

(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  
4. Dezember 2008 (04.12.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2008/145242 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61P 35/00 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)  
A61K 31/501 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01)  
A61K 31/50 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 237/14 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)

Andree [DE/DE]; Am Klingenteich 17a, 64367 Muehlthal (DE).

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/003549

(22) Internationales Anmeldedatum:  
2. Mai 2008 (02.05.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2007 025 717.3 1. Juni 2007 (01.06.2007) 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, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht

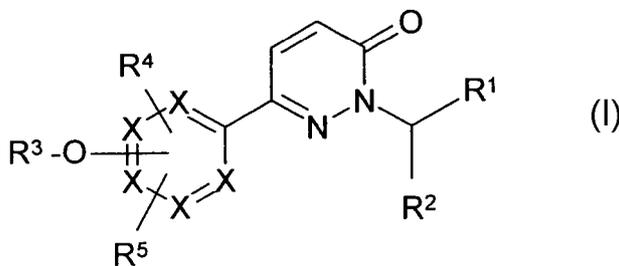
(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): MERCK PATENT GmbH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): STIEBER, Frank [DE/DE]; Max-Reger-Strasse 16, 69121 Heidelberg (DE). SCHADT, Oliver [DE/DE]; Forststrasse 4, 63517 Rodenbach (DE). DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). BLAUKAT,

(54) Title: ARYL ETHER PYRIDAZINONE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: ARYLETHER-PYRIDAZINONDERIVATE



(57) Abstract: Compounds of formula (I), where R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and X have the meanings given in claim 1 are tyrosine kinase inhibitors, in particular of Met-kinase and amongst other things can be used for treating tumours.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel I worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sind Inhibitoren der Tyrosinkinasen, insbesondere der Met-Kinase und können u.a. zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

WO 2008/145242 A1

## Arylether-pyridazinonderivate

### 5 HINTERGRUND DER ERFINDUNG

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 Tyrosinkinase und/oder Serin/Threonin-Kinasen eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische  
15 Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung kinasebedingter Krankheiten.

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen und die  
20 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  
30 Zellantwort resultiert. Diese Signaltransduktionskaskaden sind hoch reguliert und überlappen häufig, wie aus dem Vorliegen vieler Proteinkinase wie auch Phosphatasen hervorgeht. Phosphorylierung von Proteinen tritt vorwiegend bei Serin-, Threonin- oder Tyrosinresten auf,  
35 und Proteinkinase wurden deshalb nach ihrer Spezifität des Phosphorylierungsortes, d. h. der Serin-/ Threonin-Kinasen und Tyrosin-Kinasen

klassifiziert. Da Phosphorylierung ein derartig weit 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  
5 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  
10 (Übersichtsartikel siehe: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

Die Rolle der Rezeptortyrosinkinase Met bei der menschlichen  
15 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  
20 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  
25 (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.

30 Die Synthese von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der Tyrosinkinasen und/oder Serin/Threonin-Kinasen, insbesondere der Met-Kinase spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher  
35 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 Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von Met-Kinasebedingten Krankheiten und Leiden wie Angiogenese, Krebs, Tumorentstehung, -wachstum und -verbreitung, Arteriosklerose, Augenkrankungen, 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, auch Autoimmunerkrankungen, Zirrhose, Diabetes und Erkrankungen der Blutgefäße, dabei auch Instabilität und Durchlässigkeit (Permeabilität) und dergleichen bei Säugetieren.

10

15

20

25

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

35

bei 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 Inhibition des Tumorwachstums, zur Verminderung der mit einer lymphoproliferativen Erkrankung einhergehenden Entzündung, zur Inhibition der Transplantatabstoßung oder neurologischer Schädigung aufgrund von Gewebereparatur usw. Die vorliegenden Verbindungen sind nützlich für prophylaktische oder therapeutische Zwecke. Wie hierin verwendet, wird der Begriff „Behandeln“ als Bezugnahme sowohl auf die Verhinderung von Krankheiten als auch die Behandlung vorbestehender Leiden verwendet. Die Verhinderung von Proliferation wird durch Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen vor Entwicklung der evidenten Krankheit, z. B. zur Verhinderung des Tumorwachstums, Verhinderung metastatischen Wachstums, der Herabsetzung von mit kardiovaskulärer Chirurgie einhergehenden Restenosen usw. erreicht. Als Alternative werden die Verbindungen zur Behandlung andauernder Krankheiten durch Stabilisation oder Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten verwendet.

15

20

25

30

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.

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 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.

Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden.

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., *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  
5 Verbindungen können auch als Reagenzien zur Testung kinaseabhängiger Signalübertragungswege in Tieren und/oder Zellkulturmodellen oder in den in dieser Anmeldung genannten klinischen Erkrankungen verwendet werden.

10

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  
15 333-338) oder dem basischen Myelinprotein sind in der Literatur beschrieben (z.B. Campos-González, R. und Glenney, Jr., *J.R.* 1992, *J. Biol. Chem.* 267, Seite 14535).

20

Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung. Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als  
25 Substrat mit  $\gamma$ ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar.

25

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  
30 Screening*, 2002, 191-214).

30

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  
35 (Ross et al., 2002, *Biochem. J.*).

35

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  
5 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  
10 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  
15 Angioplastie oder Stent-Platzierung und dergleichen.

#### **STAND DER TECHNIK**

20 Dihydropyridazinone zur Krebsbekämpfung sind in WO 03/037349 A1 beschrieben.

Andere Pyridazine zur Behandlung von Krankheiten des Immunsystems, ischämischer und entzündlicher Erkrankungen kennt man aus EP 1 043 317 A1 und EP 1 061 077 A1.

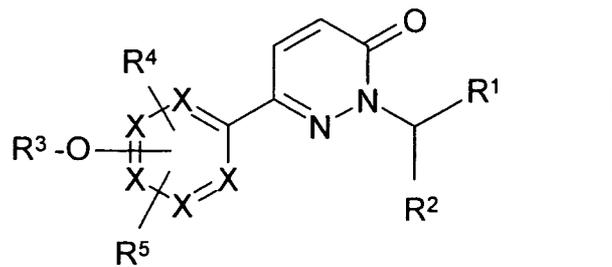
25 In EP 0 738 716 A2 und EP 0 711 759 B1 sind andere Dihydropyridazinone und Pyridazinone als Fungizide und Insektizide beschrieben. Andere Pyridazinone sind als cardiotonische Agenzien in US 4,397,854  
30 beschrieben.

In JP 57-95964 sind andere Pyridazinone offenbart.

#### **ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG**

35 Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



worin

- $R^1$  Ar<sup>1</sup> oder Het<sup>1</sup>,  
 $R^2$  H oder A,  
 10  $R^3$  -Alk-Y oder Het<sup>3</sup>,  
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  
 worin 1-7 H-Atome durch F, Cl und/oder Br ersetzt sein  
 können,  
 15 und/oder worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S, SO,  
 SO<sub>2</sub>, C≡C und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,  
 oder  
 cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,  
 20 Alk unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  
 worin 1-7 H-Atome durch OH, F, Cl und/oder Br ersetzt  
 sein können,  
 und/oder worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S, SO,  
 SO<sub>2</sub>, C≡C und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,  
 25 oder cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,  
 $Ar^1$  ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>2</sup>, NO<sub>2</sub>,  
 CN, COOR<sup>2</sup>, CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>COA, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,  
 S(O)<sub>m</sub>A, CO-Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>, O[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>2</sup>), OCON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,  
 30 O[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>COOA, NR<sup>2</sup>COO[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,  
 NR<sup>2</sup>COO[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>2</sup>, OCONR<sup>2</sup>[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,  
 OCONR<sup>2</sup>[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>, CHO und/oder COA substituiertes  
 Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,  
 35 Het<sup>1</sup>, Het<sup>3</sup> jeweils unabhängig voneinander einen ein-, zwei- oder  
 dreikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen

- Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  $OR^2$ ,  $(CH_2)_pN(R^2)_2$ ,  $(CH_2)_pN(R^2)Het^2$ ,  $(CH_2)_pN(R^2)CO-R^2$ ,  $(CH_2)_pN(R^2)CO-Het^2$ ,  $SR^2$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $(CH_2)_pCOOR^2$ ,  $(CH_2)_pCON(R^2)_2$ ,  $(CH_2)_pCONR^2Het^2$ ,  $O[C(R^2)_2]_nN(R^2)$ ,  $O[C(R^2)_2]_nHet^2$ ,  $NHCOOA$ ,  $NHCOO[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$ ,  $NHCOO[C(R^2)_2]_nHet^2$ ,  $CONH[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$ ,  $CONH[C(R^2)_2]_nHet^2$ ,  $NR^2SO_2A$ ,  $SO_2N(R^2)_2$ ,  $S(O)_mA$ ,  $CO-Het^2$ ,  $CHO$ ,  $COA$ ,  $=S$ ,  $=NH$ ,  $=NA$ , Oxy ( $-O^-$ ) und/oder  $=O$  (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
- $5$
- $10$
- $15$
- $20$
- $25$
- $30$
- $35$
- $Het^2$  einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal und/oder  $=O$  (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
- $R^4, R^5$  jeweils unabhängig voneinander Hal,  $OR^2$ ,  $R^2$ ,  $CN$ ,  $N(R^2)_2$ ,  $NO_2$ ,  $COOR^2$ ,  $CON(R^2)_2$ ,  $NR^2COA$ ,  $S(O)_mA$ ,  $NR^2CON(R^2)_2$  oder  $COA$ ,
- X CH oder N,
- Y  $Het^2$ ,  $NR^2[C(R^2)_2]_nHet^2$ ,  $NR^2[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$ ,  $NR^2[C(R^2)_2]_nHet^2A$ , OH,  $OR^2$ ,  $O[C(R^2)_2]_nHet^2$ ,  $O[C(R^2)_2]_nHet^2NA_2$ ,  $C(=O)N(R^2)_2$ ,  $C(=O)NAHet^2$  oder  $C(=O)N(Het^2)_2$ ,  
 worin eine NH-Gruppe durch N-COOA oder N-COA ersetzt sein kann,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- m 0, 1 oder 2,
- n 1, 2, 3 oder 4,
- p 0, 1, 2, 3 oder 4
- bedeuten,  
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

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  
5 Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

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

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

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.  
20

Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder  
25 medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese  
30 Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:

verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines  
Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die  
35 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.

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

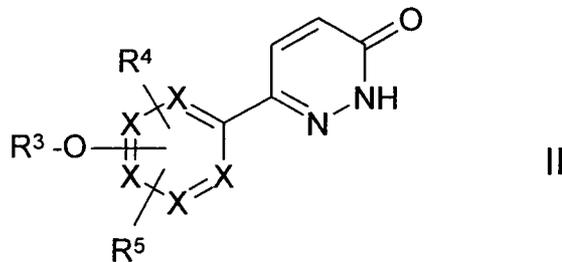
10 isomerer Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

15 nach den Ansprüchen 1-11 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

20

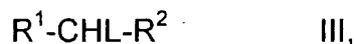


25

worin R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

30

mit einer Verbindung der Formel III



35

worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

5

oder

10 b) einen Rest  $R^1$  und/oder  $R^3$  in einen anderen Rest  $R^1$  und/oder  $R^3$   
umwandelt, indem man eine Amino- oder Hydroxygruppe acyliert, alkyliert  
oder verethert,

oder

15 c) daß man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch  
Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel  
in Freiheit setzt,

und/oder

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

Vor- und nachstehend haben die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und X die bei  
der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas  
25 anderes angegeben ist.

Der Ausdruck "Carbamoyl" bedeutet "Aminocarbonyl" und umgekehrt.

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-,  
35 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methyl-

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

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.

Cyclisches Alkyl (Cycloalkyl) bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Alk bedeutet vorzugsweise lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen worin 1-7 H-Atome durch OH, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können, und/oder worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O ersetzt sein können, wie z.B. Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-; ferner kann auch eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch C≡C oder CH=CH ersetzt sein.

Ar<sup>1</sup> bedeutet z.B. 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-Methylsulfanylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, o-, m- oder p-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenyl, o-, m- oder p-

(Piperidinyl-carbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-[2-(Morpholin-4-yl)ethoxy]-phenyl, o-, m- oder p-[3-(N,N-Diethylamino)propoxy]-phenyl, o-, m- oder p-[3-(3-Diethylaminopropyl)-ureido]-phenyl, o-, m- oder p-(3-Diethylamino-propoxy-carbonylamino)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-  
 5 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-Dinitro-phenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-  
 10 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-  
 15 6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

20 In einer weiteren Ausführungsform bedeutet Ar<sup>1</sup> vorzugsweise ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>2</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup>, CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>COA, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A, CO-Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>, O[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>2</sup>), O[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>COOA, NR<sup>2</sup>COO[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,  
 25 NR<sup>2</sup>COO[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>2</sup>, OCONR<sup>2</sup> [C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, OCONR<sup>2</sup> [C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>, CHO und/oder COA substituiertes Phenyl.

Ar<sup>1</sup> bedeutet besonders bevorzugt Phenyl, das in 3-Stellung durch  
 30 NR<sup>2</sup>COOA oder OCON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, ganz besonders bevorzugt durch NHCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, substituiert ist.

Het<sup>1</sup> und Het<sup>3</sup> bedeuten, jeweils unabhängig voneinander, ungeachtet  
 35 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-

5 Isothiazolyl, 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-10 2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-15 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.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

20 Ungeachtet weiterer Substitutionen können Het<sup>1</sup> und Het<sup>3</sup> also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-25 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-Morpholyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 30 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-35 oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylenedioxyphenyl,

3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-  
benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-  
Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-  
5 benzofuranyl, 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl, 3,4-Dihydro-2-oxo-1H-  
chinazoliny, 2,3-Dihydro-benzoxazolyl, 2-Oxo-2,3-dihydro-benzoxazolyl,  
2,3-Dihydro-benzimidazolyl, 1,3-Dihydroindol, 2-Oxo-1,3-dihydro-indol oder  
2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazolyl.

10 In einer weiteren Ausführungsform bedeutet Het<sup>1</sup> vorzugsweise einen  
einen ein- oder zweikernigen ungesättigten oder aromatischen  
Heterocyclus mit 1 bis 3 N- und/oder O- Atomen, der unsubstituiert oder  
ein- oder zweifach durch A, NH<sub>2</sub>, OR<sup>2</sup> und/oder =O (Carbonylsauerstoff)  
15 substituiert sein kann.

Het<sup>1</sup> bedeutet besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein- oder  
zweifach durch A, NH<sub>2</sub>, OR<sup>2</sup> und/oder =O (Carbonylsauerstoff)  
substituiertes 1,3-Dihydro-benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Indazolyl,  
Benzimidazolyl, Chinoliny, Dihydroindolyl oder Indolyl.

20 Het<sup>3</sup> bedeutet vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen gesättigten  
Heterocyclus mit 1 bis 3 N- und/oder O- Atomen, der unsubstituiert oder  
ein- oder zweifach durch A und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert  
sein kann.

25 Het<sup>3</sup> bedeutet besonders bevorzugt Piperidiny, Pyrrolidiny, Piperaziny  
oder Morpholiny, die ein- oder zweifach durch A und/oder =O  
(Carbonylsauerstoff) substituiert sein können.

30 Het<sup>2</sup> bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten Heterocyclus  
mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A und/oder  
=O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann.

Het<sup>2</sup> bedeutet besonders bevorzugt Piperidiny, Pyrrolidiny, Piperaziny  
oder Morpholiny, die ein- oder zweifach durch A und/oder =O  
35 (Carbonylsauerstoff) substituiert sein können.

Y bedeutet vorzugsweise  $\text{Het}^2$ ,  $\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{NR}^2[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^2)_2$  oder  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ , worin eine NH-Gruppe durch N-COOA oder N-COA ersetzt sein kann.

5  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  bedeuten vorzugsweise, jeweils unabhängig voneinander H oder Hal.

