

(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

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 471/04 (2006.01) **C07D 209/08** (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) **C07D 209/10** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) **C07D 519/00** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/006911

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. September 2009 (24.09.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2008 052 943.5
23. Oktober 2008 (23.10.2008) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HEINRICH, Timo**
[DE/DE]; Franz-Gruber-Strasse 30, 64823 Gross-Umstadt
(DE). **KOOLMAN, Hannes** [DE/DE]; Viktoriastrasse
94, 64293 Darmstadt (DE).

(74) Anwalt: **MERCK PATENT GMBH**; Frankfurter Straße
250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, 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.

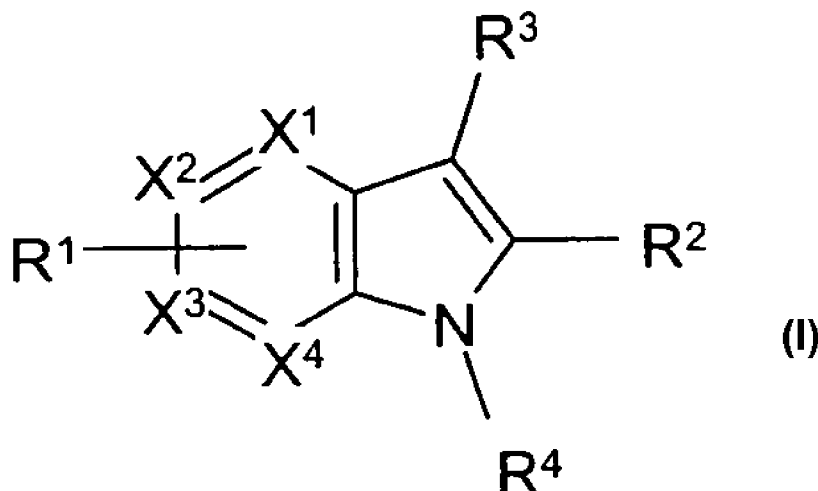
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, 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).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: AZAINDOLE DERIVATIVE

(54) Bezeichnung : AZAINDOLDERIVATE



(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 Tu-
moren 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 Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung kinasebedingter Krankheiten.

15

20

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

25

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

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

35

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 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.*, 2000, 88, 229-279).

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

Ein anderer Met-Kinase-Inhibitor zur Krebstherapie ist von J.G. Christensen et al. in *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55 beschrieben.

Von einem weiterem Tyrosinkinase-Inhibitor zur Krebsbekämpfung berichten H. Hov et al. in *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 6686-6694 (2004). Die Verbindung PHA-665752, ein Indolderivat, ist gegen den HGF-Rezeptor c-Met gerichtet. Weiter wird dort berichtet, daß HGF und Met erheblich zum malignen Prozess verschiedener Krebsformen, wie z.B. multipler Myeloma, betragen.

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.

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
10 Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von Met-Kinasebedingten 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- und Lungenkarzinom, darunter Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom.

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

Wirksamkeit gewisser existierender Krebschemotherapien und –bestrahlungen wiederherzustellen.

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

10 Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine in vivo antiproliferative Wirkung aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden an einen Patienten mit einer hyperproliferativen Erkrankung verabreicht, z. B. zur
15 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
20 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
25 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
30 oder Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten verwendet.

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

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

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.

5 Die Messung der Kinaseaktivität ist eine dem Fachmann wohlbekannte Technik. Generische Testsysteme zur Bestimmung der Kinaseaktivität mit Substraten, z.B. Histon (z.B. Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, Seiten 333-338) oder dem basischen Myelinprotein sind in der Literatur 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 15 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- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als 20 Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

25 Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-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.).

30

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 35 erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich bei der Behandlung einer Reihe verschiedener Leiden, bei denen Proliferation und/oder Migration

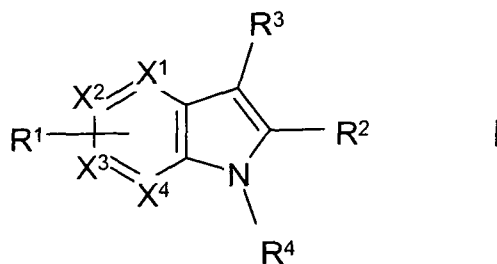
glatter Muskelzellen und/oder Entzündungszellen in die Intimaschicht eines Gefäßes vorliegt, resultierend in eingeschränkter Durchblutung dieses Gefäßes, z. B. bei neointimalen okklusiven Läsionen. Zu okklusiven Transplantat-Gefäßerkrankungen von Interesse zählen Atherosklerose, koronare Gefäßerkrankung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

10 STAND DER TECHNIK

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

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



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,

R^1

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

- 8 -

- R^2 H, Het¹ oder Ar,
 R^3 H, (CH₂)_nAr oder Het¹,
 wobei einer der Reste R^2 oder $R^3 \neq H$ ist,
 R^4 H, A, (CH₂)_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, OH, OA, CN, NO₂, SO₂A, COOH, COOA, NH₂, NHA, NA₂, CHO, COA, CH₂O, CONH₂, CONHA, SO₂NH₂, SO₂NHA CONA₂ und/oder NHCOA substituiertes Phenyl,
 15 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OH, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können,
 20 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 Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen
 35 werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die

Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

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

10 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.

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

20 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.

25 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:

30 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.

35

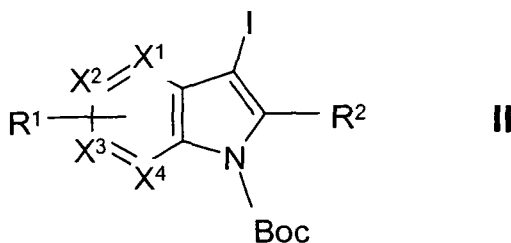
- 10 -

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

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

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

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



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

mit einer Verbindung der Formel III



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

- 11 -

umsetzt,

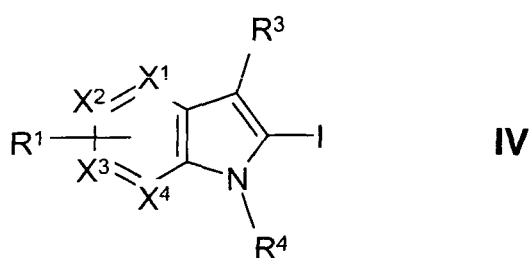
und anschließend oder gleichzeitig die Boc-Gruppe abspaltet,

oder

5

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

10



15

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,

20

mit einer Verbindung der Formel V



25

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

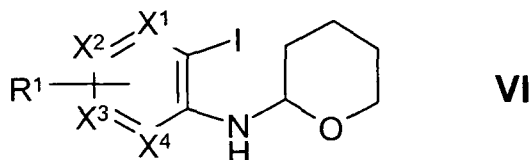
umsetzt,

30

oder

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

35

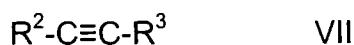


5

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

10

mit einer Verbindung der Formel VII



15

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

umsetzt,

20

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

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

5 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.

15 R^1 bedeutet vorzugsweise CN, Hal oder Het², ferner H, A, COOH, COOA, CONH₂, CONH(CH₂)_mNA₂ oder CONH(CH₂)_mHet².

R^2 bedeutet vorzugsweise Het¹ oder Ar, ferner H.

R^3 bedeutet vorzugsweise (CH₂)_nAr oder Het¹, ferner H.

R^4 bedeutet vorzugsweise H, ferner A, (CH₂)_nAr oder Het².

20 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-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, 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-Isotiazolyl, 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-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalinyll, 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.

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-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl.

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

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.

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 R^1 H, CN, Hal, Het², A, COOH, COOA, CONH₂,
 CONH(CH₂)_mNA₂ oder CONH(CH₂)_mHet²

bedeutet;

20 in Ib R^2 Het¹ oder Ar
 bedeutet;

in Ic R^3 (CH₂)_nAr oder Het¹
 bedeutet;

25 in Id R^4 H bedeutet;

30 in Ie Het¹ Thiazolyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl,
 Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl,
 Thiadiazolyl, Pyridaziny, 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

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;

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

15

bedeutet;

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,

20

bedeutet;

25

in li 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,

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

35

			Benzimidazolyl, Benzotriazolyl, Indolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Indazolyl, Benzo[2,1,3]thiadiazolyl oder Pyrrolo[2,3-b]pyridinyl,
5			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 Tetrahydropyranlyl,
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, NO ₂ und/oder SO ₂ A substituiertes Phenyl,
15	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	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,
		R ¹	H, CN, Hal, Het ² , A, COOH, COOA, CONH ₂ , CONH(CH ₂) _m NA ₂ oder CONH(CH ₂) _m Het ² ,
30		R ²	H, Het ¹ oder Ar,
		R ³	H, (CH ₂) _n Ar oder Het ¹ , wobei einer der Reste R ² oder R ³ ≠ H ist,
35		R ⁴	H, A, (CH ₂) _n Ar oder Het ² ,

5	Het ¹	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,
10		wobei die Heterocyclen auch ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NH ₂ und/oder NHCH ₂ Ar substituiert sein können,
15	Het ²	Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Imidazolidinyl, Oxazolidinyl oder Tetrahydropyranlyl, wobei die Heterocyclen auch ein- oder zweifach durch A substituiert sein können,
20	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, CN, NO ₂ und/oder SO ₂ A substituiertes Phenyl,
25	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,
	m	1, 2, 3 oder 4,
	n	0, 1, 2, 3 oder 4,
		bedeuten;

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

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

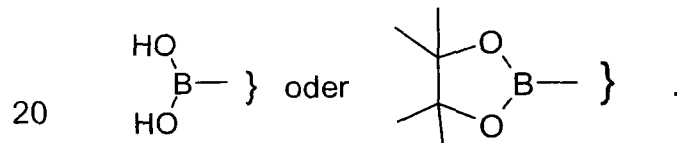
beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

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), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie

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

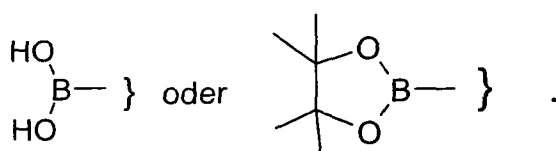
Besonders bevorzugt ist Ethanol, Toluol, Dimethoxyethan und/oder Wasser.

