-(3-Chlor-phenyl)-2-pyrimidin-5-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
"A63"	3-(4-Fluor-phenyl)-2-pyrimidin-5-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
"A64"	2-(2-Chlor-pyridin-4-yl)-3-(4-fluor-phenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
"A65"	3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-pyrimidin-5-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
"A66"	2-(2-Amino-pyrimidin-5-yl)-3-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
"A67"	2-(2-Amino-pyridin-4-yl)-3-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
"A68"	3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril

- 99 -

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

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den
 5 Ansprüchen 1-10 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze,
 Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man
 a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R⁴ H
 bedeutet, eine Verbindung der Formel II

10



15

worin X¹, X², X³, X⁴, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen
 Bedeutungen haben

20

mit einer Verbindung der Formel III

25



30

worin R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
 und L einen Boronsäure- oder Boronsäureesterrest bedeutet,

35

umsetzt,

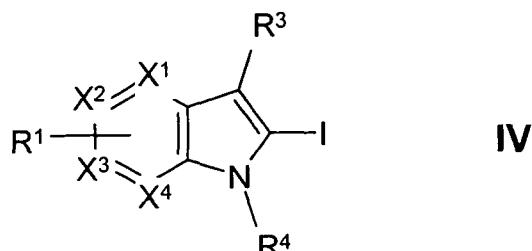
und anschließend oder gleichzeitig die Boc-Gruppe abspaltet,

oder

- 100 -

- b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin $R^4 H$ bedeutet, eine Verbindung der Formel IV

5



10

worin X^1, X^2, X^3, X^4, R^1 und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und $R^4 H$ bedeutet,

15

mit einer Verbindung der Formel V



20

worin R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und L einen Boronsäure- oder Boronsäureesterrest bedeutet,

umsetzt,

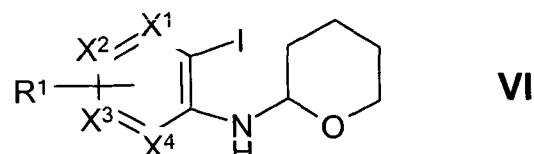
25

oder

c)
30

- zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin $R^4 H$ bedeutet, eine Verbindung der Formel VI

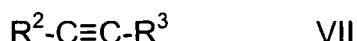
35



- 101 -

worin X^1 , X^2 , X^3 , X^4 und R^1 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

5 mit einer Verbindung der Formel VII



10 worin R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

15 und/oder

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

12. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1-10 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze,
20 Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

25 13. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1-10 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomeren und Stereo-
30 isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Krebs, Tumorentstehung, -wachstum und -verbreitung, Arteriosklerose, Augenerkrankungen, wie altersbedingte Makula-Degeneration, choroidale Neovaskularisierung und diabetische Retinopathie, Entzündungs-
35 erkrankungen, Arthritis, Thrombose, Fibrose, Glomerulonephritis, Neurodegeneration, Psoriasis, Restenose, Wundheilung, Transplantatabstossung, metabolische und Erkrankungen des Immunsystems, Autoimmunerkrankungen, Zirrhose, Diabetes und Erkrankungen der Blutgefäße.

- 102 -

14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei die zu behandelnde Krankheit ein fester Tumor ist.

5 15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei der feste Tumor aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des
10 Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopft und/oder der Lunge stammt.

15 16. Verwendung nach Anspruch 14, wobei der feste Tumor aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom stammt.

20 17. Verwendung nach Anspruch 14, wobei der feste Tumor aus der Gruppe der Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom stammt.

25 18. Verwendung nach Anspruch 13, wobei die zu behandelnde Krankheit ein Tumor des Blut- und Immunsystems ist.

30 19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei der Tumor aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie stammt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/006911

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV.	C07D471/04	C07D209/08	C07D209/10	C07D519/00	A61K31/404
	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, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	<p>KOOLMAN H ET AL: "Syntheses of novel 2,3-diaryl-substituted 5-cyano-4-azaindoles exhibiting c-Met inhibition activity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 19, no. 7, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 1879-1882, XP025974880 ISSN: 0960-894X [retrieved on 2009-02-21] the whole document</p> <p>-----</p> <p style="text-align: right;">-/--</p>	1-19