$\text{R}^2$  bedeutet vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl.

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

15 Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, wie z.B. X, A oder  $\text{R}^2$ , 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.  
20 Die Formel I umschließt alle diese Formen.

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

in Ia A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen,  
worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt  
sein können,

35 bedeutet;

- 5  
in Ib Alk unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen mit 1-8 C-  
Atomen,  
worin 1-7 H-Atome durch F, Cl und/oder Br ersetzt sein  
können,  
bedeutet;
- 10  
in Ic Ar<sup>1</sup> einfach durch NR<sup>2</sup>COOA oder OCON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> substituiertes  
Phenyl  
bedeutet;
- 15  
in Id Het<sup>1</sup> einen ein- oder zweikernigen ungesättigten oder  
aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N- und/oder O-  
Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach  
durch A, NH<sub>2</sub>, OR<sup>2</sup> und/oder =O (Carbonylsauerstoff)  
substituiert sein kann,  
bedeutet;
- 20  
in Ie Het<sup>1</sup> unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, NH<sub>2</sub>,  
OR<sup>2</sup> und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes  
1,3-Dihydro-benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Indazolyl,  
Benzimidazolyl, Chinolinyll, Dihydroindolyl oder Indolyl,  
bedeutet;
- 25  
in If Het<sup>3</sup> einen ein- oder zweikernigen gesättigten Heterocyclus  
mit 1 bis 3 N- und/oder O- Atomen, der unsubstituiert  
oder ein- oder zweifach durch A und/oder =O  
(Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,  
bedeutet;

- 5 in Ig Het<sup>3</sup> Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl oder Morpholinyl,  
die ein- oder zweifach durch A und/oder =O  
(Carbonylsauerstoff) substituiert sein können,  
bedeutet;
- 10 in Ih Het<sup>2</sup> einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N  
und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A  
und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,  
bedeutet;
- 15 in Ii Het<sup>2</sup> Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl oder Morpholinyl,  
die ein- oder zweifach durch A und/oder =O  
(Carbonylsauerstoff) substituiert sein können,  
bedeutet;
- 20 in Ij R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder Hal,  
bedeuten;
- in Ik X CH bedeutet;
- 25 in Il Y Het<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> oder C(=O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,  
worin eine NH-Gruppe durch N-COOA oder N-COA  
ersetzt sein kann,  
bedeutet;
- 30 in Im R<sup>1</sup> Ar<sup>1</sup> oder Het<sup>1</sup>,  
R<sup>2</sup> H oder A,  
R<sup>3</sup> Alk-Y oder Het<sup>3</sup>,  
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen,  
35 worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt  
sein können,

	Alk	unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen mit 1-8 C- Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F, Cl und/oder Br ersetzt sein können,
5	Ar <sup>1</sup>	einfach durch NR <sup>2</sup> COOA oder OCON(R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> substituiertes Phenyl,
10	Het <sup>1</sup>	einen ein- oder zweikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N- und/oder O- Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A, NH <sub>2</sub> , OR <sup>2</sup> und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
15	Het <sup>3</sup>	einen ein- oder zweikernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 3 N- und/oder O- Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
20	Het <sup>2</sup>	einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	jeweils unabhängig voneinander H oder Hal,
	X	CH,
25	Y	Het <sup>2</sup> , N(R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> , NR <sup>2</sup> [C(R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> N(R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> oder C(=O)N(R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> , worin eine NH-Gruppe durch N-COOA oder N-COA ersetzt sein kann,
	n	1, 2, 3 oder 4
	bedeuten;	
30	in In	R <sup>1</sup> Ar <sup>1</sup> oder Het <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> H oder A, R <sup>3</sup> Alk-Y oder Het <sup>3</sup> ,
35	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

	Alk	unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen mit 1-8 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F, Cl und/oder Br ersetzt sein können,
5	Ar <sup>1</sup>	einfach durch NR <sup>2</sup> COOA oder OCON(R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> substituiertes Phenyl,
10	Het <sup>1</sup>	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, NH <sub>2</sub> , OR <sup>2</sup> und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes 1,3-Dihydro-benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Chinolinyll, Dihydroindolyl oder Indolyl,
	Het <sup>3</sup>	Piperidinyll, Pyrrolidinyll, Piperazinyl oder Morpholinyll, die ein- oder zweifach durch A und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein können,
15	Het <sup>2</sup>	Piperidinyll, Pyrrolidinyll, Piperazinyl oder Morpholinyll, die ein- oder zweifach durch A und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein können,
20	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	jeweils unabhängig voneinander H oder Hal,
	X	CH,
	Y	Het <sup>2</sup> , NQ(R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> , NR <sup>2</sup> [C(R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> N(R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> oder C(=O)N(R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> , worin eine NH-Gruppe durch N-COOA oder N-COA ersetzt sein kann,
25	n	1, 2, 3 oder 4,
		bedeuten;

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate,  
 30 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,  
 35 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

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

10

Die verwendeten Pyridazinone der Formel II werden, wenn nicht käuflich erhältlich, in der Regel nach W. J. Coates, A. McKillop, *Synthesis*, 1993, 334-342 hergestellt.

15

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

20

In den Verbindungen der Formel III bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

25

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

30

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

35

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa

-30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie  
5 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-  
10 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;  
15 Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Besonders bevorzugt ist Acetonitril, Dichlormethan und/oder DMF.

20 Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen Rest  $R^1$  und/oder  $R^3$  in einen anderen Rest  $R^1$  und/oder  $R^3$  umwandelt, indem man eine Amino- oder Hydroxygruppe acyliert, alkyliert oder verethert.

25 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  
30 Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

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

- 5 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 NH<sub>2</sub>-Gruppe eine NHR'-Gruppe (worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, z. B. BOC oder CBZ) enthalten.
- 10 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).
- 15 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.
- 20 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
- 25 Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie
- 30
- 35

5 Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr, Pbf oder Pmc. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

10 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  
15 Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. tert.-Butoxycarbonyl, Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind. Die COOH-Gruppen in Asparaginsäure und  
20 Glutaminsäure werden bevorzugt in Form ihrer tert.-Butylester geschützt (z. B. Asp(OBut)).

25 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  
30 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  
35 vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlor-

säure 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).

5

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°.

10

Die Tritylgruppe wird zum Schutz der Aminosäuren Histidin, Asparagin, Glutamin und Cystein eingesetzt. Die Abspaltung erfolgt, je nach gewünschtem Endprodukt, mit TFA / 10% Thiophenol, wobei die Tritylgruppe von allen genannten Aminosäuren abgespalten wird, bei Einsatz von TFA / Anisol oder TFA / Thioanisol wird nur die Tritylgruppe von His, Asn und Gln abgespalten, wogegen sie an der Cys-Seitenkette verbleibt. Die Pbf (Pentamethylbenzofuranyl)-gruppe wird zum Schutz von Arg eingesetzt. Die Abspaltung erfolgt z.B. mit TFA in Dichlormethan.

15

20

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei 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°.

25

30

#### Pharmazeutische Salze und andere Formen

35

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die

vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische 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 unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginate, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat,

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

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid;

Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen  
5 können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

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

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

20 Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen  
25 der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im  
30 Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkali-  
35 metallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevor-

zugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethyldiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

5 Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien  
10 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 Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.  
15

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  
20 zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

25 Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoff s oder  
30 irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen,  
35 über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik

dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

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

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

Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem  
30 (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen.  
35 Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der

Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

5 An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspenen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen  
10 dargereicht werden.

So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-  
15 toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen  
20 Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

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

35 Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke,

Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süß-  
stoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia,  
Tragant oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol,  
Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmier-  
5 mitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natrium-  
benzoat, 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  
10 beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trocken-  
verpreßt 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  
15 einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und  
gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose,  
einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlang-  
samer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem  
quaternären Salz und/oder einem Absorptionmittel, wie z.B. Bentonit,  
20 Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt  
sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärke-  
paste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymer-  
materialien benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur  
25 Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine  
laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in  
Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe  
von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet  
30 werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das  
gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungs-  
gemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten  
Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs-  
oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden.  
35 Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus  
einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymer-

material und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

5 Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit  
10 geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel,  
15 wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

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

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

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

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

lösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten  
5 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  
10 Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

15 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.

20 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  
25 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  
30 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  
35 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 erfindungsgemäßen 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 Derivate, Solvate 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 Derivate, Solvate 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 Derivate, Solvate 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).

5

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

15

20

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

25

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

30

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

35

Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis, Spät-Typ der Überempfindlichkeitsreaktion und dergleichen.

5 Ebenfalls umfasst ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate 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  
10 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  
15 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  
20 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-  
25 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  
30 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,  
35 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).

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

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

15 Bevorzugt ist hierbei die Met-Kinase.

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

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

35 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 lymphatischen Systems, des Magens und/oder des Kehlkopfs.

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

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

15 Die offenbarten Verbindungen der Formel I können in Verbindung mit anderen Therapeutika, einschließlich Antikrebsmitteln, verabreicht werden. Wie hier verwendet, betrifft der Begriff "Antikrebsmittel" jedes Mittel, das  
20 einem Patienten mit Krebs zum Zweck der Behandlung des Krebses verabreicht wird.

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

(i) antiproliferative/antineoplastische/DNA schädigende Mittel und  
30 Kombinationen davon, wie in der medizinischen Onkologie verwendet, wie Alkylierungsmittel (zum Beispiel Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Nitrogen Mustard, Melphalan, Chlorambucil, Busulphan und Nitrosos-harnstoffe); Antimetaboliten (z.B. Antifolate, wie Fluorpyrimidine, wie 5-Fluoruracil und Tegafur, Raltitrexed, Methotrexat, Cytosinarabinosid,  
35 Hydroxyharnstoff und Gemcitabin); Antitumor-Antibiotika (z.B. Anthracycline, wie Adriamycin, Bleomycin, Doxorubicin, Daunomycin, Epirubicin,

Idarubicin, Mitomycin-C, Dactinomycin und Mithramycin); antimitotische Mittel (zum Beispiel Vinca-Alkaloide, wie Vincristin, Vinblastin, Vindesin und Vinorelbin, und Taxoide, wie Taxol und Taxoter); Topoisomerase-Inhibitoren (zum Beispiel Epipodophyllotoxine, wie Etoposid und  
5 Teniposid, Amsacrin, Topotecan, Irinotecan und Camptothecin) und zell-differenzierende Mittel (zum Beispiel all-trans-Retinsäure, 13-cis-Retinsäure und Fenretinid);

(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), Progesterone (zum Beispiel Megestrolacetat), Aromatase-Inhibitoren (zum Beispiel Anastrozol, Letrozol, Vorazol und Exemestan)  
10 und Inhibitoren der 5 $\alpha$ -Reduktase, wie Finasterid;

(iii) Mittel, die die Invasion von Krebszellen hemmen (zum Beispiel Metalloproteinase-Inhibitoren, wie Marimastat und Inhibitoren der  
15 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-Familie, wie N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)-  
25 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  
30 1033)), zum Beispiel Inhibitoren der von Plättchen abstammenden Wachs-  
35

tumsfaktor-Familie und zum Beispiel Inhibitoren der Hepatozytenwachstumsfaktor-Familie;

- 5 (v) antiangiogene Mittel, wie solche, die die Wirkungen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors hemmen (zum Beispiel der Antikörper 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  
10 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  
15 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;
- 20 (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  
25 Erhöhung der Patiententoleranz gegenüber Chemotherapie oder Strahlentherapie, wie Multi-Drug-Resistance-Gen-Therapie; und
- (ix) Immuntherapieansätze, einschließlich beispielsweise Ex-vivo- und  
30 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  
35

unter Verwendung mit Cytokin transfizierter Tumorzelllinien und Ansätze unter Verwendung anti-idiotypischer Antikörper.

5

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

10

15

20

25

30

35

Tabelle 1.		
Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid Busulfan Ifosfamid Melphalan Hexamethylmelamin Thiotepa Chlorambucil Dacarbazin Carmustin	Lomustin Procarbazin Altretamin Estramustinphosphat Mechlorethamin Streptozocin Temozolomid Semustin
Platinmittel	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ormiplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolite	Azacytidin Gemcitabin Capecitabin 5-Fluoruracil Floxuridin 2-Chlordesoxyadenosin 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluordesoxycytidin Methotrexat Idatrexate	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabin Pentostatin Raltitrexed Hydroxyharnstoff Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethinylcytidin (Taiho )
Topoisomerase- Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex)

5		Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10- hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharra) Rebeccamycin-Analogon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharra)	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)
10			
15	Antitumor- Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholino- doxorubicin Mitoxantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoxantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
20			
25	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)	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)
30			
35			

5		Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXIGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
10	Aromatase-Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
	Thymidylat-synthase-Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
15	DNA-Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
20	Farnesyltransferase-Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafernib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
25	Pumpen-Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrat (Vertex)
30	Histonacetyltransferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
35	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)
5	Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
	Retinsäure-rezeptor-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
10	Immun-modulatoren	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
15			
20	Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteron-caproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
25			
30			
35	Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda)

	(Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
5	Tyrosinkinase- Inhibitoren	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech)
10		C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
15		
20	Verschiedene Mittel	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease-Stimulans, Alfacell) Galarubicin (RNA- Synthese-Inhibitor, Dong- A)
25		Tirapazamin (Reduktionsmittel, SRI International) N-Acetylcystein (Reduktionsmittel, Zambon)
30		R-Flurbiprofen (NF- kappaB-Inhibitor, Encore) 3CPA (NF-kappaB- Inhibitor, Active Biotech) Seocalcitol (Vitamin-D- Rezeptor-Agonist, Leo) 131-I-TM-601 (DNA- Antagonist, TransMolecular)
35		Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology)

		BioSciences) Histamin (Histamin-H2- Rezeptor- Agonist, Maxim)	Minodronsäure (Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi)
5		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)
		CCI-779 (mTOR-Kinase- Inhibitor, Wyeth)	Gemtuzumab (CD33- Antikörper, Wyeth Ayerst)
10		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)
15		WX-UK1 (Plasminogenaktivator- Inhibitor, Wilex)	SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience)
		PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)
		Bortezomib (Proteasom- Inhibitor, Millennium)	PCK-3145 (Apoptose- Förderer, Procyon)
20		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)
25		Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis)	MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA)
		Bryostat-1 (PKC- Stimulans, GPC Biotech)	Apomin (Apoptose- Förderer, ILEX Oncology)
		CDA-II (Apoptose- Förderer, Everlife)	Urocidin (Apoptose- Förderer, Bioniche)
30		SDX-101 (Apoptose- Förderer, Salmedix)	Ro-31-7453 (Apoptose- Förderer, La Roche)
		Ceflatonin (Apoptose- Förderer, ChemGenex)	Brostallicin (Apoptose- Förderer, Pharmacia)
35			

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	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
15			
20	Antimetabolite	Azacytidin Gemcitabin Capecitabin 5-Fluoruracil Floxuridin 2-Chlordesoxyadenosin 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluordesoxycytidin Methotrexat Idatrexate	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabin Pentostatin Raltitrexed Hydroxyharnstoff Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethinylcytidin (Taiho)
25			
30	Topoisomerase- Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10- hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharma) Rebeccamycin-Analogon	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)
35			



5		BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXIGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
15	Aromatase-Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
20	Thymidylatsynthese-Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
25	DNA-Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziqun (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
30	Farnesyltransferase-Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafernib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
35	Pumpen-Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrat (Vertex)
	Histonacetyltransferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)

5	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)
10	Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
15	Retinsäurerezeptor-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
20	Immunmodulatoren	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) I3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
30	Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteroncaproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen)
35			

5		<p>Megestrol                  Tamoxifen                  Toremofin                  Dexamethason</p>	<p>2-Methoxyöstradiol                  (EntreMed)                  Arzoxifen (Eli Lilly)</p>
10	<p>Photodynamische                  Mittel</p>	<p>Talaporfin (Light Sciences)                  Theralux                  (Theratechnologies)                  Motexafin-Gadolinium                  (Pharmacyclics)</p>	<p>Pd-Bacteriopheophorbid                  (Yeda)                  Lutetium-Texaphyrin                  (Pharmacyclics)                  Hypericin</p>
15	<p>Tyrosinkinase-                  Inhibitoren</p>	<p>Imatinib (Novartis)                  Leflunomid                  (Sugen/Pharmacia)                  ZD1839 (AstraZeneca)                  Erlotinib (Oncogene                  Science)                  Canertjinib (Pfizer)                  Squalamin (Genaera)                  SU5416 (Pharmacia)                  SU6668 (Pharmacia)                  ZD4190 (AstraZeneca)                  ZD6474 (AstraZeneca)                  Vatalanib (Novartis)                  PKI166 (Novartis)                  GW2016                  (GlaxoSmithKline)                  EKB-509 (Wyeth)                  EKB-569 (Wyeth)</p>	<p>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)</p>
30	<p>Verschiedene                  Mittel</p>	<p>SR-27897 (CCK-A-                  Inhibitor, Sanofi-                  Synthelabo)                  Tocladesin (cyclisches-                  AMP-Agonist, Ribapharm)                  Alvocidib (CDK-Inhibitor,                  Aventis)                  CV-247 (COX-2-Inhibitor,                  Ivy Medical)                  P54 (COX-2-Inhibitor,</p>	<p>BCX-1777 (PNP-Inhibitor,                  BioCryst)                  Ranpirnase (Ribonuclease-                  Stimulans, Alfacell)                  Galarubicin (RNA-                  Synthese-Inhibitor, Dong-A)                  Tirapazamin                  (Reduktionsmittel, SRI                  International)                  N-Acetylcystein</p>
35			

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

5	PT-100 (Wachstumsfaktor-Agonist, Point Therapeutics)	Urocidin (Apoptose-Förderer, Bioniche)
	Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis)	Ro-31-7453 (Apoptose-Förderer, La Roche)
	Bryostat-1 (PKC-Stimulans, GPC Biotech)	Brostallicin (Apoptose-Förderer, Pharmacia)
	CDA-II (Apoptose-Förderer, Everlife)	
	SDX-101 (Apoptose-Förderer, Salmedix)	
10	Ceflatonin (Apoptose-Förderer, ChemGenex)	

5  
15 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.