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.

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 Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

15

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

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).

35

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

15

20

25

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 entfernbar 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-

30

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

5 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 Methanol/DMF bei 20-30°.

Pharmazeutische Salze und andere Formen

10 Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der 15 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, Isobutytrat, 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 30 auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethyldiamin (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, quarternisieren. 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, Hemi-
20 succinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

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 Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. 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 werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-

15 Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren

20 Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

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.

Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck

35 "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
15 Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten,
20 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
25 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
30 enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

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

buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intra-dermalem) 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, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit
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 oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natrium-
35 carbonat, 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, Traganth
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
15 ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein
Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu
Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in
geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel
oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem
20 Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder
Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem
Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem
Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat,
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 Polymermaterialen 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 inerten
Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder

Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen
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
10 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
15 eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden.

Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder
20 natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können
25 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.

30 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
35 z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyran, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

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

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

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

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

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

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

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

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 als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

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 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, Bakterioostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

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

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem Wachstum, z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei

diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungs-
gemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

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

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

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

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

VERWENDUNG

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

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.

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.

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

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

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, wobei man diesem Verfahren einem kranken Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht. Die therapeutische Menge hängt von der jeweiligen Krankheit ab und kann vom Fachmann ohne allen großen Aufwand bestimmt werden.

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

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.

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

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.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels
25 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.

Der feste Tumor ist weiterhin vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, 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 Nitroso-
30 harnstoffe); 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
35 Beispiel Vinca-Alkaloide, wie Vincristin, Vinblastin, Vindesin und Vinorelbin, und Taxoide, wie Taxol und Taxoter); Topoisomerase-Inhibitoren (zum

- Beispiel Epipodophyllotoxine, wie Etoposid und Teniposid, Amsacrin, Topotecan, Irinotecan und Camptothecin) und 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. Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid und Cyproteronacetat), LHRH-Antagonisten oder LHRH-Agonisten (zum Beispiel Goserelin, Leuprorelin und Buserelin),
- 10 Progesterone (zum Beispiel Megestrolacetat), Aromatase-Inhibitoren (zum Beispiel Anastrozol, Letrozol, Vorazol und Exemestan) und Inhibitoren der 5 α -Reduktase, wie Finasterid;
- (iii) Mittel, die die Invasion von Krebszellen hemmen (zum Beispiel
- 15 Metalloproteinase-Inhibitoren, wie Marimastat und Inhibitoren der Urokinase-Plasminogenaktivator-Rezeptor-Funktion);
- (iv) Inhibitoren der Wachstumsfaktor-Funktion, zum Beispiel umfassen solche Inhibitoren Wachstumsfaktor-Antikörper, Wachstumsfaktor-Rezeptor-Antikörper (zum Beispiel den Anti-erbb2-Antikörper Trastuzumab
- 20 [Herceptin™] und den Anti-erbb1-Antikörper Cetuximab [C225]), Farnesyltransferase-Inhibitoren, Tyrosinkinase-Inhibitoren und Serin / Threonin-Kinase-Inhibitoren, zum Beispiel Inhibitoren der epidermalen Wachstumsfaktor-Familie (zum Beispiel Inhibitoren der Tyrosinkinasen der EGFR-
- 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;
- (v) antiangiogene Mittel, wie solche, die die Wirkungen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors hemmen (zum Beispiel der Antikörper
- 35 gegen den vaskulären Endothelzell-Wachstumsfaktor Bevacizumab

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

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

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

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

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

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

Tabelle 1.		
5	Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid Busulfan Ifosfamid Melphalan Hexamethylmelamin Thiotepa Chlorambucil Dacarbazin Carmustin
		Lomustin Procarbazin Altretamin Estramustinphosphat Mechlorethamin Streptozocin Temozolomid Semustin
10	Platinmittel	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ormiplatin Iproplatin
15		Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
20	Antimetabolite	Azacytidin Gemcitabin Capecitabin 5-Fluoruracil Floxuridin 2-Chlordesoxyadenosin 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluordesoxycytidin Methotrexat Idatrexate
25		Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabin Pentostatin Raltitrexed Hydroxyharnstoff Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethinylcytidin (Taiho)
30	Topoisomerase-Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharma) Rebeccamycin-Analagon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)
35		Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)

5	Antitumor-Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxorubici Mitoxantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoxantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
15	Antimitotische Mittel	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastin Vincristin Vinorelbin Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
35	Aromatase-Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrozol 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 (Paligent)
10	Farnesyltransferase-Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafernib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
15	Pumpen-Inhibitoren	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) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
35	Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
	Retinsäurerezeptor-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
	Immunmodulatoren	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira)	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 Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
10	Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylostradiol 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 Sciences) Canertinib (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) Phenoxodiol 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, Sanofi-Synthelabo) BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Tocladesin (cyclisches-AMP Agonist, Ribapharm) Ranpirnase (Ribonuclease-Stimulans, Alfacell) Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis) Galarubicin (RNA-Synthese Inhibitor, Dong-A) CV-247 (COX-2-Inhibitor, Iv Medical) Tirapazamin (Reduktionsmittel, SRI International) P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm) N-Acetylcystein (Reduktionsmittel, Zambon)
10		CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic) R-Flurbiprofen (NF-kappaB-Inhibitor, Encore) GCS-100 (gal3-Antagonist, GlycoGenesys) 3CPA (NF-kappaB-Inhibitor, Active Biotech) G17DT-Immunogen (Gastrir Inhibitor, Aphton) Seocalcitol (Vitamin-D-Rezeptor-Agonist, Leo)
15		Allos Therapeutics) 131-I-TM-601 (DNA-Antagonist, TransMolecular Progen) Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology) Tesmififen (Histamin-Antagonist, YM BioSciences) Minodronsäure (Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi)
20		Histamin (Histamin-H2-Rezeptor-Agonist, Maxim) Tiazofurin (IMPDH-Inhibitor, Ribapharm) Indisulam (p53-Stimulans, Eisai) Cilengitid (Integrin-Antagonist, Merck KGaA) Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar)
25		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)
30		CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways) Immunol™ (Triclosan-Oralspülung, Endo) AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer) Triacetyluridin (Uridin-Prodrug, Wellstat) WX-UK1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor, Willex) SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience) TransMID-107™
35		PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences) PCK-3145 (Apoptose-Förderer, Procyon) Bortezomib (Proteasom-Inhibitor, Millennium) Doranidazol (Apoptose-

5		SRL-172 (T-Zell-Stimulans, Förderer, Pola) SR Pharma) TLK-286 (Glutathion-S-Transferase-Inhibitor, Telik) PT-100 (Wachstumsfaktor-Agonist, Point Therapeutics) Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis) Bryostat-1 (PKC-Stimulant, GPC Biotech) CDA-II (Apoptose-Förderer, Everlife) SDX-101 (Apoptose-Förderer, Salmedix) Ceflatonin (Apoptose-Förderer, ChemGenex)	CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo) trans-Retinsäure (Differentiator, NIH) MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA) Apomin (Apoptose-Förderer, ILEX Oncology) Urocidin (Apoptose-Förderer, Bioniche) Ro-31-7453 (Apoptose-Förderer, La Roche) Brostallicin (Apoptose-Förderer, Pharmacia)
15	Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid Busulfan Ifosfamid Melfalan Hexamethylmelamin Thiotepa Chlorambucil Dacarbazin Carmustin	Lomustin Procarbazin Altretamin Estramustinphosphat Mechlorethamin Streptozocin Temozolomid Semustin
25	Platinmittel	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ormiplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
30	Antimetabolite	Azacytidin Gemcitabin Capecitabin 5-Fluoruracil Floxuridin 2-Chlordesoxyadenosin 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluordesoxycytidin	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabin Pentostatin Raltitrexed Hydroxyharnstoff Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma)

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

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

	Pumpen-Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrat (Vertex)
5	Histonacetyltransferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
10	Metalloproteinase-Inhibitoren Ribonucleosidreduktase-Inhibitoren	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
	TNF-alpha-Agonisten/Antagonisten	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
15	Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
20	Retinsäurerezeptor-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
25	Immunmodulatoren	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
30			

5	Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteroncaproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
15	Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
20	Tyrosinkinase-Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Sciences) Canertinib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
30			
35	Verschiedene Mittel	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 International)
	P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm)	N-Acetylcystein
5	CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic)	(Reduktionsmittel, Zambon)
	GCS-100 (gal3-Antagonist, GlycoGenesys)	R-Flurbiprofen (NF-kappaB-Inhibitor, Encore)
	G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Aphton)	3CPA (NF-kappaB-Inhibitor, Active Biotech)
	Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)	Seocalcitol (Vitamin-D-Rezeptor-Agonist, Leo)
10	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)
	AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer)	Triacetyluridin (Uridin-Prodrug, Wellstat)
25	WX-UK1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor, Willex)	SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience)
	PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)
	Bortezomib (Proteasom-Inhibitor, Millennium)	PCK-3145 (Apoptose-Förderer, Procyon)
30	SRL-172 (T-Zell-Stimulans, SR Pharma)	Doranidazol (Apoptose-Förderer, Pola)
	TLK-286 (Glutathion-S-Transferase-Inhibitor, Telik)	CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo)
	PT-100 (Wachstumsfaktor-Agonist, Point Therapeutics)	trans-Retinsäure (Differentiator, NIH)
35	Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis)	MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA)
		Apomin (Apoptose-Förderer, ILEX Oncology)

5

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

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

20

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).