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

Date of mailing of the international search report

25 January 2010

04/02/2010

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/EP2009/006911

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LU, BRUCE Z. ET AL: "A practical mild, one-pot, regiospecific synthesis of 2,3-disubstituted indoles via consecutive Sonogashira and Cacchi reactions" ORGANIC LETTERS , 8(15), 3271-3274 CODEN: ORLEF7; ISSN: 1523-7060, 2006, XP002564992 table 2; compound 8 -----	1-10
X	HARDY C R ET AL: "RING OPENING OR REARRANGEMENT VERSUS N-OXIDATION IN THE ACTION OF PERACIDS UPON PYRROLO[2,3-B]PYRIDINES, PYRROLO[2,3-B]PYRAZINES, AND TRIAZOLO[1,5-A]- AND TRIAZOLO[4,3-A]-PYRAZINE. SOME CHEMICAL AND SPECTROSCOPIC PROPERTIES OF THE TRIAZOLOPYRAZINES AND T" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH; GB, no. 2, 1 January 1980 (1980-01-01), pages 506-511, XP001107183 ISSN: 0300-922X compound 8 -----	1-10
X	COLDMAN M W G ET AL: "STRUCTURAL PROBLEMS IN THE INDOLE GROUP. PART V. SOME DERIVATIVES OF 2 : 3-DIPHENYLINDOLE" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH; GB, 1 January 1954 (1954-01-01), pages 4528-4532, XP008063336 ISSN: 0368-1769 page 4532, line 1 -----	1-10
X	WO 01/30774 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND G.M.B.H., GERMANY) 3 May 2001 (2001-05-03) page 22, line 30 -----	1-10
X	WO 2004/016609 A1 (ASTRAZENECA AB, SWED.) 26 February 2004 (2004-02-26) cited in the application claims; examples -----	1-9, 11-13
X	US 6 187 777 B1 (NORMAN MARK HENRY [US] ET AL) 13 February 2001 (2001-02-13) column 10 - column 19 column 20, line 62 - column 21, line 12 examples 37-44, 231, 232 -----	1-9, 11-19
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2009/006911

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	IWANOWICZ E J ET AL: "Derivatives of 5-amidine indole as inhibitors of thrombin catalytic activity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 6, no. 12, 18 June 1996 (1996-06-18), pages 1339-1344, XP004134837 ISSN: 0960-894X compound 7 -----	1-9
X	WO 02/060872 A1 (UNIV AUSTRALIAN [AU]; US GOVERNMENT [US]; FLYNN BERNARD LUKE [AU]; HAM) 8 August 2002 (2002-08-08) figure 11 claims 29,30 -----	1-9, 11-19
X	US 2007/043063 A1 (SALITURO FRANCESCO [US] ET AL SALITURO FRANCESCO [US] ET AL) 22 February 2007 (2007-02-22) examples claim 65 -----	1-9, 11-19
X	US 2003/096819 A1 (ZABLOCKI JEFFERY A [US] ET AL ZABLOCKI JEFFERY A [US] ET AL) 22 May 2003 (2003-05-22) examples 1,2 claims 40-58 -----	1-9, 11-13
X	HENRY J R ET AL: "Potent inhibitors of the map kinase p38" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 8, no. 23, 1 December 1998 (1998-12-01), pages 3335-3340, XP004143754 ISSN: 0960-894X the whole document -----	1-9, 11-13
X	UJJAINWALLA F ET AL: "Synthesis of 5-, 6- and 7-Azaindoles via Palladium-Catalyzed Heteroannulation of Internal Alkynes" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 39, no. 30, 23 July 1998 (1998-07-23), , pages 5355-5358, XP004123231 ISSN: 0040-4039 tables 1-3 -----	1-9
A	COMOGLIO PAOLO M ET AL: "Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience." NATURE REVIEWS. DRUG DISCOVERY JUN 2008, vol. 7, no. 6, June 2008 (2008-06), pages 504-516, XP002565003 ISSN: 1474-1784 the whole document -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2009/006911