## 20 **ASSAYS**

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

### **Messung der Met Kinase Aktivität**

35 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.

5

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 ( $^{32}\text{P}$ -ATP,  $^{33}\text{P}$ -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).

10

15

20

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.).

25

#### Flashplate-Verfahren (Met Kinase):

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

30

Die Met Kinase und das Substrat poly Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1). werden mit radioaktiv markiertem  $^{33}\text{P}$ -ATP in An- und Abwesenheit von Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 100  $\mu\text{l}$  bei Raumtemperatur 3 Std. inkubiert. Die Reaktion wird mit 150  $\mu\text{l}$  einer 60mM EDTA-Lösung abgestoppt. Nach Inkubation für weitere 30 min bei Raumtemperatur werden die Überstände abgesaugt und die Wells dreimal mit je 200  $\mu\text{l}$

35

0,9% NaCl-Lösung gewaschen. Die Messung der gebundenen Radioaktivität erfolgt mittels eines Szintillationsmessgerätes (Topcount NXT, Fa. Perkin-Elmer).

5 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 (IC<sub>50</sub>) erfolgt unter Verwendung des Programms RS1\_MTS ().

10

Kinase-Reaktionsbedingungen pro well:

30 µl Assaypuffer

10 µl zu testende Substanz in Assaypuffer mit 10 % DMSO

15

10 µl ATP (Endkonzentration 1 µM kalt, 0,35 µCi <sup>33</sup>P-ATP)

50 µl Gemisch Met Kinase/Substrat in Assaypuffer;

(10 ng Enzym/well, 50 ng pAGLT/well)

20

Verwendete Lösungen:

- Assay-Puffer:

50 mM HEPES

3 mM Magnesiumchlorid

3 µM Natrium orthovanadat

3 mM Mangan (II) chlorid

25

1 mM Dithiothreitol (DTT)

pH= 7,5 (einzustellen mit Natriumhydroxid)

- Stopp-Lösung:

60 mM Titriplex III (EDTA)

30

- <sup>33</sup>P-ATP: Perkin-Elmer;

- Met Kinase: Upstate, Kat.-Nr. 14-526, Stock 1 µg/10 µl; spez.

Aktivität 954 U/mg;

35

- Poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma Kat.-Nr. P1152

In vivo-Tests (FIG. 1/1)

5 Experimenteller Ablauf: Weibliche Balb/C Mäuse (Züchter: Charles River Wiga) waren bei der Ankunft im Alter von 5 Wochen. Sie wurden 7 Tage lang an unsere Haltungsbedingungen akklimatisiert. Anschließend wurden jeder Maus 4 Millionen TPR-Met / NIH3T3 - Zellen in 100 µl PBS (ohne Ca++ und Mg++) subkutan im Beckenbereich injiziert. Nach 5 Tagen wurden die Tiere in 3 Gruppen randomisiert, so dass jede Gruppe von 9  
10 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  
15 Schlundsonde täglich verabreicht. Nach 9 Tagen hatten die Kontrollen ein mittleres Volumen von 1530 µl und der Versuch wurde beendet.

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

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

Die Verbindungen "A56" und "A91" weisen eine überzeugende antitumorale Wirkung auf.

30 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  
35 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.

5 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)  
 $(M+H)^+$ .

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

#### HPLC-Methoden:

20 **Methode A:** Gradient: 4,5 min/ Fl.: 3 ml/min 99:01 - 0:100  
Wasser+0.1%(Vol.)TFA : Acetonitril+0.1%(Vol.)TFA  
0.0 bis 0.5 min: 99:01  
0.5 bis 3.5 min: 99:01---> 0:100  
3.5 bis 4.5 min: 0:100  
25 Säule: Chromolith SpeedROD RP18e 50-4.6  
Wellenlänge: 220nm

**Methode B:** Gradient: 4.2 min/ Fluss: 2 ml/min 99:01 - 0:100  
30 Wasser + 0.1%(Vol.) TFA : Acetonitril + 0.1%(Vol.) TFA  
0.0 bis 0.2 min: 99:01  
0.2 bis 3.8 min: 99:01---> 0:100  
3.8 bis 4.2 min: 0:100  
Säule: Chromolith Performance RP18e; 100 mm lang,  
Innendurchmesser 3 mm  
35 Wellenlänge: 220nm

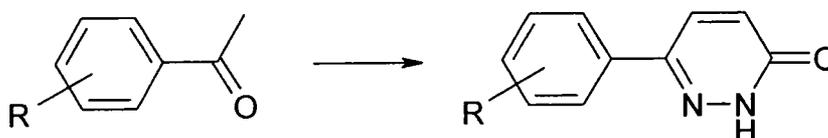
Retentionszeit Rt. in Minuten [min].

### Beispiele

5 Herstellung von Ausgangsverbindungen

#### **Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1):**

10



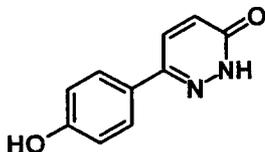
15

1 Äquivalent des Acetophenons wird mit 1-1.2 Äquivalenten Glyoxylsäure und Essigsäure (2 Äquivalente) versetzt und 3-24 h bei 95-100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit Wasser (3-5 ml pro g Acetophenon) versetzt, mit 25 % Ammoniaklösung unter Eiskühlung neutralisiert und mit 1 Äquivalent Hydrazin Hydroxid versetzt. Es wird 3h unter Rückfluss gerührt, wobei ein breiiger Niederschlag entsteht, so dass in einigen Fällen Wasser zugegeben werden muss. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.

25

#### 6-(4-Hydroxy-phenyl)-2H-pyridazin-3-on

30



50 g 4-Hydroxyacetophenon werden entsprechend AAV 1 zum Pyridazinon umgesetzt.

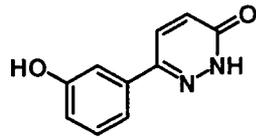
Ausbeute: 41.8 g, ESI 211; Rt. = 1.95 min (Methode A).

35

Die Substanz wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

6-(3-Hydroxy-phenyl)-2H-pyridazin-3-on

5



15 g 3-Hydroxyacetophenon werden entsprechend AAV 1 zum Pyridazinon umgesetzt.

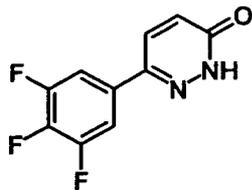
Ausbeute: 11.1 g, ESI 211; Rt. = 1.99 min (Methode A).

10

Die Substanz wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

6-(3,4,5-Trifluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on

15



20 g 3,4,5-Trifluoracetophenon werden entsprechend AAV 1 zum Pyridazinon umgesetzt.

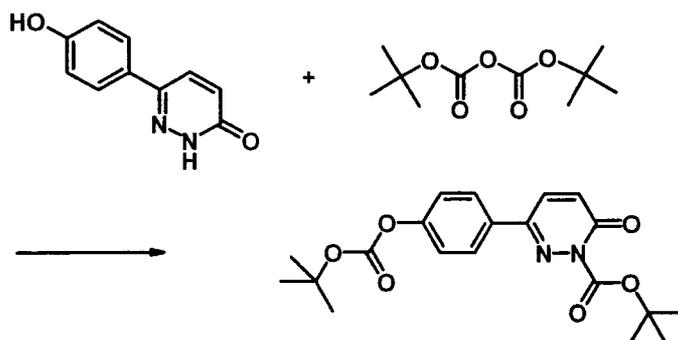
20

Ausbeute: 12.9 g, ESI 227; Rt. = 2.44 min (Methode B).

Die Substanz wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

3-(4-*tert.*-Butoxycarbonyloxy-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester

25



30

10 g (53 mmol) 6-(4-Hydroxy-phenyl)-2H-pyridazin-3-on werden in 25 ml Acetonitril gelöst und mit 19 g (58.5 mmol) Cäsiumcarbonat und 12.8 g (58.5 mmol) Di-*tert.*-butyldicarbonat versetzt. Das Reaktionsprodukt wird

35

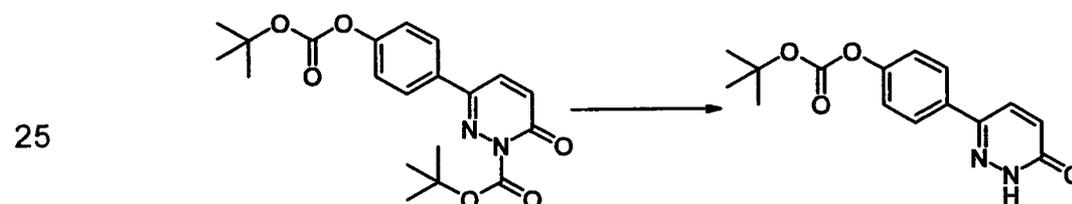
20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden weitere 3.5 g (16 mmol) Di-*tert.*-butyldicarbonat in 10 ml Acetonitril zugegeben und weitere 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der Rückstand wird in 80 ml DMF aufgenommen. Das Reaktions-

5 gemisch wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden weitere 13 g (59.6 mmol) Di-*tert.*-butyldicarbonat in 40 ml Dioxan zugegeben. Nach 20 h wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Ethylacetat und gesättigter Natrium-

10 hydrogencarbonat-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit Natriumchlorid übersättigt, die organische Phase abgetrennt und die wässrigen Phase nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N HCl und gesättigter Natrium-

15 chloridlösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 16.4 g, ESI 289 (M-Boc+H); Rt. = 3.19 min (Methode A). Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

20 Carbonsäure-*tert.*-butylester-4-(6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-phenylester



9.4 g (24.2 mmol) 3-(4-*tert.*-Butoxycarbonyloxy-phenyl)-6-oxo-6H-

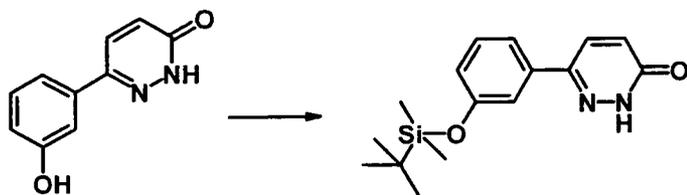
30 pyridazin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester und 17.9 g (48.4 mmol) *N*-Tetrabutylammoniumiodid werden in 70 ml Aceton 72 h refluxiert. Das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand wird mit 70 ml Ethanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird weitere 24 h refluxiert. Das

35 Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 5.0 g (beiger Feststoff); ESI 289; Rt. = 2.67 min (Methode A).

6-[3-(*tert.*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-phenyl]-2H-pyridazin-3-on

5

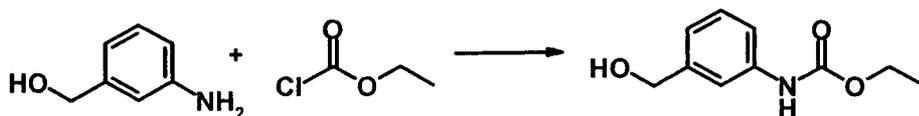


10

11.1 g (59 mmol) 6-(3-Hydroxy-phenyl)-2H-pyridazin-3-on werden in 100 ml DMF gelöst, mit 19.7 ml (142 mmol) Triethylamin and 11.6 g (77 mmol) TBDMS-Cl versetzt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und 3 x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zum Rückstand eingeeengt. Ausbeute: 17 g, braunes Öl; ESI 303; Rt. = 3.21 min (Methode A).

20

(3-Hydroxymethyl-phenyl)-carbaminsäureethylester



25

50 g (406 mmol) 3-Aminobenzylalkohol werden in 750 ml Dichlormethan unter Stickstoffatmosphäre suspendiert und bei Raumtemperatur 30 min gerührt und anschließend auf 0°C gekühlt. Es werden langsam 49 g (452 mmol) Ethylchloroformiat zugetropft. Nach der Zugabe wird das Reaktionsgemisch 20 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die gebildete Suspension wurde mit 300 ml 1M Kaliumcarbonat-Lösung versetzt (Gastentwicklung!). Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit 200 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung

35

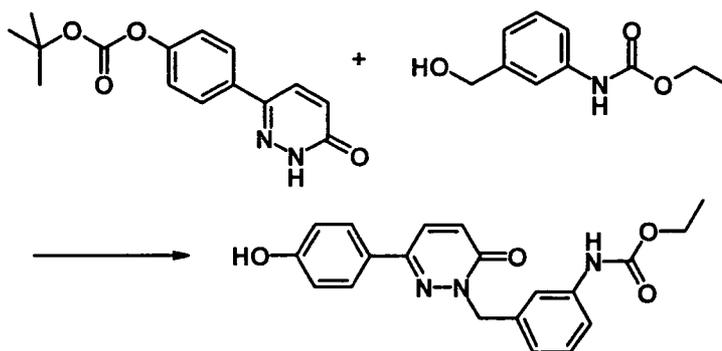
gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.

Ausbeute: 67,7 g, Öl, das zu einem beigefarbenen Feststoff kristallisiert; ESI 196; Rt. = 1.98 min (Methode B).

5

{3-[3-(4-Hydroxy-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-  
carbaminsäureethylester

10



15

20

5 g (17.3 mmol) Carbonsäure-*tert.*-butylester-4-(6-oxo-1,6-dihydro-  
pyridazin-3-yl)-phenylester, 5.08 g (26 mmol) (3-Hydroxymethyl-phenyl)-  
carbaminsäureethylester und 6.8 g (26 mmol) Triphenylphosphin werden  
in 400 ml THF gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre wird die gelbe Lösung  
auf 0°C gekühlt, 4.1 ml (26 mmol) Diethylazodicarboxylat werden langsam  
zutropft und das das Reaktionsgemisch wird 20 h bei Raumtemperatur  
gerührt. Die gelbe Suspension wird zum Rückstand eingengt. Der  
Rückstand wird in 300 ml Dichlormethan gelöst und mit 40 ml  
Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 20h bei  
Raumtemperatur gerührt, zum Rückstand eingedampft und das zähe Öl  
wird mit 100 ml Wasser, 200 ml 1N NaOH und 100 ml Ethylacetat versetzt.  
Dabei bildet sich ein Niederschlag, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen  
und im Vakuum getrocknet wird.