25

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 einem Baculovirus-Expressionsvektor exprimiert.

35

Zur Messung der Kinase-Aktivität kann auf verschiedene zur Verfügung stehender Meßsysteme zurückgegriffen werden. Beim Scintillation-Proximity- (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), dem FlashPlate-Verfahren oder dem Filterbindungstest wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit radioaktiv markiertem ATP (^{32}P -ATP, ^{33}P -ATP) gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

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

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). 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 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 wird Staurosporin in einer Endkonzentration von 0,1 mM verwendet. Eine

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)

25 - ³³P-ATP: Perkin-Elmer;
 - 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
35 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 Tumolvolumen von 110 μl (Spanne: 55 - 165) hatte. Der Kontrollgruppe wurden 100 μl Vehikel (0,25 % Methylzellulose / 100 mM Acetatpuffer, pH 5.5), den Behandlungsgruppen wurden 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 Tumorumens: Die Länge (L) und Breite (B) wurde mit einer Schubleere gemessen und das Tumolvolumen nach der Formel $L \times B \times B / 2$ 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

30

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

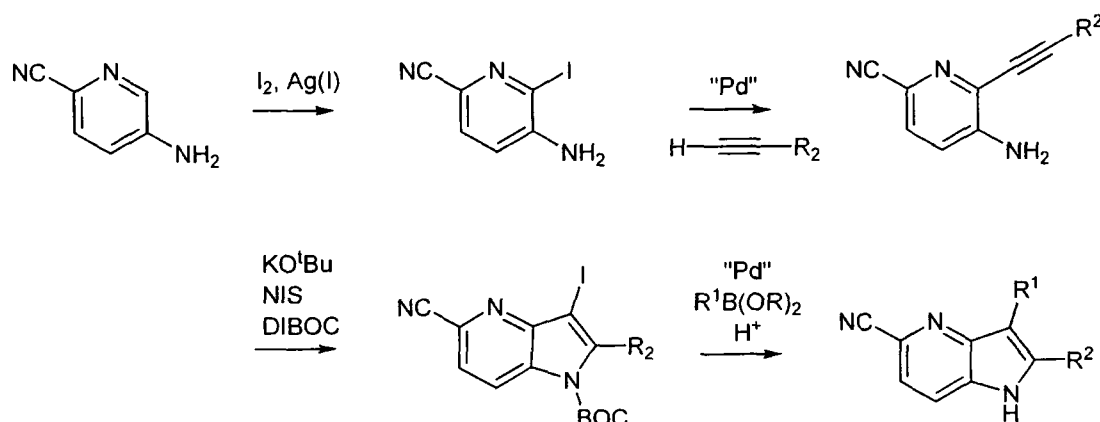
BEISPIEL 1

Die Herstellung erfolgt analog nachstehendem allgemeinen
Reaktionsschema

5

10

15



20

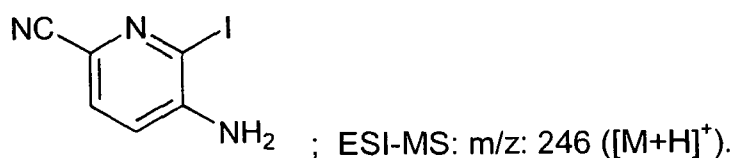
Herstellung von 3-(4-Fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-5-carbonitril ("A1")

25

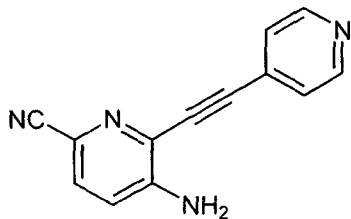
30

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 eingeeengt 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) Cs_2CO_3 werden im Vakuum getrocknet und unter Stickstoff in 100 ml trockenem THF gelöst. Es werden 3.14 g (22.55 mmol) 4-Ethynylpyridin-Hydrochlorid, 390 mg (2.05 mmol) CuI und 837 mg (1.02 mmol) $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 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 organischen Phasen werden im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit NaCl – Lösung versetzt, mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man nach Flash-Chromatographie über Kieselgel (Eluent: EE/MeOH 99/1 zu 95/5) 2.80 g (12.71 mmol, 62 %) 5-Amino-6-(pyridin-4-ylethynyl)picolinonitril als gelben Feststoff

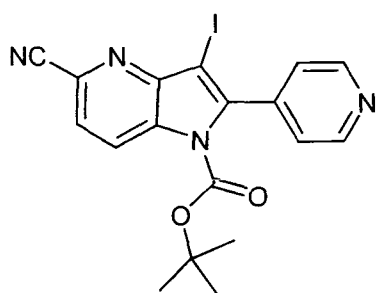


; ESI-MS: m/z : 221 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 463 ($[2\text{M}+\text{Na}]^+$).

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 und eine Lösung von 1.65 g (7.35 mmol) N-Iodsuccinimid in 10 ml NMP hinzugetropft. Nach 1h bei RT wird das Reaktionsgemisch erneut auf 0° gekühlt und eine Lösung von 5.35 g (24.52 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat und 599 mg (4.90 mmol) 4-(Dimethylamino)-pyridin in 5 ml NMP hinzugetropft. Nach 1h bei 0°C wird das Reaktionsgemisch mit 250 ml Eiswasser versetzt und mit CH_2Cl_2 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

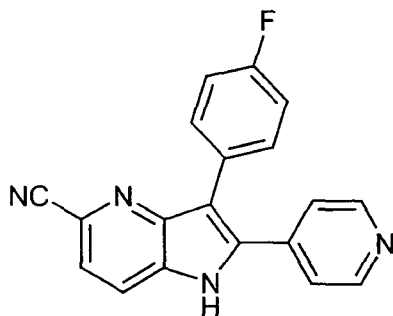


; ESI-MS: m/z: 447 ([M+H]⁺), 347 ([M-BOC]⁺).

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-Fluorbenzylboronsäure 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) 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 hinzuge tropft 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 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;

- 61 -

5



"A1";

10

ESI-MS: m/z : 315 ($[M+H]^+$), 651 ($[2M+Na]^+$);EI-MS: m/z (%): 313 (100, $[M-H]^+$), 286 (15, $[C_{17}H_{10}FN_3]^+$); F. 230°C;

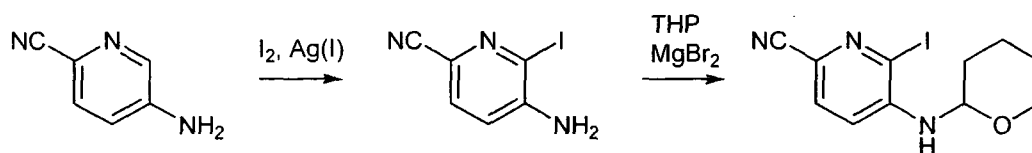
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.30 (dd, 2H, J = 8.8 Hz, J = 2.2 Hz),
 7.48 – 7.53 (m, 4H), 7.81 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.63
 (dd, 2H, J = 6.0 Hz, J = 1.6 Hz), 12.65 (br, 1H) ppm.

15

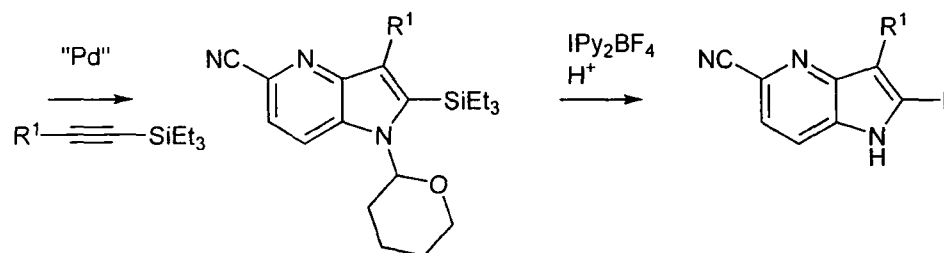
BEISPIEL 2

Die Herstellung erfolgt analog nachstehendem allgemeinen
 Reaktionsschema

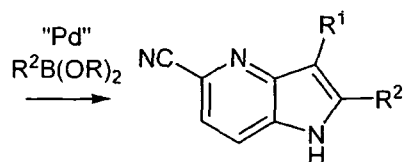
20



25



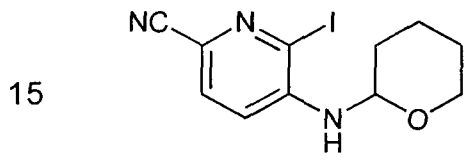
30



35

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

5 2.1 5.00 g (20.40 mmol) 5-Amino-6-iodpicolinonitril und 751 mg (4.08 mmol) MgBr_2 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, quant.) 6-Iod-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylamino)picolinonitril als schwach gelbes Öl;



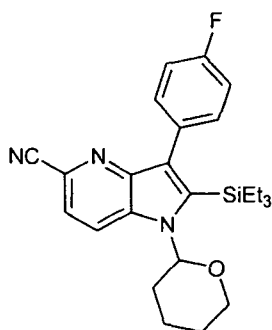
ESI-MS: m/z : 246 ($[\text{M}-\text{THP}]^+$), 330 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 681 ($[2\text{M}+\text{Na}]^+$).