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0130774	A1 03-05-2001	AT 437867 T AU 781553 B2 AU 1272801 A BR 0015026 A CA 2389165 A1 CN 1379772 A CZ 20021413 A3 DE 19951360 A1 DK 1261601 T3 EE 200200217 A EP 1261601 A1 ES 2329871 T3 HK 1049671 A1 HR 20020357 A2 HU 0203228 A2 JP 3843012 B2 JP 2003519101 T MX PA02003998 A NO 20021808 A NZ 518587 A PL 354528 A1 SI 1261601 T1 SK 5432002 A3 TR 200201144 T2 ZA 200203204 A		15-08-2009 26-05-2005 08-05-2001 16-07-2002 03-05-2001 13-11-2002 17-07-2002 03-05-2001 16-11-2009 16-06-2003 04-12-2002 02-12-2009 01-04-2005 29-02-2004 28-02-2003 08-11-2006 17-06-2003 23-10-2002 17-04-2002 25-06-2004 26-01-2004 31-12-2009 06-11-2002 21-02-2003 23-10-2002
WO 2004016609	A1 26-02-2004	AU 2003248588 A1 AU 2003253532 A1 EP 1539757 A1 EP 1539758 A1 JP 2006500362 T JP 2006500363 T WO 2004016610 A1 US 2005215582 A1 US 2005261331 A1		03-03-2004 03-03-2004 15-06-2005 15-06-2005 05-01-2006 05-01-2006 26-02-2004 29-09-2005 24-11-2005
US 6187777	B1 13-02-2001	AT 323088 T AU 747920 B2 CA 2319275 A1 DE 69930835 T2 DK 1054887 T3 EP 1054887 A1 ES 2257851 T3 JP 2003502272 T PT 1054887 E SI 1054887 T1		15-04-2006 30-05-2002 12-08-1999 19-10-2006 08-05-2006 29-11-2000 01-08-2006 21-01-2003 30-06-2006 31-08-2006
US 6187777	B1	WO 9940091 A1 US 6583154 B1		12-08-1999 24-06-2003
WO 02060872	A1 08-08-2002	CA 2435545 A1 EP 1363880 A1 JP 2004528296 T NZ 527029 A US 2005130221 A1		08-08-2002 26-11-2003 16-09-2004 24-06-2005 16-06-2005
US 2007043063	A1 22-02-2007	US 2009176763 A1		09-07-2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/006911

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003096819	A1 22-05-2003	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2009/006911

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES				
INV. C07D471/04	C07D209/08	C07D209/10	C07D519/00	A61K31/404

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, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	<p>KOOLMAN H ET AL: "Syntheses of novel 2,3-diaryl-substituted 5-cyano-4-azaindoles exhibiting c-Met inhibition activity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, Bd. 19, Nr. 7, 1. April 2009 (2009-04-01), Seiten 1879-1882, XP025974880 ISSN: 0960-894X [gefunden am 2009-02-21] das ganze Dokument</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-19

<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/>	Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :		"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum 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	

- "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 Anmelde datum veröffentlicht worden ist
 - "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden 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 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 Recherchenberichts
25. Januar 2010	04/02/2010
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/EP2009/006911

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	LU, BRUCE Z. ET AL: "A practical mild, one-pot, regiospecific synthesis of 2,3-disubstituted indoles via consecutive Sonogashira and Cacchi reactions" ORGANIC LETTERS , 8(15), 3271-3274 CODEN: ORLEF7; ISSN: 1523-7060, 2006, XP002564992 Tabelle 2; Verbindung 8 -----	1-10
X	HARDY C R ET AL: "RING OPENING OR REARRANGEMENT VERSUS N-OXIDATION IN THE ACTION OF PERACIDS UPON PYRROLO[2,3-B]PYRIDINES, PYRROLO[2,3-B]PYRAZINES, AND TRIAZOLO[1,5-A]- AND TRIAZOLO[4,3-A]-PYRAZINE. SOME CHEMICAL AND SPECTROSCOPIC PROPERTIES OF THE TRIAZOLOPYRAZINES AND T" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH; GB, Nr. 2, 1. Januar 1980 (1980-01-01), Seiten 506-511, XP001107183 ISSN: 0300-922X Verbindung 8 -----	1-10
X	COLDMAN M W G ET AL: "STRUCTURAL PROBLEMS IN THE INDOLE GROUP. PART V. SOME DERIVATIVES OF 2 : 3-DIPHENYLINDOLE" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH; GB, 1. Januar 1954 (1954-01-01), Seiten 4528-4532, XP008063336 ISSN: 0368-1769 Seite 4532, Zeile 1 -----	1-10
X	WO 01/30774 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND G.M.B.H., GERMANY) 3. Mai 2001 (2001-05-03) Seite 22, Zeile 30 -----	1-10
X	WO 2004/016609 A1 (ASTRAZENECA AB, SWED.) 26. Februar 2004 (2004-02-26) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele -----	1-9, 11-13
X	US 6 187 777 B1 (NORMAN MARK HENRY [US] ET AL) 13. Februar 2001 (2001-02-13) Spalte 10 - Spalte 19 Spalte 20, Zeile 62 - Spalte 21, Zeile 12 Beispiele 37-44, 231, 232 -----	1-9, 11-19
	-/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2009/006911