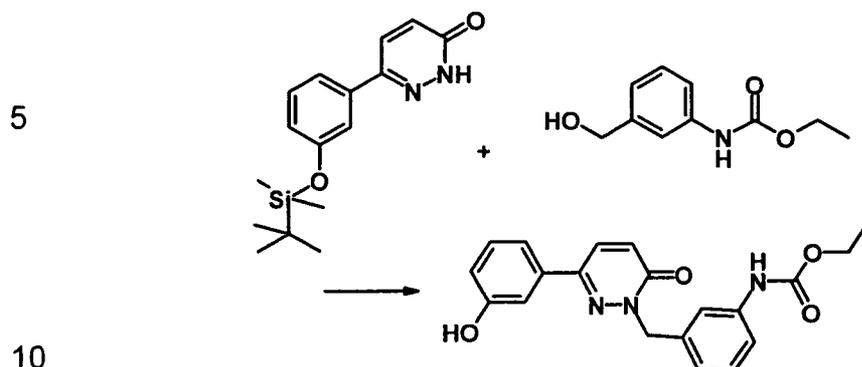
30

Ausbeute: 6.4 g, gelber Feststoff; ESI 366; Rt. = 2.56 min (Methode A).

Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

35

{3-[3-(3-Hydroxy-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-  
carbaminsäureethylester

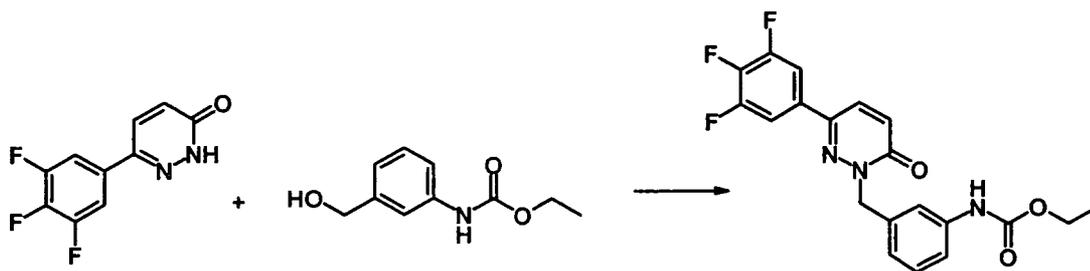


17 g (56.2 mmol) 6-[3-(*tert.*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-2H-pyridazin-3-on, 11 g (56.2 mmol) (3-Hydroxymethyl-phenyl)-carbaminsäureethylester und 14.7 g (56 mmol) Triphenylphosphin werden in 100 ml DMF und 400 ml THF gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre wird die gelbe Lösung auf 0°C gekühlt und 4.1 ml (26 mmol) Diethylazodicarboxylat werden langsam zugegeben und das Reaktionsgemisch wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbe Suspension wird zum Rückstand eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird 15 h mit Isopropanol gerührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Isopropanol nachgewaschen. Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet (6.8 g), mit 150 ml THF versetzt und 5 g (61 mmol) Tetramethylammoniumfluorid versetzt. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser versetzt. Es fällt ein Feststoff aus, dieser wird abgesaugt und verworfen. Die organische Phase wird von der wässrigen Phase abgetrennt. Die organische Phase wird nochmals mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zum Rückstand eingedampft.

35 Ausbeute: 4.2 g, beiger Feststoff; ESI 366; Rt. = 2.59 min (Methode A). Die Substanz wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

{3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-  
carbaminsäureethylester

5



10

15

20

3 g (13.3 mmol) 6-(3,4,5-Trifluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on, 2.6 g (13.3 mmol) (3-Hydroxymethyl-phenyl)-carbaminsäureethylester und 4.2 g (15.9 mmol) Triphenylphosphin werden in 30 ml THF gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre wird die gelbe Lösung auf 0°C gekühlt und 2.7 ml (17.2 mmol) Diethylazodicarboxylat werden langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch wird 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbe Suspension wird zum Rückstand eingeeengt. Der Rückstand wird in 200 ml Isopropanol versetzt und 15 h gerührt. Es fällt ein Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Isopropanol gewaschen und im Vakuum getrocknet wird.

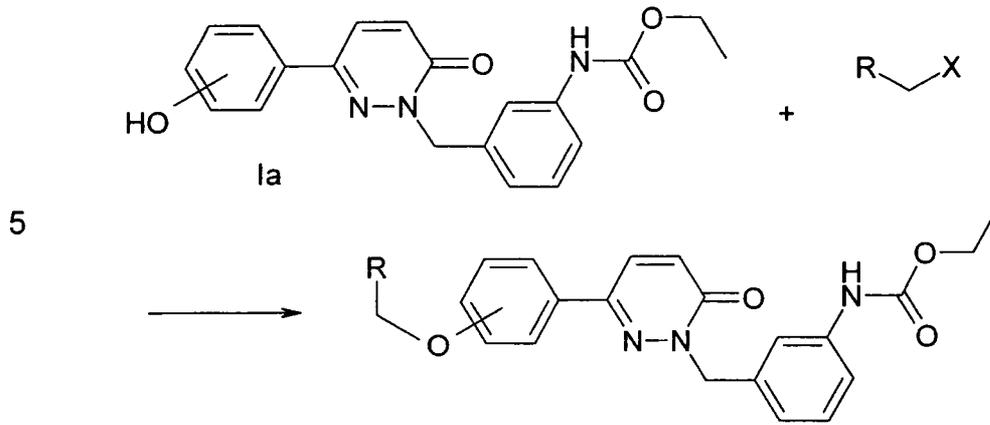
25

Ausbeute: 3.8 g, beigefarbener Feststoff; ESI 404; Rt. = 3.18 min (Methode B). Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 2:**

30

35



10

15 1 Äquivalent des Phenols la wird mit 1-2 Äquivalenten Alkylbromid oder Alkylchlorid und 2.5 Äquivalenten Kaliumcarbonat in DMF (3-10 ml pro mmol Phenol) versetzt und 15-72 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird filtriert und das Filtrat direkt mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

20

Entsprechend werden die nachstehenden Verbindungen hergestellt

25

30

35

Nr.	Struktur und/oder Name	ESI	HPLC
"A1"	<p>(3-{3-[4-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl}-phenyl)-carbaminsäure-ethylester, Trifluoracetat</p>	479	2.37 (A)
<p><sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 9,971 (1H, b), 9,584 (1H, s), 8,046 (1H, d), 7,879 (2H, d), 7,477 (1H, s), 7,364 (1H, d), 7,231 (1H, t), 7,117 (2H, d), 7,075 (1H, d), 6,961 (1H, d), 5,258 (2H, s), 4,414 (2H, t), 4,094 (2H, q), 3,15-4,05 (10H, m), 1,218 (3H, t).</p>			

5

10

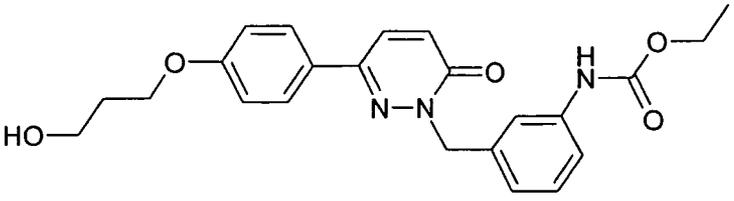
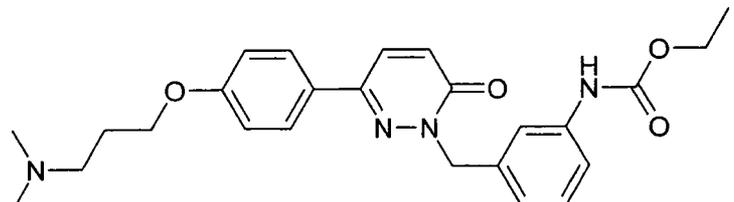
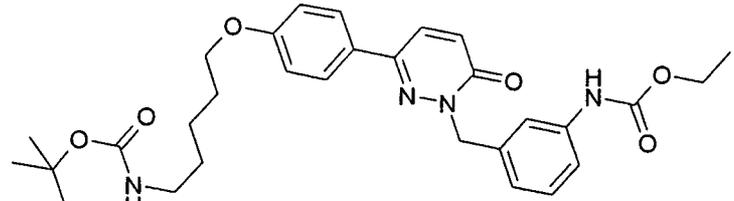
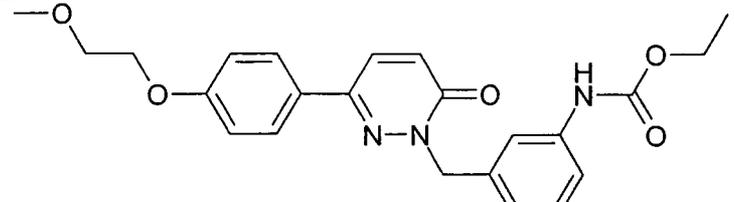
15

20

25

30

35

"A2"	 <p>(3-{3-[4-(3-Hydroxy-propoxy)-phenyl]-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl}-phenyl)-carbaminsäure-ethylester</p>	424	2.51 (A)
<sup>1</sup> H-NMR (d <sub>6</sub> -DMSO): δ [ppm] = 9,584 (1H, b), 8,027 (1H, d), 7,827 (2H, d), 7,456 (1H, s), 7,375 (1H, d), 7,232 (1H, t), 7,037 (3H, m), 6,968 (1H, d), 5,250 (2H, s), 4,532 (1H, b), 4,094 (4H, m), 3,563 (2H, m), 1,875 (2H, m), 1,216 (3H, t).			
"A3"	 <p>(3-{3-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-phenyl]-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl}-phenyl)-carbaminsäure-ethylester, Trifluoracetat</p>	451	2.40 (A)
<sup>1</sup> H-NMR (d <sub>6</sub> -DMSO): δ [ppm] = 9,595 (1H, s), 9,363 (1H, b), 8,046 (1H, d), 7,863 (2H, d), 7,482 (1H, s), 7,380 (1H, d), 7,243 (1H, t), 7,03-7,11 (3H, m), 6,971 (1H, d), 5,265 (2H, s), 4,108 (4H, m), 3,247 (2H, m), 2,838 (6H, d), 2,133 (2H, m), 1,218 (3H, t).			
"A4"	 <p>(3-{3-[4-(5-tert.-Butoxycarbonylamino-pentyloxy)-phenyl]-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl}-phenyl)-carbaminsäure-ethylester</p>	551	3.20 (A)
"A5"	 <p>(3-{3-[4-(2-Methoxy-ethoxy)-phenyl]-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl}-phenyl)-carbaminsäure-ethylester</p>	424	2.81 (A)

5

10

15

20

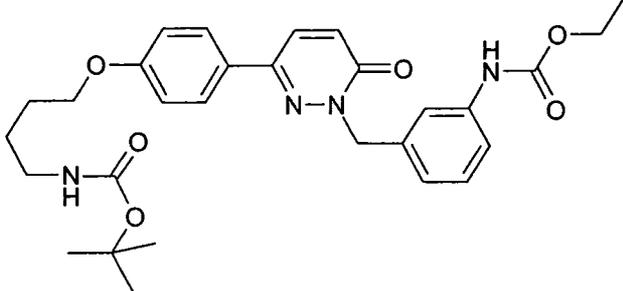
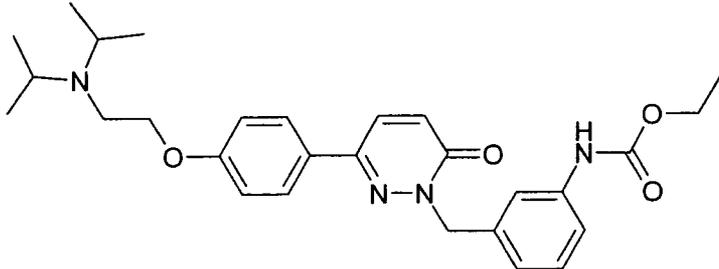
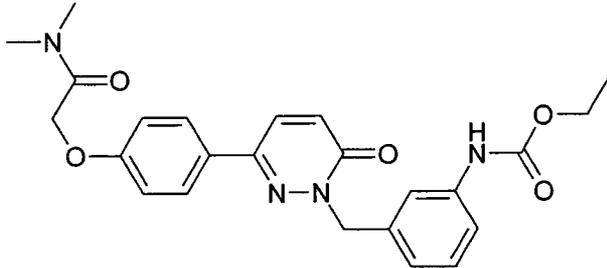
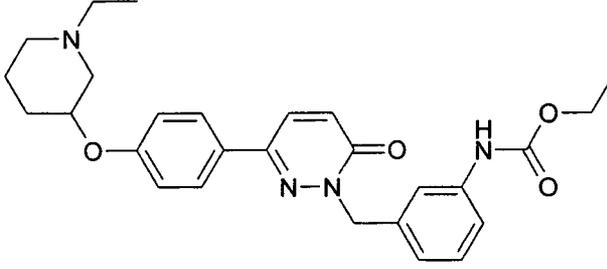
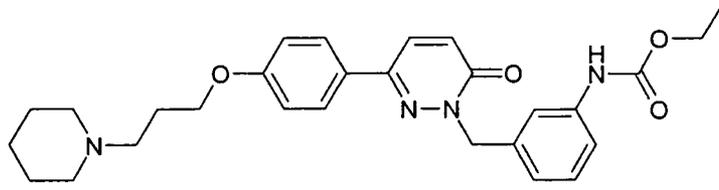
25

30

35

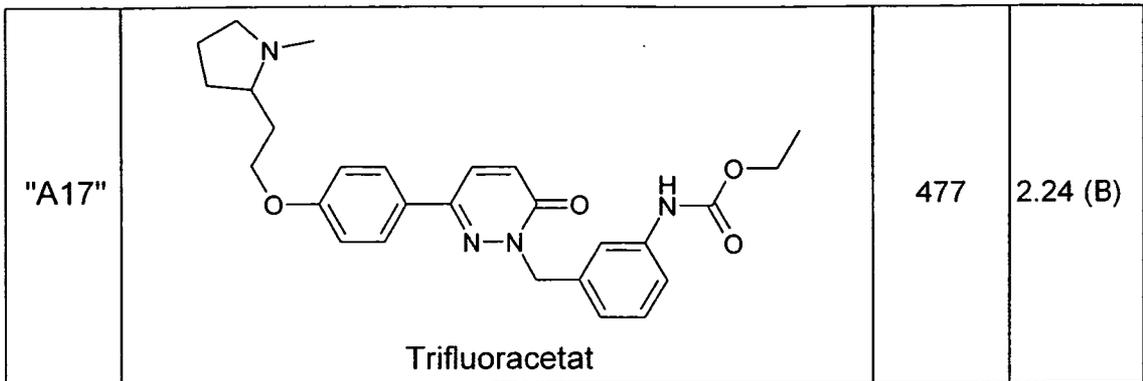
"A6"		509	3.00 (A)
"A7"		452	3.04 (A)
"A8"		437	2.25 (B)
	Trifluoracetat		
"A9"		410	2.74 (B)
"A10"		438	2.76 (B)
"A11"		438	3.11 (B)