20 2.2 6.35 g (60.0 mmol) Na_2CO_3 und 953 mg (22.50 mmol) LiCl werden 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-fluorophenyl)ethynyl)silan und 1.22 g (1.50 mmol) $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$

25 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 Na_2SO_4 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;

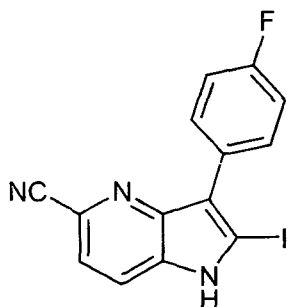
- 63 -



;

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

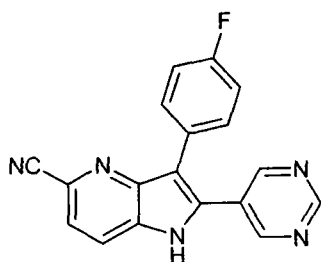
2.3 1.30 g (2.98 mmol) 3-(4-Fluorophenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2-(triethylsilyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril und 1.33 g (3.58 mmol) Bis(pyridin)iodonium tetrafluoroborat werden in 15 ml Dichlorethan gelöst und mit 523 μ l (5.96 mmol) Trifluormethansulfonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch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



; 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 K_2CO_3 in 7.5 ml DMF/ H_2O (2/1) wird 10 min im Ultraschallbad gerührt und unter Stickstoff mit 20 mg (0.025 mmol) $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ versetzt. Nach Erhitzen auf 80°C für 5 h werden in das Reaktionsgemisch weitere 9.2 mg 5-Pyrimidinylboronsäure und 2 mg $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ eingetragen und für 23 h bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 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;



("A14");

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

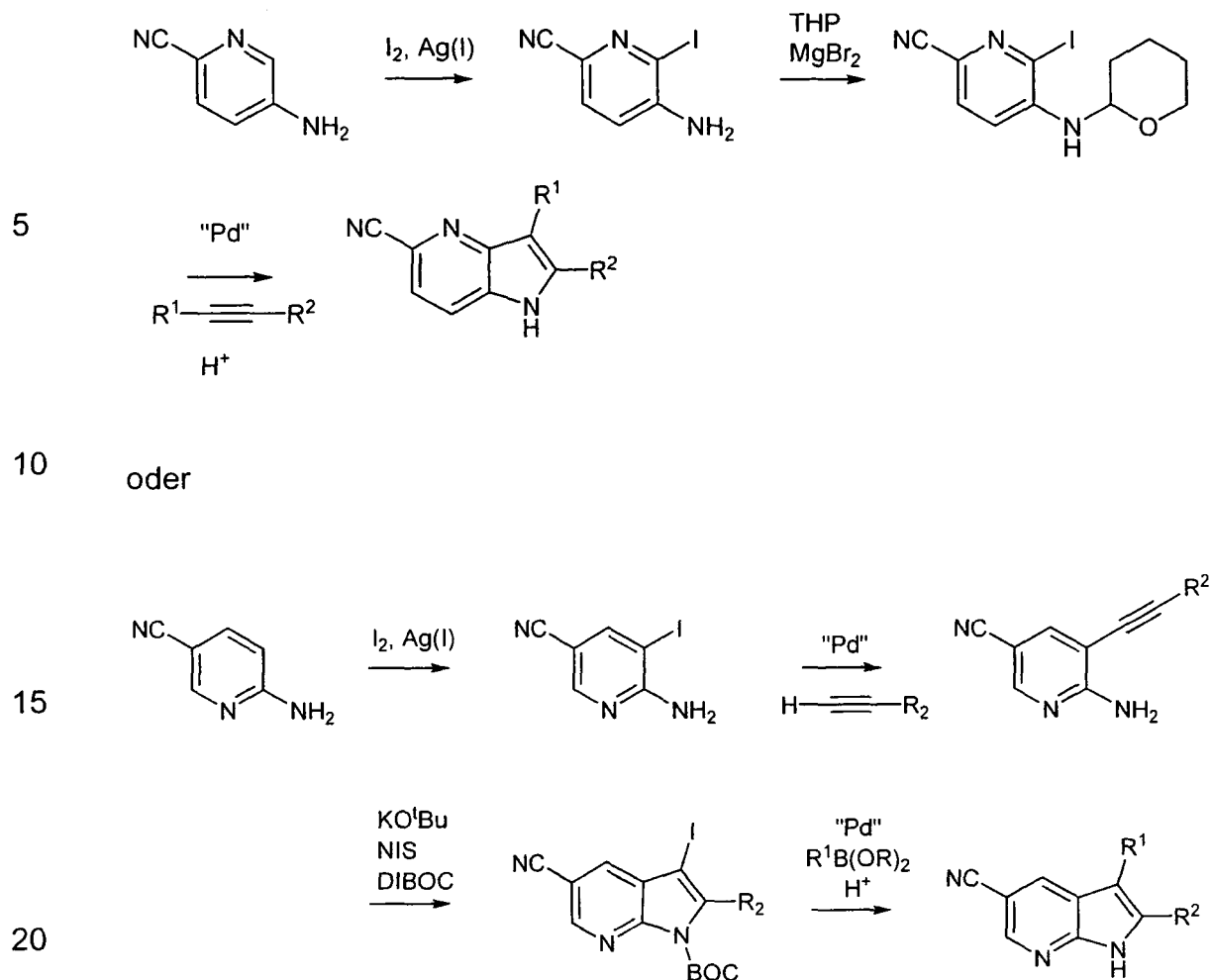
EI-MS: m/z (%): 315 (100, $[M]^+$), 314 (95, $[M-H]^+$);

F. 230-232°C;

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 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 R^1 und R^2 ergibt sich aus folgendem Schema (z.B. Verbindung "A11", s.u.) in Analogie zu o. g. Vorschriften:

- 65 -



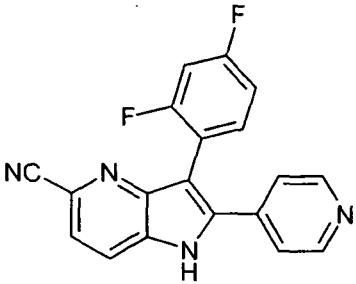
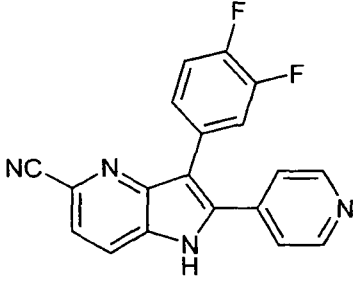
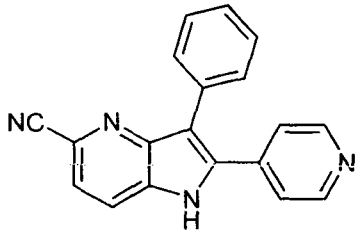
Analog den oben beschriebenen Beispielen erhält man die nachstehenden Verbindungen

25

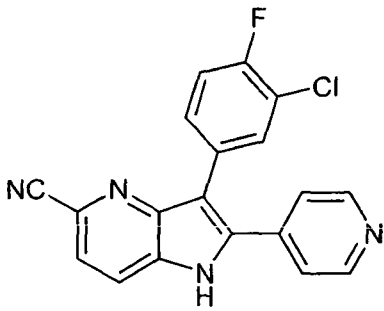
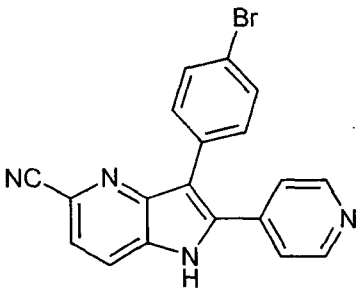
30

Verbindung Nr.	Name und/oder Struktur	F. [°C]; ESI-MS
"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] ⁺)

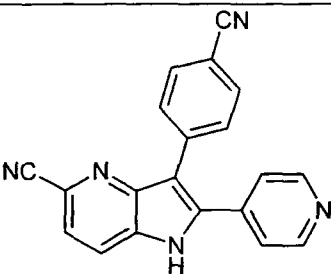
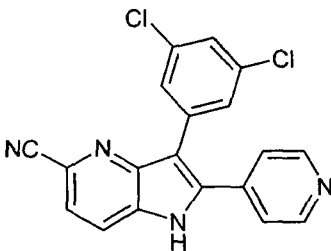
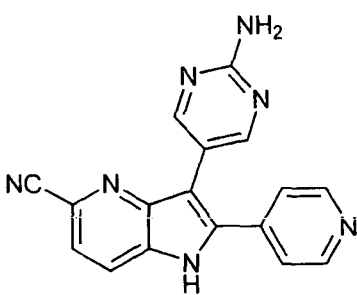
35