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	IWANOWICZ E J ET AL: "Derivatives of 5-amidine indole as inhibitors of thrombin catalytic activity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, Bd. 6, Nr. 12, 18. Juni 1996 (1996-06-18), Seiten 1339-1344, XP004134837 ISSN: 0960-894X Verbindung 7 -----	1-9
X	WO 02/060872 A1 (UNIV AUSTRALIAN [AU]; US GOVERNMENT [US]; FLYNN BERNARD LUKE [AU]; HAM) 8. August 2002 (2002-08-08) Abbildung 11 Ansprüche 29, 30 -----	1-9, 11-19
X	US 2007/043063 A1 (SALITURO FRANCESCO [US] ET AL SALITURO FRANCESCO [US] ET AL) 22. Februar 2007 (2007-02-22) Beispiele Anspruch 65 -----	1-9, 11-19
X	US 2003/096819 A1 (ZABLOCKI JEFFERY A [US] ET AL ZABLOCKI JEFFERY A [US] ET AL) 22. Mai 2003 (2003-05-22) Beispiele 1,2 Ansprüche 40-58 -----	1-9, 11-13
X	HENRY J R ET AL: "Potent inhibitors of the map kinase p38" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, Bd. 8, Nr. 23, 1. Dezember 1998 (1998-12-01), Seiten 3335-3340, XP004143754 ISSN: 0960-894X das ganze Dokument -----	1-9, 11-13
X	UJJAINWALLA F ET AL: "Synthesis of 5-, 6- and 7-Azaindoles via Palladium-Catalyzed Heteroannulation of Internal Alkynes" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, Bd. 39, Nr. 30, 23. Juli 1998 (1998-07-23), Seiten 5355-5358, XP004123231 ISSN: 0040-4039 Tabellen 1-3 -----	1-9
A	COMOGLIO PAOLO M ET AL: "Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience." NATURE REVIEWS. DRUG DISCOVERY JUN 2008, Bd. 7, Nr. 6, Juni 2008 (2008-06), Seiten 504-516, XP002565003 ISSN: 1474-1784 das ganze Dokument -----	1-19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2009/006911

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0130774	A1	03-05-2001		AT 437867 T AU 781553 B2 AU 1272801 A BR 0015026 A CA 2389165 A1 CN 1379772 A CZ 20021413 A3 DE 19951360 A1 DK 1261601 T3 EE 200200217 A EP 1261601 A1 ES 2329871 T3 HK 1049671 A1 HR 20020357 A2 HU 0203228 A2 JP 3843012 B2 JP 2003519101 T MX PA02003998 A NO 20021808 A NZ 518587 A PL 354528 A1 SI 1261601 T1 SK 5432002 A3 TR 200201144 T2 ZA 200203204 A		15-08-2009 26-05-2005 08-05-2001 16-07-2002 03-05-2001 13-11-2002 17-07-2002 03-05-2001 16-11-2009 16-06-2003 04-12-2002 02-12-2009 01-04-2005 29-02-2004 28-02-2003 08-11-2006 17-06-2003 23-10-2002 17-04-2002 25-06-2004 26-01-2004 31-12-2009 06-11-2002 21-02-2003 23-10-2002
WO 2004016609	A1	26-02-2004		AU 2003248588 A1 AU 2003253532 A1 EP 1539757 A1 EP 1539758 A1 JP 2006500362 T JP 2006500363 T WO 2004016610 A1 US 2005215582 A1 US 2005261331 A1		03-03-2004 03-03-2004 15-06-2005 15-06-2005 05-01-2006 05-01-2006 26-02-2004 29-09-2005 24-11-2005
US 6187777	B1	13-02-2001		AT 323088 T AU 747920 B2 CA 2319275 A1 DE 69930835 T2 DK 1054887 T3 EP 1054887 A1 ES 2257851 T3 JP 2003502272 T PT 1054887 E SI 1054887 T1		15-04-2006 30-05-2002 12-08-1999 19-10-2006 08-05-2006 29-11-2000 01-08-2006 21-01-2003 30-06-2006 31-08-2006
US 6187777	B1			WO 9940091 A1 US 6583154 B1		12-08-1999 24-06-2003
WO 02060872	A1	08-08-2002		CA 2435545 A1 EP 1363880 A1 JP 2004528296 T NZ 527029 A US 2005130221 A1		08-08-2002 26-11-2003 16-09-2004 24-06-2005 16-06-2005
US 2007043063	A1	22-02-2007	US	2009176763 A1		09-07-2009

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2009/006911

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2003096819 A1	22-05-2003	KEINE	