5

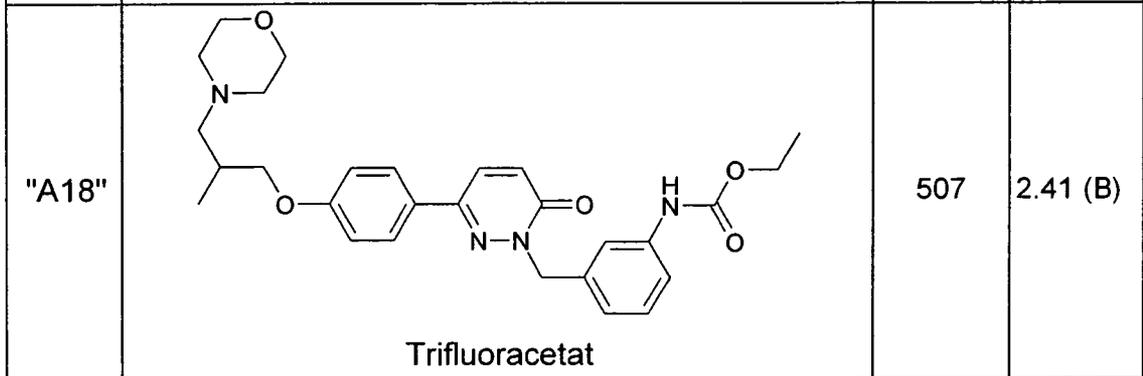
<p>"A12"</p>		<p>536</p>	<p>3.30 (B)</p>
<p>"A13"</p>	 <p>Trifluoracetat</p>	<p>493</p>	<p>2.47 (B)</p>
<p>"A14"</p>		<p>451</p>	<p>2.59 (B9)</p>
<p>"A15"</p>	 <p>Trifluoracetat</p>	<p>477</p>	<p>2.39 (B)</p>
<p>"A16"</p>	 <p>Trifluoracetat</p>	<p>491</p>	<p>2.45 (B)</p>

35

5

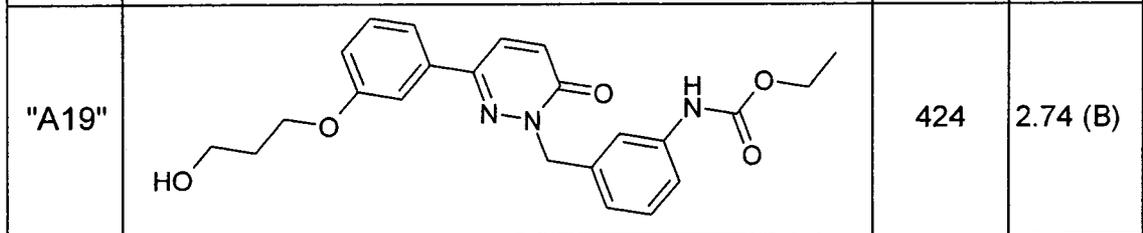


10

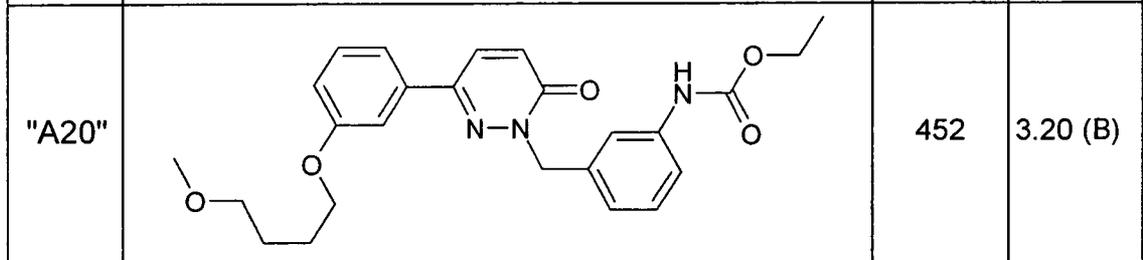


15

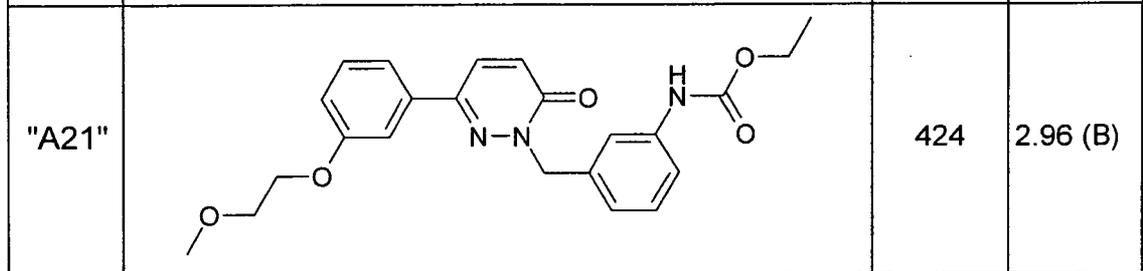
20



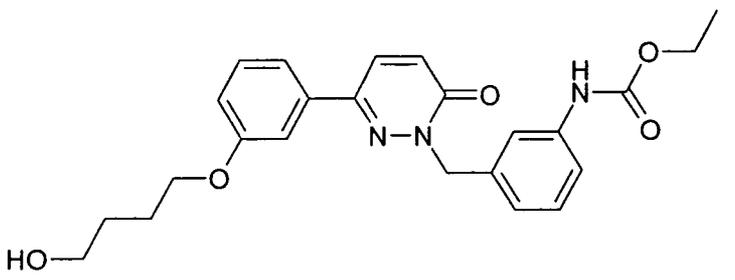
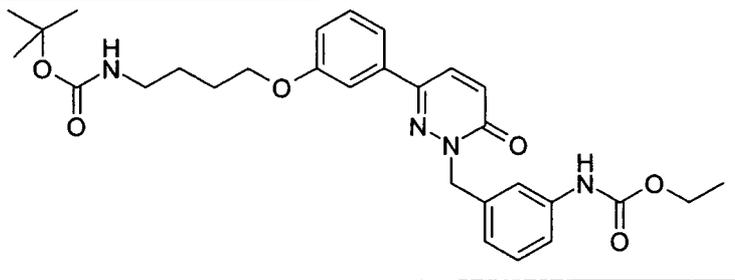
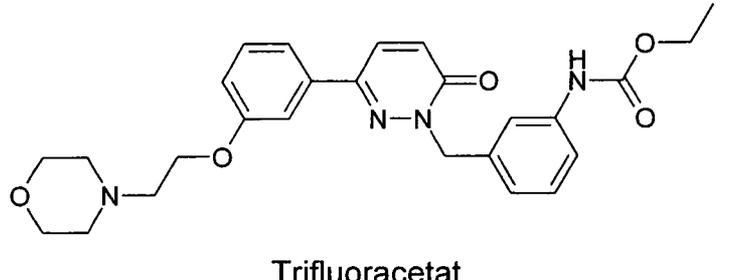
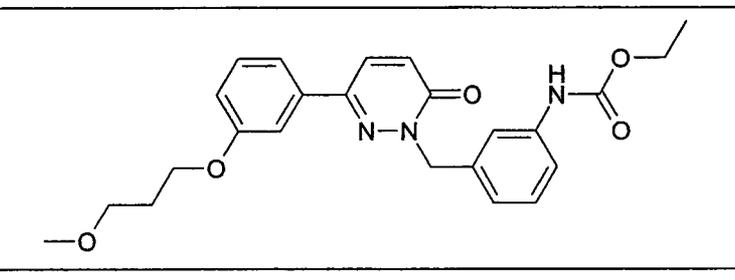
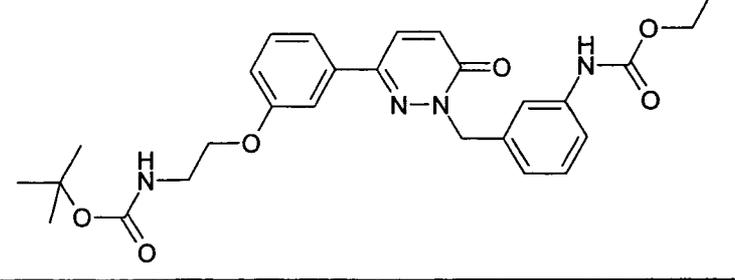
25



30

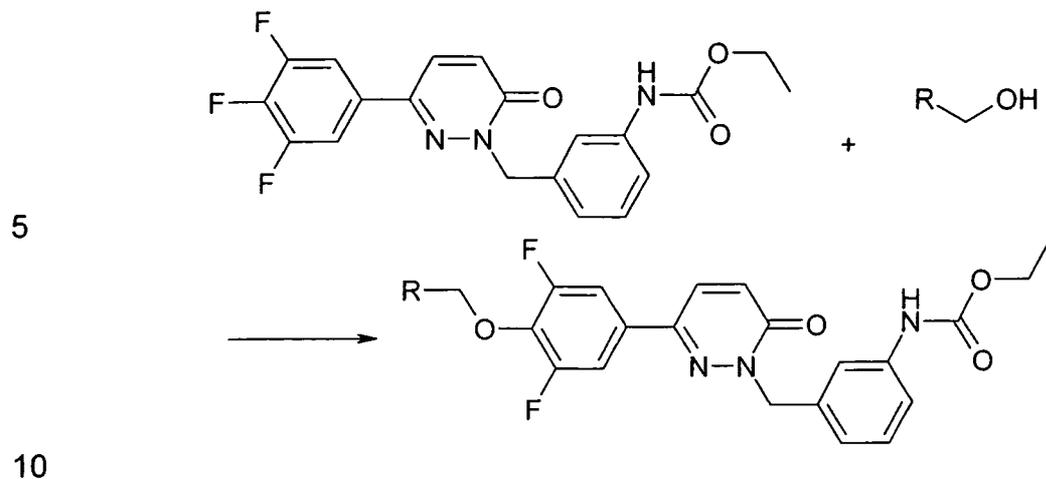


35

5	"A22"		438	2.78 (B)
10	"A23"		479 (M-tBu+H)	3.33 (B)
15	"A24"	 Trifluoracetat	479	2.33 (B)
20	"A25"		438	3.08 (B)
25	"A26"		409 (M-BOC+H)	3.17 (B)
30				

35

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 3:**



2 Äquivalente Alkohol werden in DMF (10 ml pro mmol Alkohol) gelöst, unter Stickstoff mit 3 Äquivalenten NaH in Paraffinöl versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 10 min wird 1 Äquivalent {3-[6-Oxo-3-

15 (3,4,5-trifluor-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-ethylester zugegeben und unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mittels HPLC verfolgt. Nach 3-24 h wird die Reaktion gestoppt.

20

Aufarbeitung:

A: Reaktionen mit basischen Alkoholen:

25 Die Mischung wird mit 1N HCl neutralisiert. Das Gemisch wird zum Rückstand eingengt, der Rückstand in Ethylacetat (100 ml pro mmol Alkohol) suspendiert und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (20 ml pro mmol Alkohol) und gesättigter Natriumhydrogencarbonat / Natriumchloridlösung (1:1, 20 ml pro mmol Alkohol) extrahiert. Die

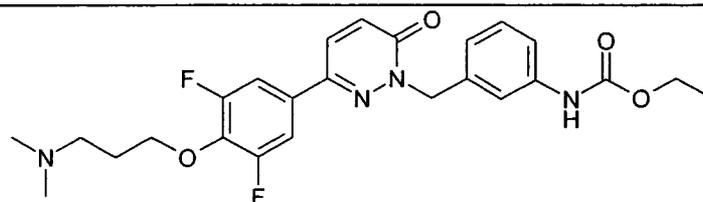
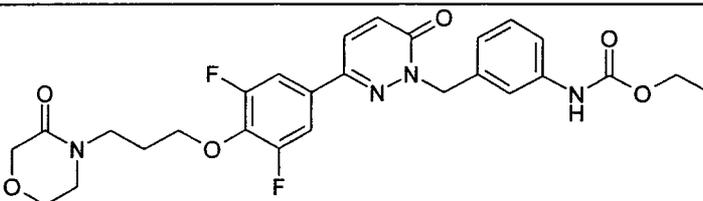
30 organische Phase wird 2 x mit 2 N HCl (30 ml pro mmol Alkohol) extrahiert. Die wässrige Phase wird mit festem Natriumhydrogencarbonat vorsichtig neutralisiert und mit 2 x 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und

35 eingedampft, der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt.

**B: Reaktionen mit neutralen oder sauren Alkoholen:**

Die Reaktionslösung wird auf Eiswasser (50 ml pro mmol Alkohol) gegossen. Die wässrige Phase wird mit 2 x Ethylacetat (50 ml pro mmol Alkohol) extrahiert, die organischen Phasen werden mit halbgesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt.

Entsprechend werden die nachstehenden Verbindungen hergestellt

Nr.	Struktur und/oder Name	ESI	HPLC
"A27"	 <p>Trifluoracetat</p>	487	2.43 (B)
	<sup>1</sup> H-NMR (d <sub>6</sub> -DMSO): δ [ppm] = 9,596 (1H, s), 9,389 (1H, b), 8,105 (1H, d), 7,731 (2H, d), 7,514 (1H, s), 7,356 (1H, d), 7,237 (1H, t), 7,113 (1H, d), 6,976 (1H, d), 5,269 (2H, s), 4,240 (2H, t), 4,099 (2H, q), 3,259 (2H, m), 2,824 (6H, b), 2,102 (2H, m), 1,221 (3H, t).		
"A28"		543	2.85 (B)
	<sup>1</sup> H-NMR (d <sub>6</sub> -DMSO): δ [ppm] = 9,604 (1H, s), 8,110 (1H, d), 7,721 (2H, d), 7,511 (1H, s), 7,389 (1H, d), 7,248 (1H, t), 7,106 (1H, d), 6,993 (1H, d), 5,276 (2H, s), 4,200 (2H, t), 4,110 (2H, q), 4,016 (2H, s), 3,830 (2H, t), 3,492 (2H, t), 3,383 (2H, t), 2,824 (6H, b), 1,962 (2H, m), 1,230 (3H, t).		