5			
10		$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 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	
15	"A3"	3-(3,4-Difluorophenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril 	>300; APCI-MS: m/z (%): 333 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$)
20		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 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. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): 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	
25		ppm.	
30	"A4"	3-Phenyl-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril 	284-286; APCI-MS: m/z (%): 297 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 272 (25, $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3]^+$)
35		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 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,	

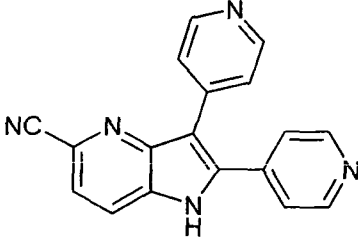
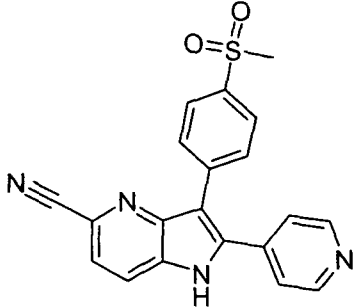
- 67 -

	¹ H) ppm. 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.		
5	"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] ⁺)
10		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	
15	"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] ⁺).
20		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	
25	"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] ⁺)
30			

35

5			
10		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.51 (dd, 2H <i>J</i> = 4.2 Hz, <i>J</i> = 1.5 Hz), 7.70 (dd, 2H, <i>J</i> = 6.5 Hz, <i>J</i> = 1.4 Hz), 7.86 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.90 (dd, 2H, <i>J</i> = 6.5 Hz, <i>J</i> = 1.4 Hz), 8.11 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.0 Hz, <i>J</i> = 1.4 Hz), 12.82 (br, 1H) ppm	
15	"A8"	3-(3,5-Dichlorophenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril 	258-260; m/z: 365 ([M+H] ⁺)
20		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.49 (bd, 2H <i>J</i> = 1.5 Hz), 7.52 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2 Hz, <i>J</i> = 1.6 Hz), 7.61 (bt, 1H, <i>J</i> = 1.9 Hz), 7.85 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 8.71 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2 Hz, <i>J</i> = 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.	
25	"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] ⁺)
35		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 6.82 (b, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.81 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.07 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.30 (m, 1H), 8.69 (m, 2H), 12.77 (br, 1H)	

5
10
15
20
25
30
35

ppm		
"A10"	3-(4-Chlorophenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	265-270; m/z: 331 ([M+H] ⁺), 683 ([2M+Na] ⁺)
"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] ⁺)
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.50 – 7.55 (m, 4H), 7.81 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.59 (dd, 2H, J = 4.3 Hz, J = 1.5 Hz), 8.69 (dd, 2H, J = 4.3 Hz, J = 1.5 Hz) 8.9 (br, 1H) ppm		
"A12"	2-(Pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	>300; EI-MS: m/z (%): 220 (100, [M] ⁺)
"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] ⁺)
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.55 (dd, 2H, J = 4.2 Hz, J = 1.4 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.98 (dd, 2H, J = 6 Hz, J = 1.6 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.70 (dd, 2H, J = 4.2 Hz, J = 1.4 Hz), 12.83 (br, 1H) ppm. ¹³ 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.		
"A16"	2-(2-Chlorpyridin-4-yl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-	298-300 (Zersetzung);

5

10

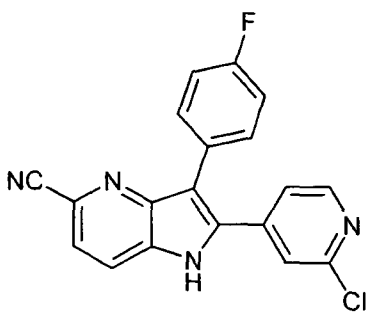
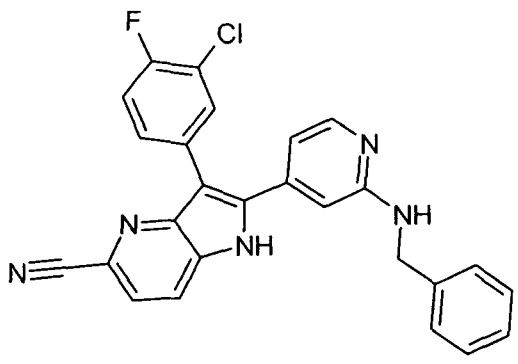
15

20

25

30

35

	pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	El-MS: m/z (%): 348 (90, [M] ⁺), 313 (100, [M-Cl] ⁺)
		
"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] ⁺)
		
<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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.</p> <p>¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 43.58, 106.61, 110.30, 111.37, 116.44 (d, ²J_{CF} = 20 Hz), 118.37, 118.83 (d, ²J_{CF} = 17 Hz), 119.37, 121.83, 124.97, 126.00, 126.52, 127.65, 129.59 (d, ⁴J_{CF} = 3.8 Hz), 129.77, 129.99 (d, ³J_{CF} = 7 Hz), 130.90, 138.21, 139.06, 139.77, 144.64, 148.00, 155.70 (d, ¹J_{CF} = 250 Hz), 158.41 ppm</p>		
"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

10

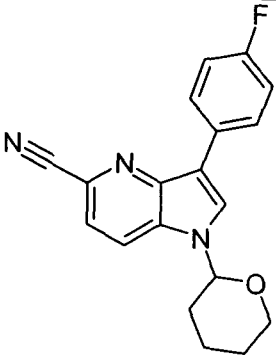
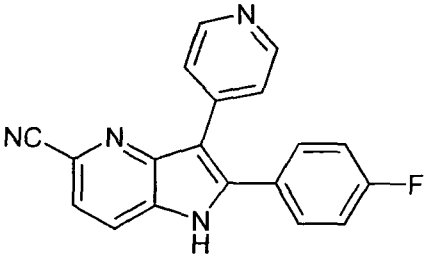
15

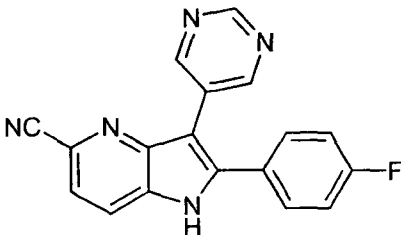
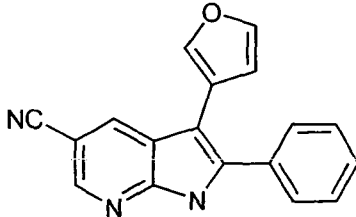
20

25

30

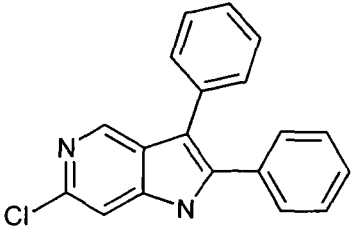
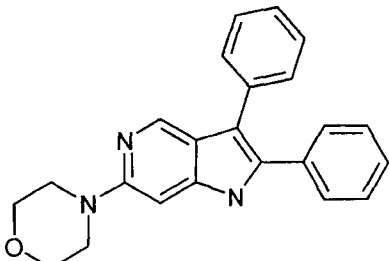
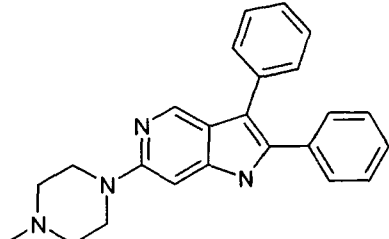
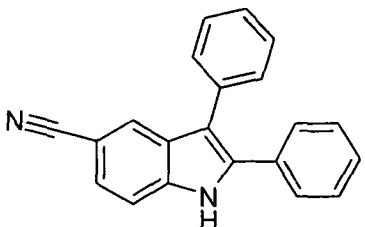
35

		
"A19"	3-(4-Fluorophenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	294-296; APCI-MS: m/z (%): 314 (100, [M+H] ⁺)
	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. 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.	
"A20"	2-(4-Fluorophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	278 (Zersetzung); APCI-MS: m/z (%): 315 (100, [M+H] ⁺), 290 (35, [C ₁₈ H ₁₃ FN ₃] ⁺)
		
	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	
"A21"	2-(4-Fluorophenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	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			
15	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		
	"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		
	"A24"	3-(3-Chlorophenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril	235-237; m/z: 330 ([M+H] ⁺)
25	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		
30	"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] ⁺).
35			
	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): $\delta = 100.3, 103.5, 110.7, 116.8, 188.8, 119.2, 128.6, 128.8, 128.9, 130.8, 131.7, 137.5, 140.4, 143.5, 145.9, 149.1$ 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): $\delta = 6.72 - 6.80$ (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): $\delta = 100.4, 112.6, 114.1, 116.3, 118.7, 119.6, 120.3, 128.5, 128.6, 129.8, 130.7, 131.1, 134.1, 137.0, 145.8, 149.1, 157.6$ ppm.	
15		
20	"A27"	3-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril >300; m/z : 341 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 295 ($[\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3]^+$)
25	^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.44 - 7.47$ (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): $\delta = 101.1, 110.4, 118.6, 118.9, 124.0, 128.9, 129.1, 129.2, 130.1, 130.5, 131.5, 139.1, 140.5, 145.8, 146.3, 149.2$ ppm.	
30	"A28"	3-(2-Aminopyrimidin-5-yl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril 268; APCI-MS: m/z (%): 313 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$)
35	^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 6.76$ (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): $\delta = 100.49, 107.1, 115.2, 118.79, 119.6, 128.6, 128.6, 128.8, 130.6, 131.5, 137.2, 146.0, 149.0, 158.2, 162.3$ ppm.	
	"A29"	6-Chlor-2,3-diphenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridi 259;

- 74 -

5			m/z: 305 ([M+H] ⁺)
	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		

5

10

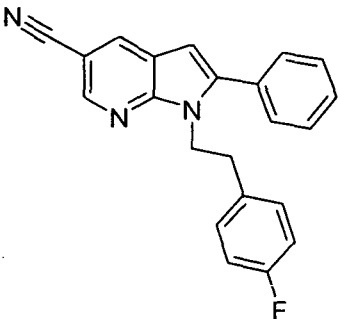
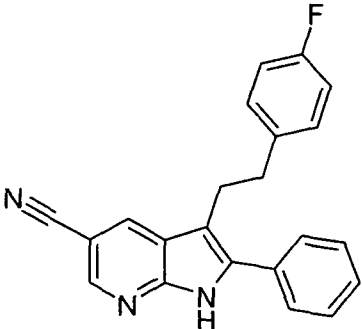
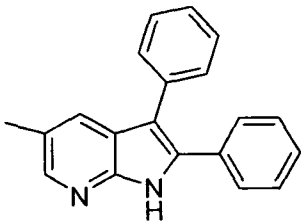
15

20

25

30

35

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		
"A33"	1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril 	94; m/z: 342 ([M+H] ⁺)
"A34"	3-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril 	141-143
"A35"	5-Methyl-2,3-diphenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 	270-271; m/z (%): 454 ([M+H] ⁺)
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 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; ¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO-d ₆): 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		

5

10

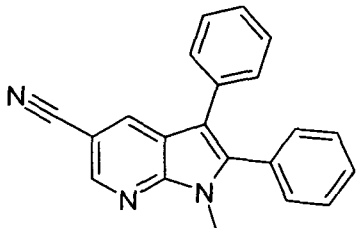
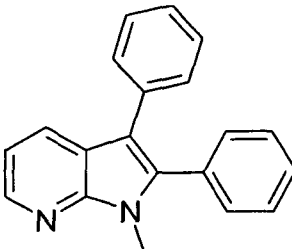
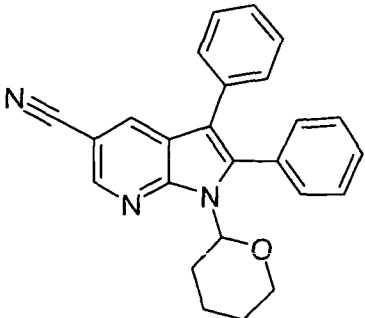
15

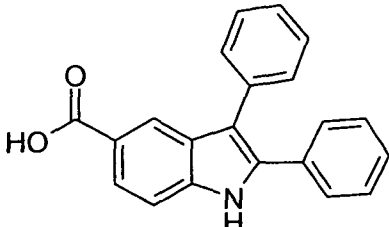
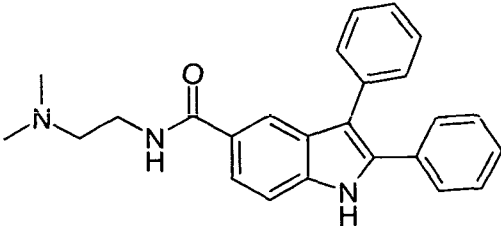
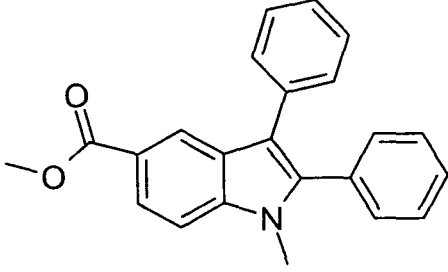
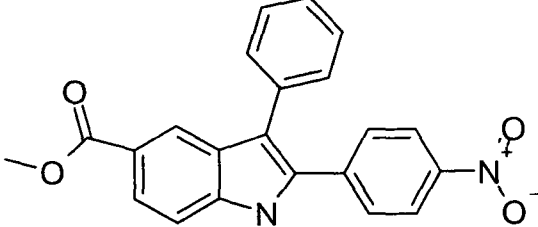
20

25

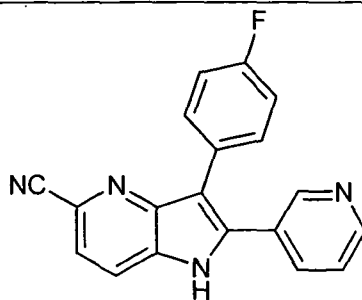
30

35

"A36"	1-Methyl-2,3-diphenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril 	168-172; m/z: 310 ([M+H] ⁺); APCI-MS: m/z (%): 296 (100, [M+H] ⁺), 294 (40, [M-CH ₃] ⁺)
"A37"	1-Methyl-2,3-diphenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 	131-132; APCI-MS: m/z (%): 285 (100, [M+H] ⁺)
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 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; ¹³ C-NMR (100 MHz, DMSO-d ₆): 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		
"A38"	2,3-Diphenyl-1-(tetrahydro-pyran-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril 	217-218
"A39"	2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure	>280 (Zersetzung); EI-MS m/z (%): 313

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

5



10

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.

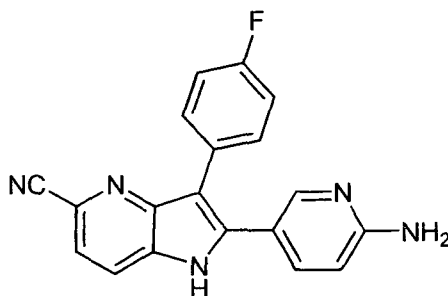
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): 113.33, 115.45 (d, ²*J*_{CF} = 21 Hz), 118.92, 119.59, 122.10, 123.75, 125.32, 128.42 (d, ⁴*J*_{CF} = 3 Hz), 130.45, 131.87 (d, ³*J*_{CF} = 8.1 Hz), 136.04, 137.94, 145.46, 149.39 (d, ¹*J*_{CF} = 243 Hz) ppm.

15

"A47"

2-(6-Aminopyridin-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril

20

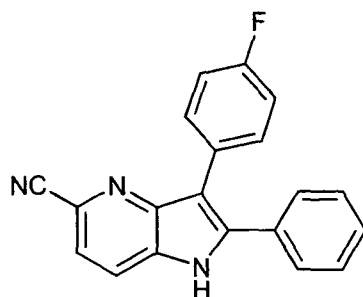


25

"A48"

3-(4-Fluorophenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril

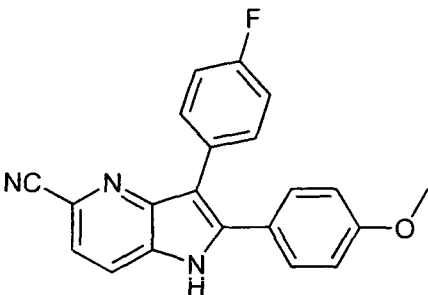
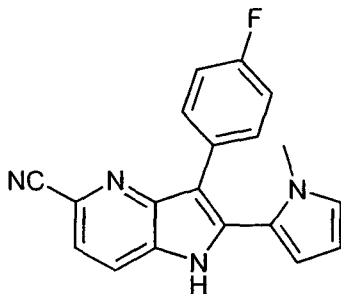
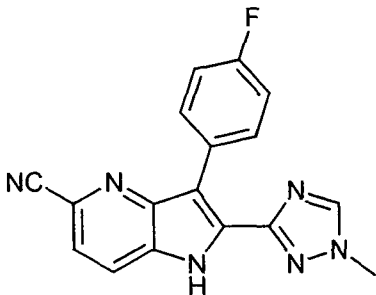
30

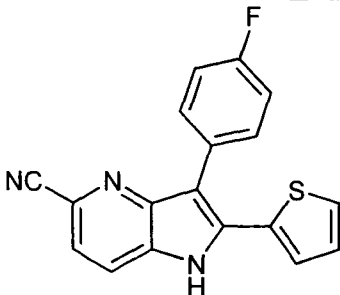
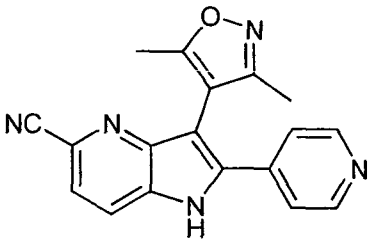
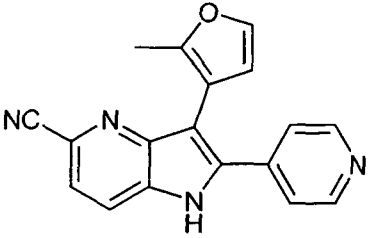
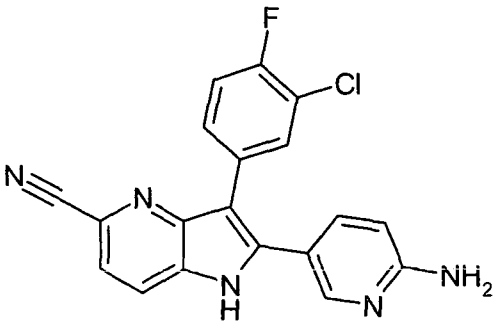