5

10

15

20

25

30

35

"A29"		473 (M- BOC+H)	3.26 (B)
"A29a"		473	2.40 (B)
	Trifluoracetat; erhältlich aus "A29" durch BOC-Abspaltung		
"A30"		541	2.26 (B)
	Trifluoracetat		
"A31"		487 (M- Boc+H)	3.46 (B)
"A32"		445 (M- Boc+H)	3.22 (B)
"A33"		473	2.33 (B)
	Trifluoracetat		
"A34"		460	3.02 (B)

5

10

15

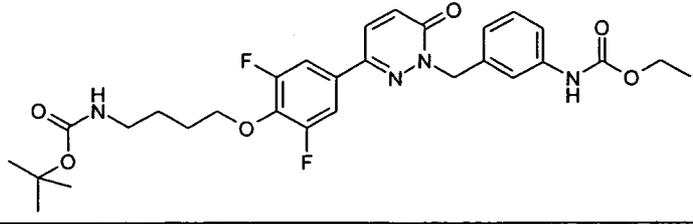
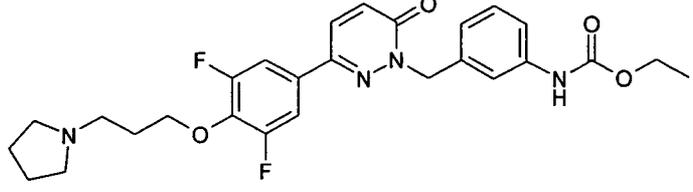
20

25

30

"A35"		474	2.86 (B)
"A36"		459 (M- Boc+H)	3.27 (B)
"A37"		474	3.15 (B)
"A38"		460	2.76 (B)
"A39"		599	3.69 (B)
"A40"		530	2.16 (B)
	Trifluoracetat		
"A41"		501	2.50 (B)
	Trifluoracetat		

35

5	"A42"		473 (M- Boc+H)	3.44 (B)
10	"A43"	 Trifluoracetat	513	2.52 (B)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AAV 4):

15

Abspaltung einer tert.-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe von einer Aminogruppe

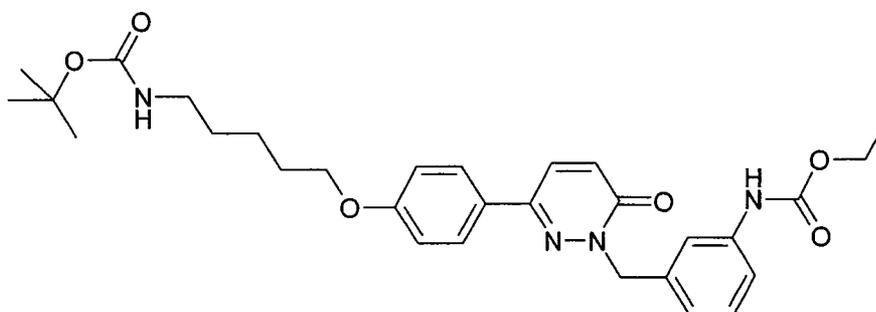
20

Die BOC-geschützte Verbindung wird in Dichlormethan gelöst und mit 10 – 20 Äquivalenten Trifluoressigsäure versetzt. Die Reaktion wird 1 - 20 h bei Raumtemperatur gerührt (Reaktionskontrolle mittels HPLC). Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird – falls erforderlich – mittels präparativer HPLC

25

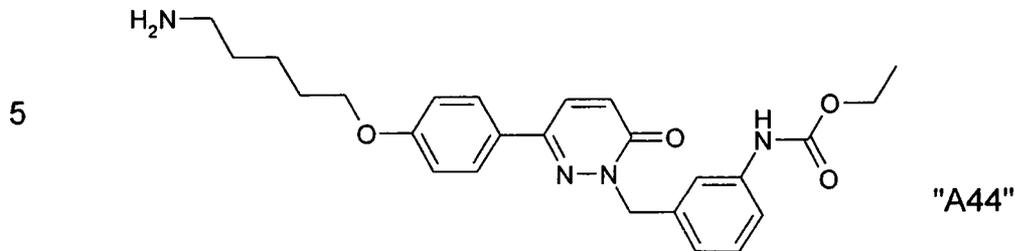
So erhält man ausgehend von

30



35

die nachstehende Verbindung "A44"



10 Trifluoracetat; ESI 451; HPLC 2.48 min. (Methode A).

10

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 9,595 (1H, s), 8,036 (1H, d), 7,839 (2H, d),  
 7,692 (3H, b), 7,475 (1H, s), 7,385 (1H, d), 7,242 (1H, t), 7,067 (1H, d),  
 7,034 (2H, d), 6,972 (1H, d), 5,262 (2H, s), 4,106 (2H, q), 4,038 (2H, t),  
 15 2,826 (2H, m), 1,763 (2H, m), 1,615 (2H, m), 1,484 (2H, m), 1,229 (3H, t).

Entsprechend werden die nachstehenden Verbindungen hergestellt

20

Nr.	Struktur und/oder Name	ESI	HPLC
"A45"	<p>Trifluoracetat</p>	445	2.26 (B)
	<sup>1</sup> H-NMR (d <sub>6</sub> -DMSO): δ [ppm] = 9,606 (1H, s), 8,119 (1H, d), 8,080 (3H, b), 7,765 (2H, d), 7,546 (1H, s), 7,373 (1H, d), 7,246 (1H, t), 7,129 (1H, d), 6,990 (1H, d), 6,972 (1H, d), 5,283 (2H, s), 4,353 (1H, t), 4,112 (2H, q), 30 3,248 (2H, t), 1,234 (3H, t).		
"A46"	<p>Trifluoracetat</p>	528	2.22 (B)

35

5

10

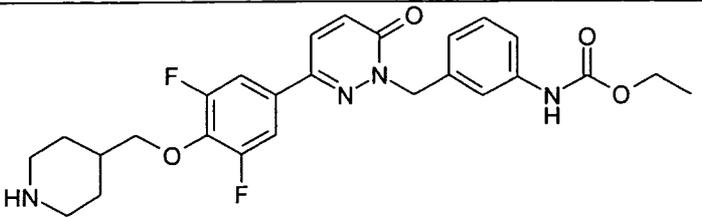
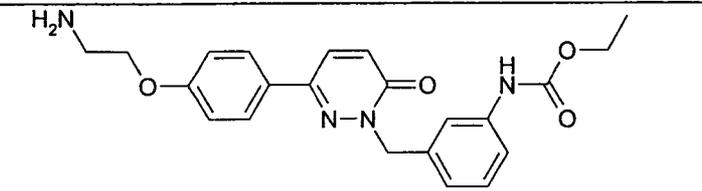
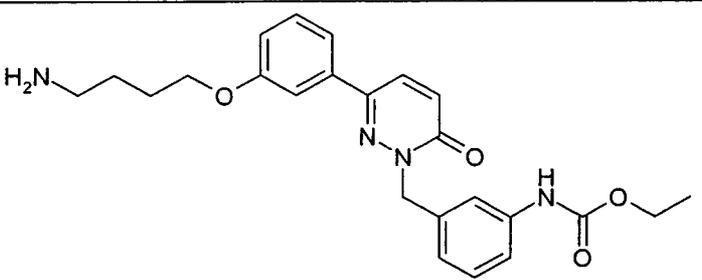
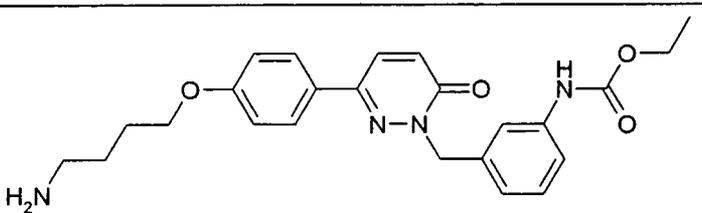
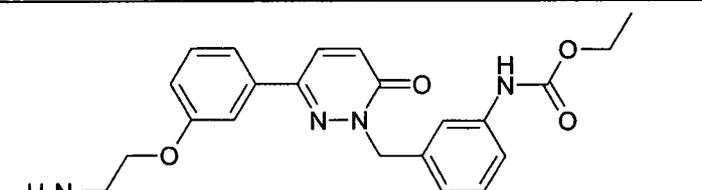
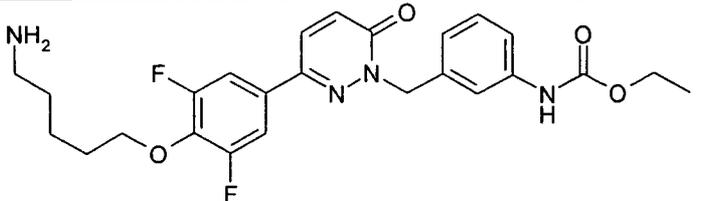
15

20

25

30

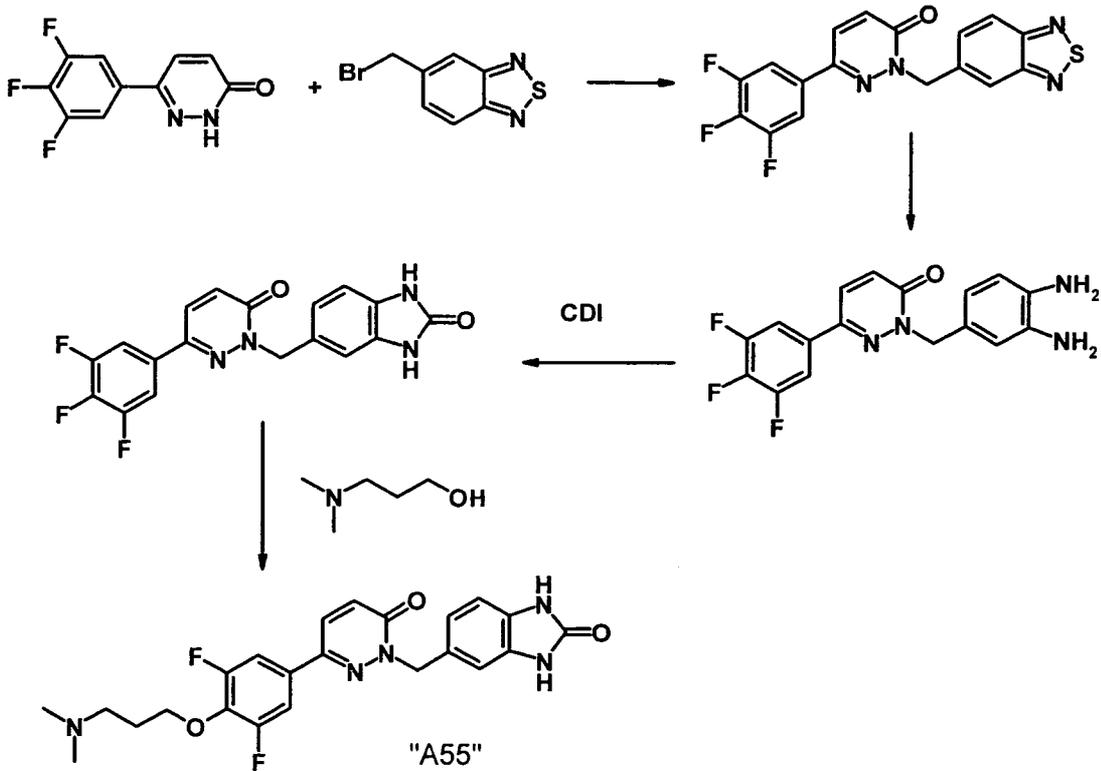
35

"A47"	 <p style="text-align: center;">Trifluoracetat</p>	499	2.47 (B)
"A48"	 <p style="text-align: center;">Trifluoracetat</p>	409	2.21 (B)
"A49"	 <p style="text-align: center;">Trifluoracetat</p>	437	2.40 (B)
"A50"	 <p style="text-align: center;">Trifluoracetat</p>	437	2.35 (B)
"A51"	 <p style="text-align: center;">Trifluoracetat</p>	409	2.24 (B)
"A52"	 <p style="text-align: center;">Trifluoracetat</p>	487	2.52 (B)

5	<p>"A53"</p> <p>Trifluoracetat</p>	459	2.35 (B)
10	<p>"A54"</p> <p>Trifluoracetat</p>	473	2.47 (B)

Herstellung von 5-{3-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-3,5-difluor-phenyl]-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl}-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on ("A55")

15



35

Stufe 1: 2-Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl-6-(3,4,5-trifluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on

3.0 g (13.3 mmol) 6-(3,4,5-Trifluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on und 4.8 g (14.4 mmol) Cäsiumcarbonat werden in 250 ml DMF suspendiert, mit 3.0 g (13.3 mmol) 5-(Brommethyl)2,1,3-benzothiadiazol versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 15 h wird das Reaktionsgemisch mit 110 ml Wasser versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 4.1 g (hellbrauner Rückstand); ESI 375; Rt = 3.32 min (Methode B).

Stufe 2: 2-(3,4-Diamino-benzyl)-6-(3,4,5-trifluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on:

3.5 g (9.4 mmol) 2-Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl-6-(3,4,5-trifluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on werden in 35 ml THF gelöst und mit 2 g Raney-Ni (70%, wasserfeucht) unter Wasserstoffatmosphäre in bei 30 °C unter 2 bar Druck im Autoklaven hydriert. Nach 17 h werden nochmals 3 g Raney-Ni (70%, wasserfeucht) zugegeben und weitere 16 h bei 35 °C unter 2 bar Druck hydriert. Der Katalysator wird abgetrennt, nachgewaschen und das Filtrat zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 3.1 g, gelber Feststoff; ESI 341; Rt = 2.37 min (Methode B).

Stufe 3: 5-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on:

1 g (2.89 mmol) 2-(3,4-Diamino-benzyl)-6-(3,4,5-trifluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on werden in 10 ml THF gelöst, mit 702 mg (4.33 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 15 h wird der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit THF gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.04 g, blassgelber Feststoff; ESI 373; Rt = 2.65 min (Methode B).

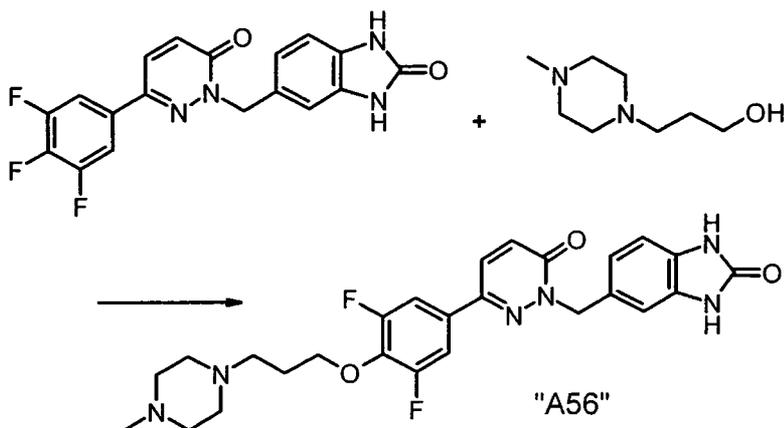
Stufe 4: 5-{3-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-3,5-difluor-phenyl]-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl}-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on:

5 126 µl (1.08 mmol) 3-(Dimethylamino)-1-propanol werden in 20 ml DMF gelöst, unter Stickstoff mit 64.5 mg (1.61 mmol) NaH in Paraffinöl (60%) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 10 min werden 200 mg (0.54 mmol) 5-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on zugegeben und unter Stickstoff-  
10 atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mittels HPLC verfolgt. Nach 3 h wird die Reaktion gestoppt. Die Mischung wird mit 1N HCl neutralisiert. Das Gemisch wird zum Rückstand eingeeengt, der Rückstand in 100 ml Ethylacetat, 20 ml gesättigter Natrium-  
15 hydrogencarbonatlösung und 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung suspendiert. Der unlösliche Niederschlag wird abgesaugt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt.  
Ausbeute: 22 mg "A55", Trifluoracetat, als weißer Feststoff; ESI 456; Rt. = 2.08 min (Methode B).

20

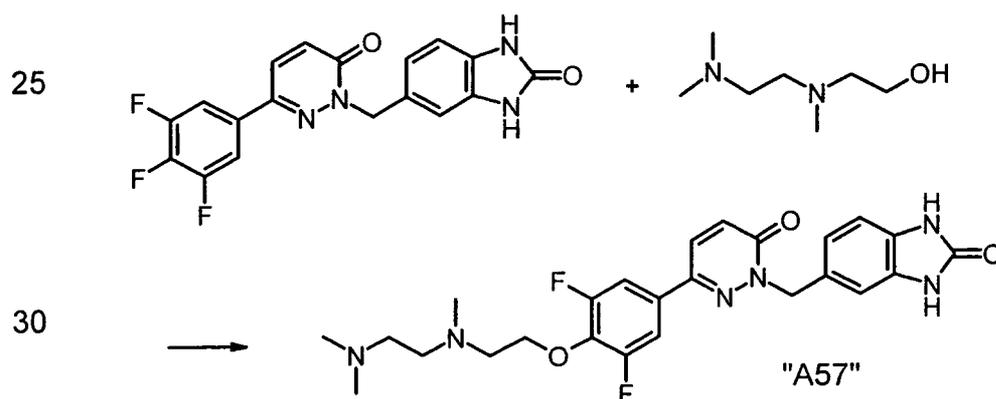
Herstellung von 5-(3-{3,5-Difluor-4-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-phenyl}-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on ("A56")

25



170 mg (1.08 mmol) 3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propan-1-ol werden in 20 ml DMF gelöst, unter Stickstoff mit 64.5 mg (1.61 mmol) NaH in Paraffinöl (60%) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 10 min werden 200 mg (0.54 mmol) 5-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on zugegeben und unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mittels HPLC verfolgt. Nach 3 h wird die Reaktion gestoppt. Die Mischung wird mit 1N HCl neutralisiert. Das Gemisch wird zum Rückstand eingeeengt, der Rückstand in 100 ml Ethylacetat und 30 ml Wasser gelöst, die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und anschließend extrahiert. Dabei fällt ein Niederschlag aus, der abgetrennt wird. Der Rückstand wird mit Methanol verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 41 mg "A56" als weißer Feststoff; ESI 511; Rt. = 1.97 min (Methode B).