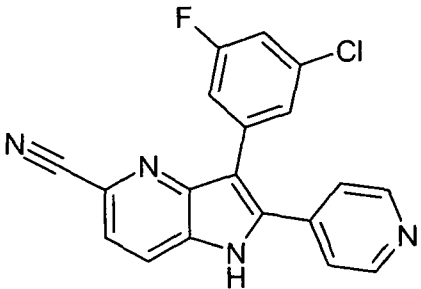
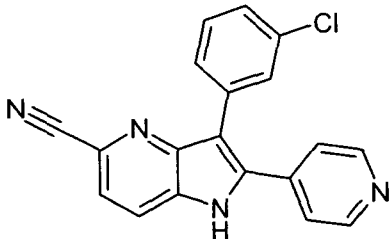
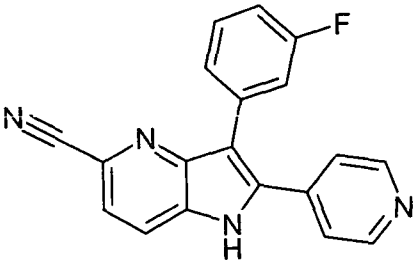
35

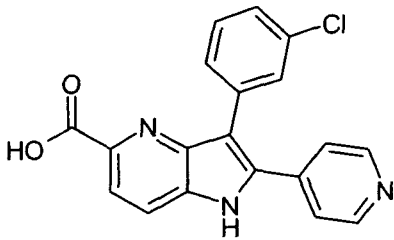
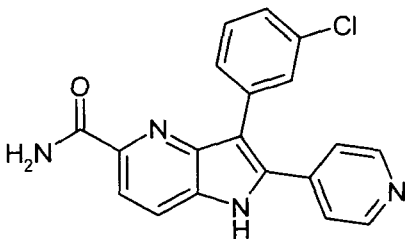
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.21 – 7.25 (m, 2H), 7.42 – 7.50 (m, 5H), 7.52 – 7.55 (m, 2H), 7.73 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.98 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 12.41 (br, 1H) ppm.

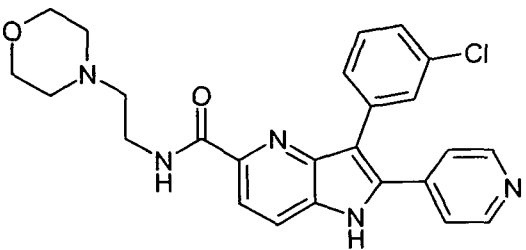
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 111.64, 114.65, 114.86, 118.52, 118.73,

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.		
"A49"	3-(4-Fluorophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	
"A50"	3-(4-Fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	
"A51"	3-(4-Fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	
"A52"	3-(4-Fluorophenyl)-2-(thiophen-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	

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		
25	"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] ⁺)
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 =	

	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			
15		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	
20	"A57"	3-(3-Chlor-phenyl)-2-pyridin-4-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	267; m/z (%): 331 ([M+H] ⁺)
25			
30		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	
35	"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] ⁺)
			
		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 7.18 – 7.35 (m, 3H), 7.44 – 7.53 (m, 4H),	

	7.83 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J = 8.4$ 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			
15	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.38 - 7.52$ (m, 6H), 7.61 – 7.64 (bs, 1H), 7.99 (bs, 2H), 8.65 (dd, 2H, $J = 4.6$ Hz, $J = 1.3$ Hz), 12.44 (br, 1H) ppm.</p> <p>$^{13}\text{C-NMR}$ (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.</p>		
20	"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, $[M-CON+H]^+$)
25			
30	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.37 - 7.48$ (m, 2H), 7.50 (dd, 2H, $J = 4.5$ Hz, $J = 1.7$ Hz), 7.53 – 7.58 (m, 3H), 7.71 – 7.74 (m, 1H), 8.00 (d, 2H, $J = 4.6$ Hz), 8.66 (dd, 2H, $J = 4.5$ Hz, $J = 1.7$ Hz), 12.41 (br, 1H) ppm.</p> <p>$^{13}\text{C-NMR}$ (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.</p>		
35	"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 ($[M+2H]^+$)

5			
10	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		
	"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] ⁺)
	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		
35	"A66"	2-(2-Amino-pyrimidin-5-yl)-3-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril	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 –		

5

10

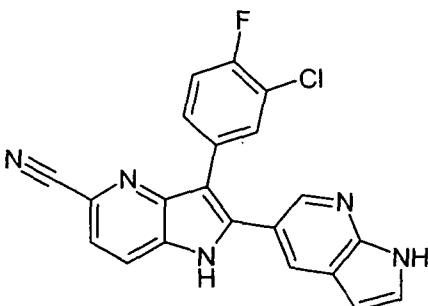
15

20

25

30

35

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		
"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 ($[M+H]^+$)
¹ 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		
"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, $[M-HCl]^+$)
		
¹ 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		

Pharmakologische Daten

Met-Kinase-Inhibierung

Tabelle 1

5

10

15

20

25

30

Verbindung Nr.	IC ₅₀ (Enzym)	IC ₅₀ (Zelle)
"A1"	B	
"A2"	C	
"A3"	B	
"A4"	B	
"A5"	A	
"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	

35

IC₅₀: 1 nM – 0,1 µM = A

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.

30

Beispiel C: Lösung

25

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

35

Beispiel D: Salbe

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

Beispiel E: Tabletten

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

Beispiel F: Dragees

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

15 Beispiel G: Kapseln

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

20 Beispiel H: Ampullen

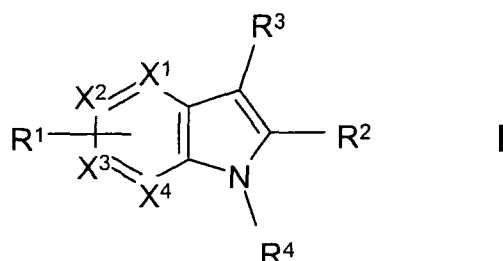
25 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



15 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,

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
25 NHCH₂Ar substituiert sein kann,

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,

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,

bedeuten,

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

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R^2 Het¹ oder Ar bedeutet,

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

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

R^3 (CH₂)_nAr oder Het¹ bedeutet,

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

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

R^4 H bedeutet,

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

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

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 können,

bedeutet,

5

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

10

6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin
 Het² Piperidiny, Pyrrolidiny, Morpholiny, Piperaziny,
 Imidazolidiny, Oxazolidiny oder Tetrahydropyrany,
 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.

20

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

30

8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin
 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,
 R² Het¹ oder Ar,
 R³ (CH₂)_nAr oder Het¹,

35

- 5 R^4 H,
 Het^1 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,
 10 wobei die Heterocyclen auch ein-, zwei- oder dreifach
 durch Hal, A, NH_2 und/oder $NHCH_2Ar$ 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 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,
 A, OH, OA, CN , NO_2 und/oder SO_2A 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,
 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,
 35 wobei nur einer der Reste X^1, X^2, X^3, X^4 N bedeutet,

	R ¹	H, CN, Hal, Het ² , A, COOH, COOA, CONH ₂ , CONH(CH ₂) _m NA ₂ oder CONH(CH ₂) _m Het ² ,
	R ²	H, Het ¹ oder Ar,
5	R ³	H, (CH ₂) _n Ar oder Het ¹ , wobei einer der Reste R ² oder R ³ ≠ H ist,
	R ⁴	H, A, (CH ₂) _n Ar oder Het ² ,
10	Het ¹	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, NH ₂ und/oder NHCH ₂ Ar substituiert sein können,
15	Het ²	Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Imidazolidinyl, Oxazolidinyl oder Tetrahydropyranyl, wobei die Heterocyclen auch ein- oder zweifach durch A substituiert sein können,
20	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, CN, NO ₂ und/oder SO ₂ A substituiertes Phenyl,
25	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 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
35		

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
	"A2"	3-(2,4-Difluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
10	"A3"	3-(3,4-Difluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
	"A4"	3-Phenyl-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
15	"A5"	3-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
	"A6"	3-(4-Bromphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
20	"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
25	"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
30	"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
35	"A15"	3-(4-Methansulfonyl-phenyl)-2-pyridin-4-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril

5

10

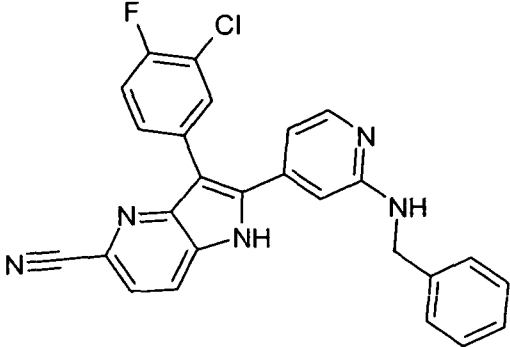
15

20

25

30

35

"A16"	2-(2-Chlorpyridin-4-yl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
"A17"	2-(2-Benzylamino-pyridin-4-yl)-3-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril 
"A18"	3-(4-Fluor-phenyl)-1-(tetrahydro-pyran-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
"A19"	3-(4-Fluorophenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
"A20"	2-(4-Fluorophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
"A21"	2-(4-Fluorophenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
"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-Chlorophenyl)-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
	"A31"	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2,3-diphenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin
	"A32"	2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonitril
5	"A33"	1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril
	"A34"	3-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril
10	"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
	"A38"	2,3-Diphenyl-1-(tetrahydro-pyran-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril
15	"A39"	2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure
	"A40"	2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-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

5

10

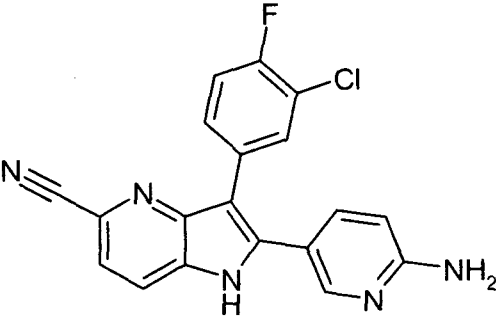
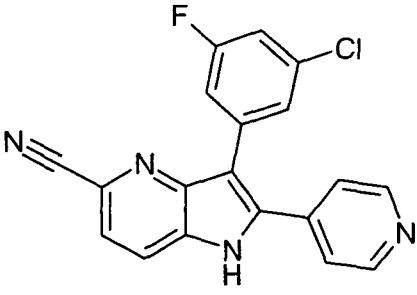
15

20

25

30

35

"A50"	3-(4-Fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
"A51"	3-(4-Fluorophenyl)-2-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
"A52"	3-(4-Fluorophenyl)-2-(thiophen-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
"A53"	3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
"A54"	3-(2-Methylfuran-3-yl)-2-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril
"A55"	2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-3-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril 
"A56"	3-(3-Chlor-5-fluor-phenyl)-2-pyridin-4-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-carbonitril 
"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-

5

10

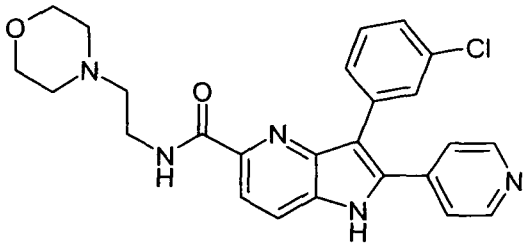
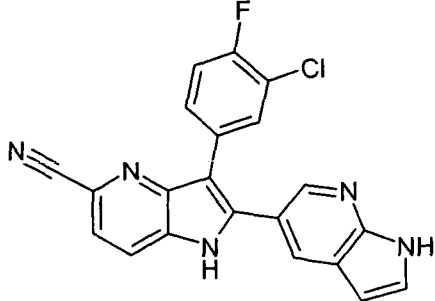
15

20

25

30

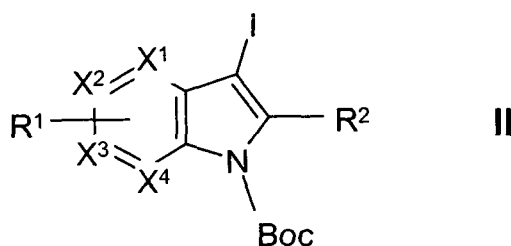
35

	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 

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

- 5 11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-10 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R^4 H bedeutet, eine Verbindung der Formel II

10



15

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

20

mit einer Verbindung der Formel III

25



30

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

umsetzt,

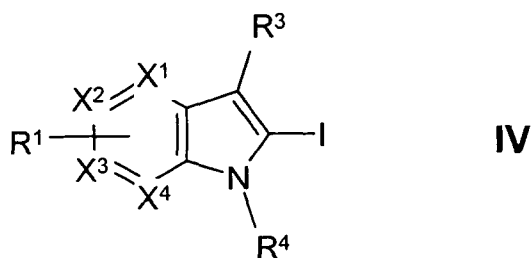
und anschließend oder gleichzeitig die Boc-Gruppe abspaltet,

35

oder

- 100 -

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



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

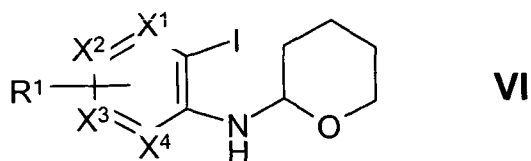


20 worin R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und L einen Boronsäure- oder Boronsäureesterrest bedeutet,

umsetzt,

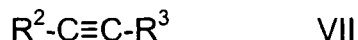
25 oder

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



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

mit einer Verbindung der Formel VII



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

umsetzt,

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, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
13. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1-10 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Krebs, Tumorentstehung, -wachstum und -verbreitung, Arteriosklerose, Augen-erkrankungen, wie altersbedingte Makula-Degeneration, choroidale Neovaskularisierung und diabetische Retinopathie, Entzündungs-erkrankungen, Arthritis, Thrombose, Fibrose, Glomerulonephritis, Neurodegeneration, Psoriasis, Restenose, Wundheilung, Transplantat-abstossung, metabolische und Erkrankungen des Immunsystems, Autoimmunerkrankungen, Zirrhose, Diabetes und Erkrankungen der Blutgefäße.

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 Kehlkopfs und/oder der Lunge stammt.
16. Verwendung nach Anspruch 14, wobei der feste Tumor aus der Gruppe
- 15 Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom stammt.
17. Verwendung nach Anspruch 14, wobei der feste Tumor aus der Gruppe
- 20 der Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom stammt.
18. Verwendung nach Anspruch 13, wobei die zu behandelnde Krankheit ein Tumor des Blut- und Immunsystems ist.
19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei der Tumor aus der Gruppe der
- 30 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"</p> <p>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 19, no. 7, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 1879-1882, XP025974880</p> <p>ISSN: 0960-894X</p> <p>[retrieved on 2009-02-21]</p> <p>the whole document</p> <p style="text-align: center;">----- -/-</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

25 January 2010

Date of mailing of the international search report

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	<p>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</p> <p>-----</p>	1-10
X	<p>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</p> <p>-----</p>	1-10
X	<p>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</p> <p>-----</p>	1-10
X	<p>WO 01/30774 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND G.M.B.H., GERMANY) 3 May 2001 (2001-05-03) page 22, line 30</p> <p>-----</p>	1-10
X	<p>WO 2004/016609 A1 (ASTRAZENECA AB, SWED.) 26 February 2004 (2004-02-26) cited in the application claims; examples</p> <p>-----</p>	1-9, 11-13
X	<p>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</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	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 15-08-2009
			AU 781553 B2 26-05-2005
			AU 1272801 A 08-05-2001
			BR 0015026 A 16-07-2002
			CA 2389165 A1 03-05-2001
			CN 1379772 A 13-11-2002
			CZ 20021413 A3 17-07-2002
			DE 19951360 A1 03-05-2001
			DK 1261601 T3 16-11-2009
			EE 200200217 A 16-06-2003
			EP 1261601 A1 04-12-2002
			ES 2329871 T3 02-12-2009
			HK 1049671 A1 01-04-2005
			HR 20020357 A2 29-02-2004
			HU 0203228 A2 28-02-2003
			JP 3843012 B2 08-11-2006
			JP 2003519101 T 17-06-2003
			MX PA02003998 A 23-10-2002
			NO 20021808 A 17-04-2002
			NZ 518587 A 25-06-2004
			PL 354528 A1 26-01-2004
			SI 1261601 T1 31-12-2009
			SK 5432002 A3 06-11-2002
			TR 200201144 T2 21-02-2003
			ZA 200203204 A 23-10-2002
WO 2004016609	A1	26-02-2004	AU 2003248588 A1 03-03-2004
			AU 2003253532 A1 03-03-2004
			EP 1539757 A1 15-06-2005
			EP 1539758 A1 15-06-2005
			JP 2006500362 T 05-01-2006
			JP 2006500363 T 05-01-2006
			WO 2004016610 A1 26-02-2004
			US 2005215582 A1 29-09-2005
US 6187777	B1	13-02-2001	US 2005261331 A1 24-11-2005
			AT 323088 T 15-04-2006
			AU 747920 B2 30-05-2002
			CA 2319275 A1 12-08-1999
			DE 69930835 T2 19-10-2006
			DK 1054887 T3 08-05-2006
			EP 1054887 A1 29-11-2000
			ES 2257851 T3 01-08-2006
			JP 2003502272 T 21-01-2003
			PT 1054887 E 30-06-2006
US 6187777	B1		SI 1054887 T1 31-08-2006
			WO 9940091 A1 12-08-1999
			US 6583154 B1 24-06-2003
WO 02060872	A1	08-08-2002	CA 2435545 A1 08-08-2002
			EP 1363880 A1 26-11-2003
			JP 2004528296 T 16-09-2004
			NZ 527029 A 24-06-2005
			US 2005130221 A1 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	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D471/04 C07D209/08 C07D209/10 C07D519/00 A61K31/404
A61K31/437 A61P35/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter 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"</p> <p>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, Bd. 19, Nr. 7, 1. April 2009 (2009-04-01), Seiten 1879-1882, XP025974880</p> <p>ISSN: 0960-894X</p> <p>[gefunden am 2009-02-21]</p> <p>das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-19



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Januar 2010

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

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

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>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</p> <p>-----</p>	1-10
X	<p>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</p> <p>-----</p>	1-10
X	<p>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</p> <p>-----</p>	1-10
X	<p>WO 01/30774 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND G.M.B.H., GERMANY) 3. Mai 2001 (2001-05-03) Seite 22, Zeile 30</p> <p>-----</p>	1-10
X	<p>WO 2004/016609 A1 (ASTRAZENECA AB, SWED.) 26. Februar 2004 (2004-02-26) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele</p> <p>-----</p>	1-9, 11-13
X	<p>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</p> <p>-----</p>	1-9, 11-19
	-/--	

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