Herstellung von 5-[3-(4-{2-[(2-Dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-ethoxy}-3,5-difluoro-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on ("A57")



178 µl (1.08 mmol) 2-[(2-Dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-ethanol werden in 20 ml DMF gelöst, unter Stickstoff mit 64.5 mg (1.61 mmol) NaH in Paraffinöl (60%) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach

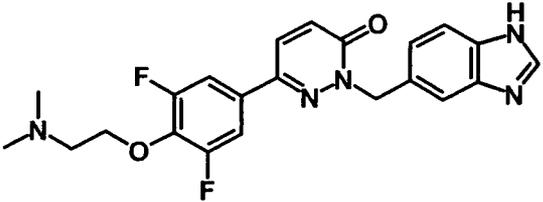
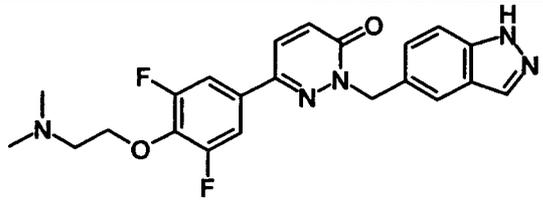
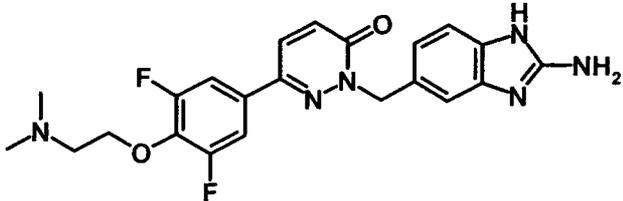
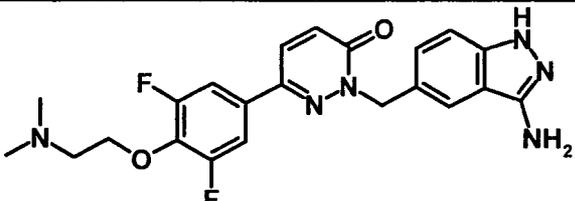
10 min werden 200 mg (0.54 mmol) 5-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-  
6H-pyridazin-1-ylmethyl]-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on zugegeben und  
unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion  
wird mittels HPLC verfolgt. Nach 2 h wird mit 1N HCl neutralisiert und  
das Gemisch zum Rückstand eingengt. Der Rückstand wird mittels  
präparativer HPLC aufgereinigt.

Ausbeute: 42 mg "A57" Trifluoacetat als weißer Feststoff; ESI 499; Rt.  
= 1.86 min (Methode B).

10

Analog der vorstehenden Beispiele werden die nachstehenden  
Verbindungen hergestellt

15

Nr.	Struktur und/oder Name	ESI	HPLC
"A58"	 Trifluoacetat		
"A59"	 Trifluoacetat		
"A60"	 Trifluoacetat		
"A61"			

35

5

		Trifluoracetat		
"A62"				
		Trifluoracetat		
"A63"				
		Trifluoracetat		
"A64"				
		Trifluoracetat		
"A65"				
		Trifluoracetat		

25

Pharmakologische Daten

30 Met-Kinase-Inhibierung (Enzym Assay)

Tabelle 1

35

Verbindung Nr.	IC <sub>50</sub>
"A1"	A
"A2"	A

	"A3"	A
	"A4"	A
	"A5"	A
5	"A6"	A
	"A7"	A
	"A8"	A
	"A9"	A
10	"A10"	A
	"A11"	A
	"A12"	A
	"A13"	A
	"A14"	A
15	"A15"	A
	"A16"	A
	"A17"	A
	"A18"	A
20	"A19"	A
	"A20"	A
	"A21"	A
	"A22"	A
	"A23"	A
25	"A24"	A
	"A25"	A
	"A26"	A
	"A27"	A
30	"A28"	A
	"A29a"	A
	"A31"	A
	"A33"	A
35	"A34"	A

	"A35"	A
	"A37"	A
	"A38"	A
5	"A43"	A
	"A44"	A
	"A45"	A
	"A48"	A
10	"A49"	A
	"A50"	A
	"A52"	A
	"A53"	A
	"A55"	A
15	"A56"	A

20

IC<sub>50</sub>: 10 nM - 1 μM = A  
 1 μM - 10 μM = B  
 > 10 mM = C

25

30

35

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**

20

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

**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.

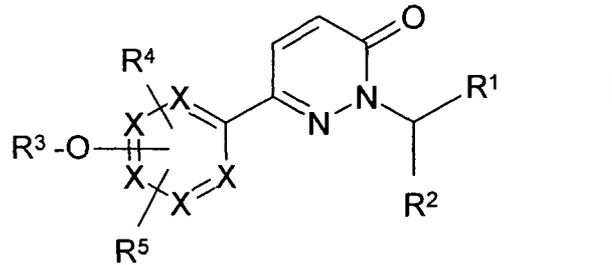
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

R<sup>1</sup> Ar<sup>1</sup> oder Het<sup>1</sup>,

R<sup>2</sup> H oder A,

R<sup>3</sup> -Alk-Y oder Het<sup>3</sup>,

15

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

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

20

und/oder worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S, SO, SO<sub>2</sub>, C≡C und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,

oder

25

cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

Alk unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen,

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

30

und/oder worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S, SO, SO<sub>2</sub>, C≡C und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,

oder cyclisches Alkylen mit 3-7 C-Atomen,

35

Ar<sup>1</sup> ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>2</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup>, CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>COA, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A,

- $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ ,  $\text{CO-Het}^2$ ,  $\text{Het}^2$ ,  $\text{O}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  
 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Het}^2$ ,  $\text{NR}^2\text{COOA}$ ,  $\text{NR}^2\text{COO}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  
 $\text{NR}^2\text{COO}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_p\text{Het}^2$ ,  $\text{OCONR}^2[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  
 $\text{OCON}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{OCONR}^2[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Het}^2$ ,  $\text{CHO}$  und/oder  $\text{COA}$   
 5 substituirtes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,  
 $\text{Het}^1$ ,  $\text{Het}^3$  jeweils unabhängig voneinander einen ein-, zwei- oder  
 dreikernigen gesättigten, ungesättigten oder  
 10 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder  
 S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder  
 dreifach durch Hal, A,  $\text{OR}^2$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  
 $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)\text{Het}^2$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)\text{CO-R}^2$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)\text{CO-}$   
 $\text{Het}^2$ ,  $\text{SR}^2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{COOR}^2$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  
 15  $(\text{CH}_2)_p\text{CONR}^2\text{Het}^2$ ,  $\text{O}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{O}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Het}^2$ ,  
 $\text{NHCOOA}$ ,  $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  
 $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Het}^2$ ,  $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  
 $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Het}^2$ ,  $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ ,  
 $\text{CO-Het}^2$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{COA}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{NH}$ ,  $=\text{NA}$ , Oxy ( $-\text{O}^-$ ) und/oder  
 20  $=\text{O}$  (Carbonylsauerstoff) substituirt sein kann,  
 $\text{Het}^2$  einen einkernigen gesättigten oder aromatischen  
 Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein-  
 oder zweifach durch A, OA, OH, Hal und/oder  $=\text{O}$   
 25 (Carbonylsauerstoff) substituirt sein kann,  
 $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  jeweils unabhängig voneinander Hal,  $\text{OR}^2$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{CN}$ ,  
 $\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{COOR}^2$ ,  $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{NR}^2\text{COA}$ ,  $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ ,  
 $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$  oder  $\text{COA}$ ,  
 30 X CH oder N,  
 Y  $\text{Het}^2$ ,  $\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{NR}^2[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Het}^2$ ,  $\text{NR}^2[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  
 $\text{NR}^2[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Het}^2\text{A}$ , OH,  $\text{OR}^2$ ,  $\text{O}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Het}^2$ ,  
 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Het}^2\text{NA}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NAHet}^2$  oder  
 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Het}^2)_2$ ,  
 35 worin eine NH-Gruppe durch N-COOA oder N-COA  
 ersetzt sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 0, 1 oder 2,

n 1, 2, 3 oder 4,

p 0, 1, 2, 3 oder 4

5

bedeuten,

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

10

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen,  
worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt

15

sein können,

bedeutet,

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

20

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

Alk unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen mit 1-8 C-  
Atomen,

25

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

sein können,

bedeutet,

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

30

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

Ar<sup>1</sup> einfach durch NR<sup>2</sup>COOA oder OCON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> substituiertes  
Phenyl

35

bedeutet,

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

- 5  
10
5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin Het<sup>1</sup> einen ein- oder zweikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A, NH<sub>2</sub>, OR<sup>2</sup> und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

bedeutet,

- 15
- sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 20
6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin Het<sup>1</sup> unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, NH<sub>2</sub>, OR<sup>2</sup> und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes 1,3-Dihydro-benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Chinolinylyl, Dihydroindolyl oder Indolyl

bedeutet,

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

- 30
7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin Het<sup>3</sup> einen ein- oder zweikernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 3 N- und/oder O- Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

- 35
- bedeutet,

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

- 5 8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin  
Het<sup>3</sup> Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl oder Morpholinyl,  
die ein- oder zweifach durch A und/oder =O  
(Carbonylsauerstoff) substituiert sein können,

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

- 15 9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin  
bedeutet,  
Het<sup>2</sup> einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N  
und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A  
20 und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

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

10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin  
30 Het<sup>2</sup> Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl oder Morpholinyl,  
die ein- oder zweifach durch A und/oder =O  
(Carbonylsauerstoff) substituiert sein können,

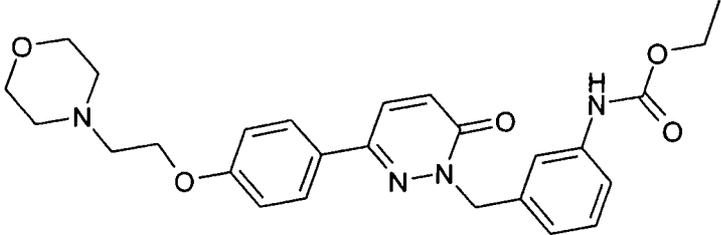
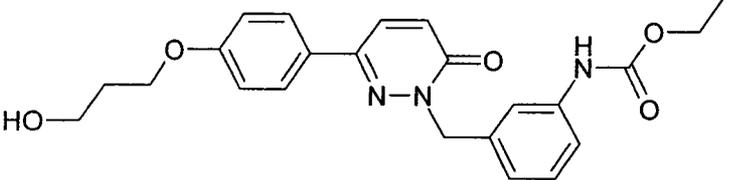
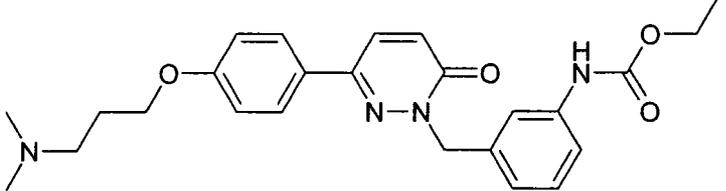
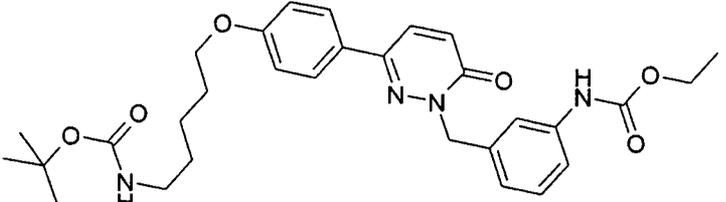
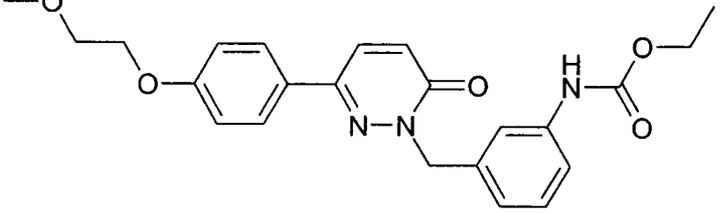
bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,  
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
35 allen Verhältnissen.

11. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-10, worin  
R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder Hal  
bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,  
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
allen Verhältnissen.
12. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-11, worin  
X CH bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,  
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
allen Verhältnissen.
13. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-12, worin  
Y Het<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> oder C(=O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,  
worin eine NH-Gruppe durch N-COOA oder N-COA  
ersetzt sein kann,  
bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,  
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
allen Verhältnissen.
14. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-13, worin  
R<sup>1</sup> Ar<sup>1</sup> oder Het<sup>1</sup>,  
R<sup>2</sup> H oder A,  
R<sup>3</sup> Alk-Y oder Het<sup>3</sup>,  
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen,  
worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt  
sein können,  
Alk unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-8 C-  
Atomen,

- worin 1-7 H-Atome durch F, Cl und/oder Br ersetzt sein können,
- 5 Ar<sup>1</sup> einfach durch NR<sup>2</sup>COOA oder OCON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> substituiertes Phenyl,
- Het<sup>1</sup> einen ein- oder zweikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A, NH<sub>2</sub>, OR<sup>2</sup> und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
- 10 Het<sup>3</sup> einen ein- oder zweikernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 3 N- und/oder O- Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
- 15 Het<sup>2</sup> einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
- 20 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder Hal,  
 X CH,  
 Y Het<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> oder C(=O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,  
 worin eine NH-Gruppe durch N-COOA oder N-COA ersetzt sein kann,
- 25 n 1, 2, 3 oder 4,  
 bedeuten,  
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
 30 allen Verhältnissen.
15. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-14, worin bedeuten,
- 35 R<sup>1</sup> Ar<sup>1</sup> oder Het<sup>1</sup>,  
 R<sup>2</sup> H oder A,  
 R<sup>3</sup> Alk-Y oder Het<sup>3</sup>,

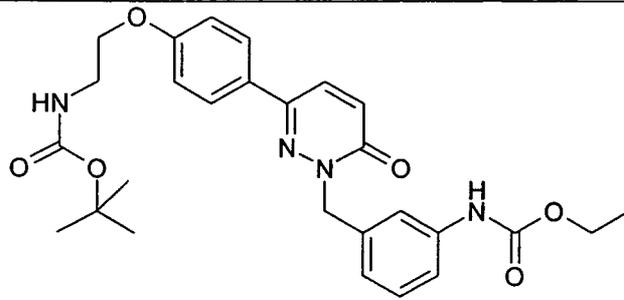
- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen,  
worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt  
sein können,
- 5 Alk unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen mit 1-8 C-  
Atomen,  
worin 1-7 H-Atome durch F, Cl und/oder Br ersetzt  
sein können,
- 10 Ar<sup>1</sup> einfach durch NR<sup>2</sup>COOA oder OCON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>  
substituiertes Phenyl,
- Het<sup>1</sup> unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, NH<sub>2</sub>,  
OR<sup>2</sup> und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes  
1,3-Dihydro-benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Indazolyl,  
15 Benzimidazolyl, Chinolinyll, Dihydroindolyl oder Indolyl,
- Het<sup>3</sup> Piperidinyll, Pyrrolidinyll, Piperazinyll oder Morpholinyll,  
die ein- oder zweifach durch A und/oder =O  
(Carbonylsauerstoff) substituiert sein können,
- 20 Het<sup>2</sup> Piperidinyll, Pyrrolidinyll, Piperazinyll oder Morpholinyll,  
die ein- oder zweifach durch A und/oder =O  
(Carbonylsauerstoff) substituiert sein können,
- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder Hal,  
X CH,
- 25 Y Het<sup>2</sup>, Y(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>[C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> oder C(=O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,  
worin eine NH-Gruppe durch N-COOA oder N-COA  
ersetzt sein kann,
- n 1, 2, 3 oder 4,
- 30 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,  
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
allen Verhältnissen.

35 16. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe

Nr.	Struktur und/oder Name
5	 <p data-bbox="555 584 1409 674">(3-{3-[4-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl}-phenyl)-carbaminsäure-ethylester</p>
10	 <p data-bbox="584 904 1377 994">(3-{3-[4-(3-Hydroxy-propoxy)-phenyl]-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl}-phenyl)-carbaminsäure-ethylester</p>
15	 <p data-bbox="539 1240 1425 1330">(3-{3-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-phenyl]-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl}-phenyl)-carbaminsäure-ethylester</p>
20	 <p data-bbox="531 1576 1433 1666">(3-{3-[4-(5-<i>tert.</i>-Butoxycarbonylamino-pentyloxy)-phenyl]-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl}-phenyl)-carbaminsäure-ethylester</p>
25	 <p data-bbox="587 1912 1369 2002">(3-{3-[4-(2-Methoxy-ethoxy)-phenyl]-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl}-phenyl)-carbaminsäure-ethylester</p>
30	
35	

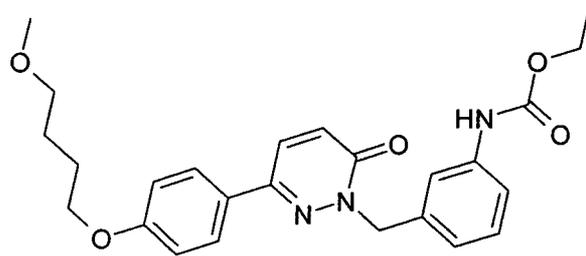
5

"A6"



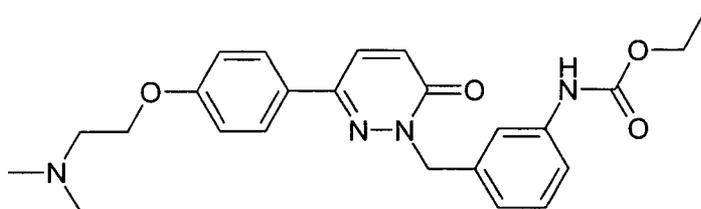
10

"A7"



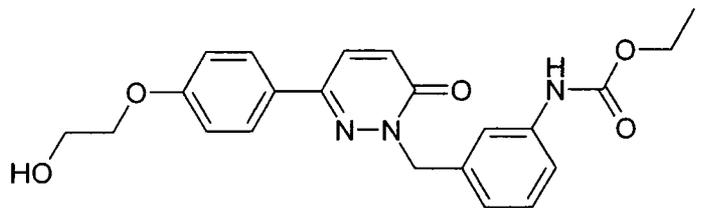
15

"A8"



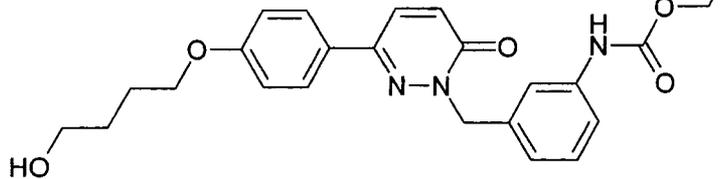
20

"A9"



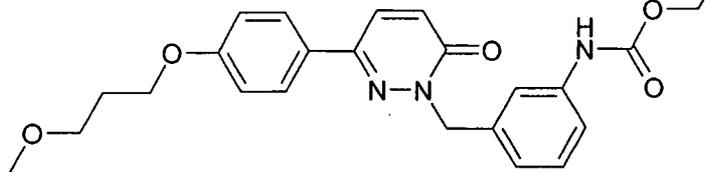
25

"A10"



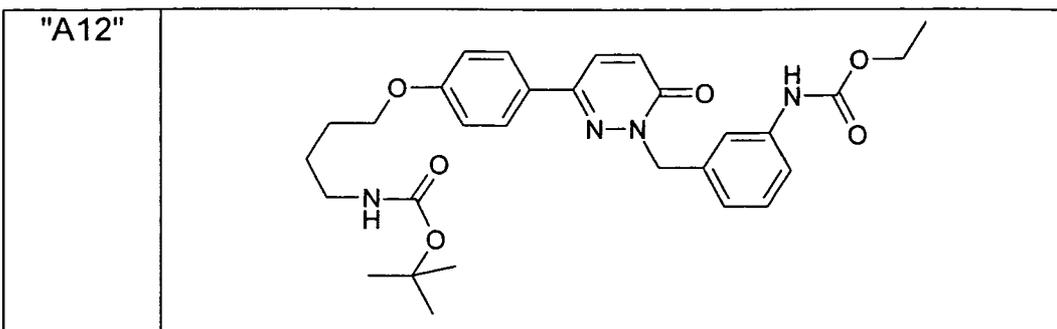
30

"A11"

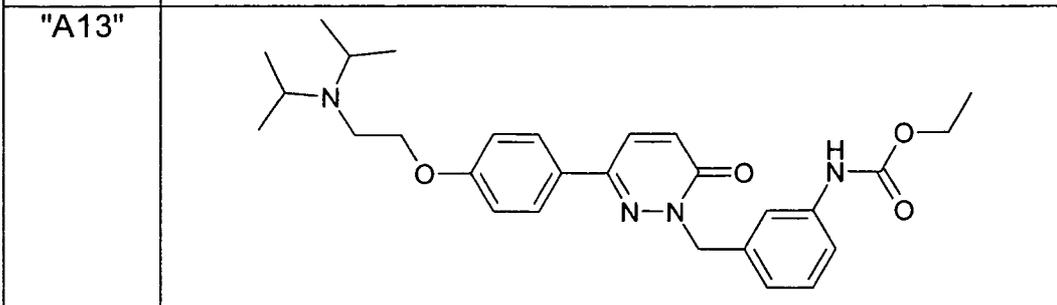


35

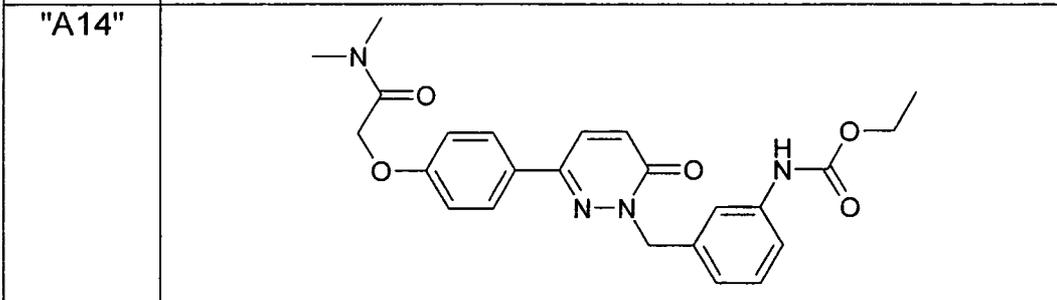
5



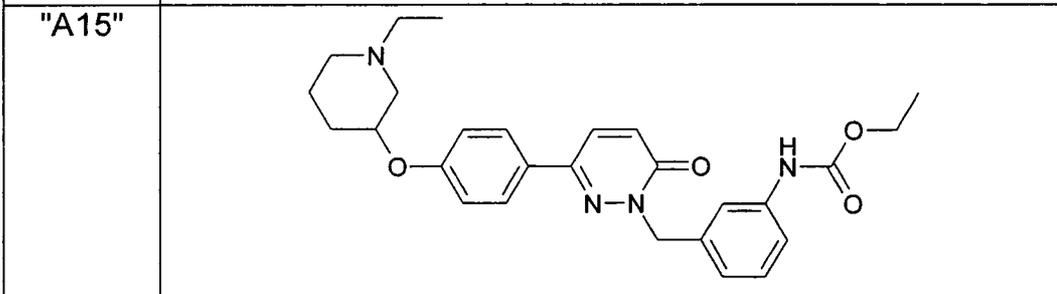
10



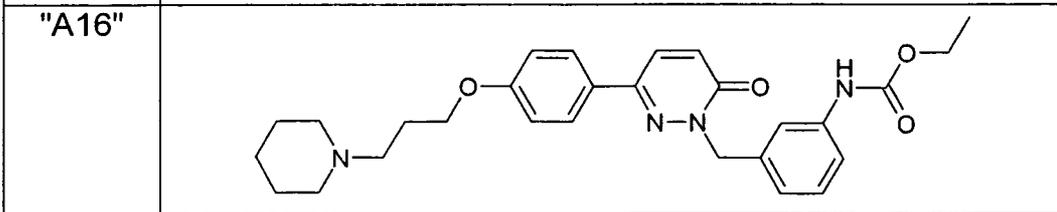
15



20

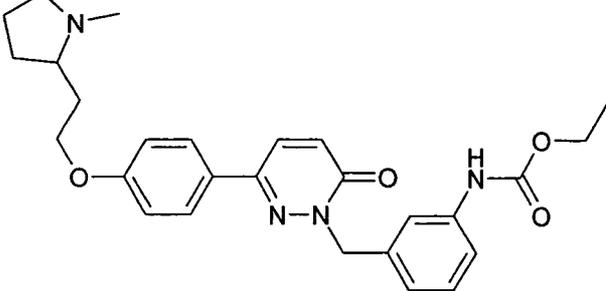
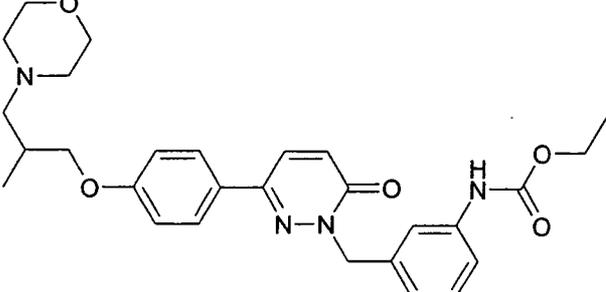
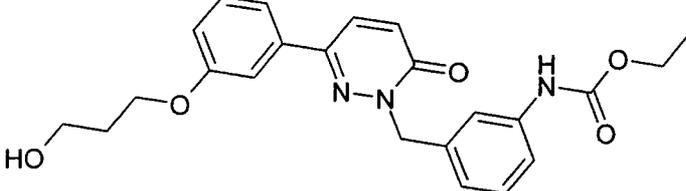
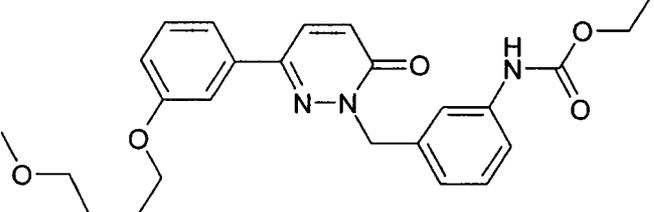
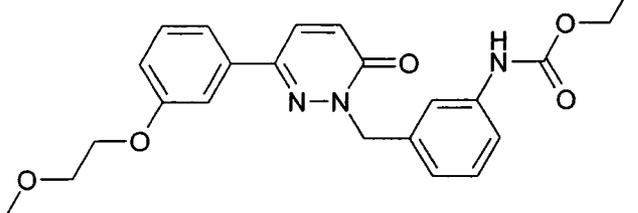
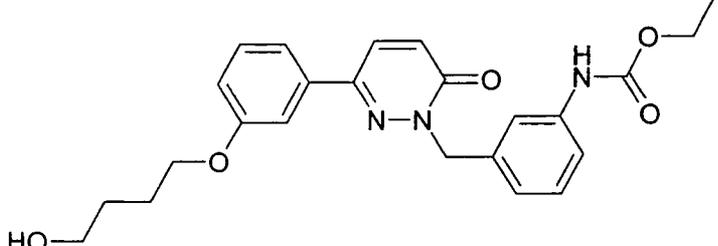


25



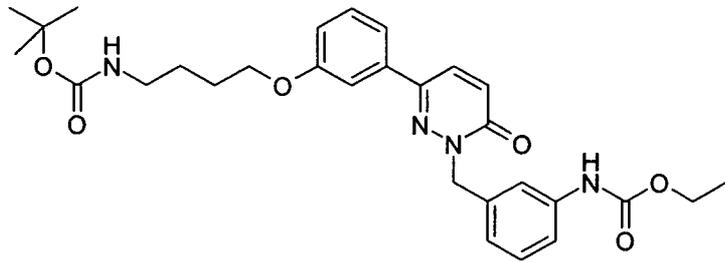
30

35

5 "A17"	
10 "A18"	
15 "A19"	
20 "A20"	
25 "A21"	
30 "A22"	

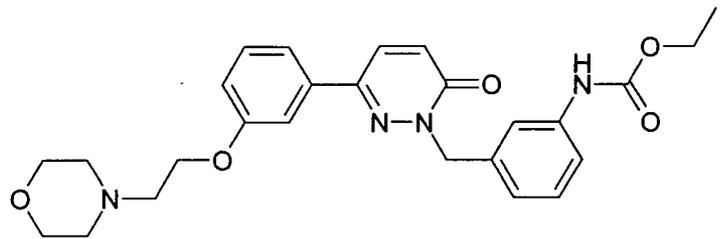
5

"A23"



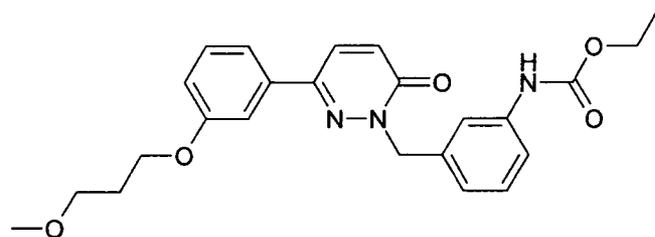
10

"A24"



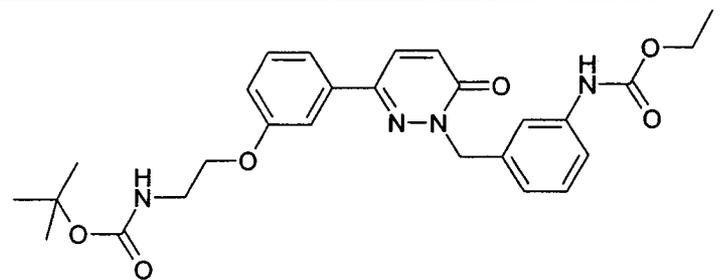
15

"A25"



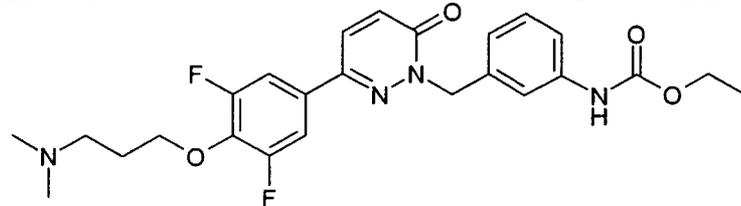
20

"A26"



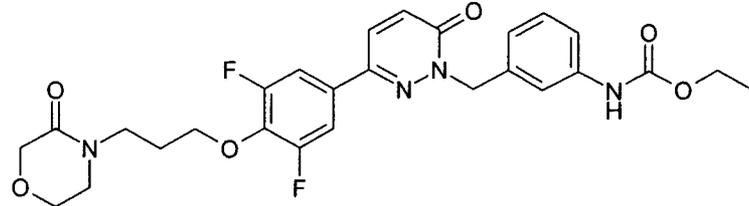
25

"A27"



30

"A28"



35

5

10

15

20

25

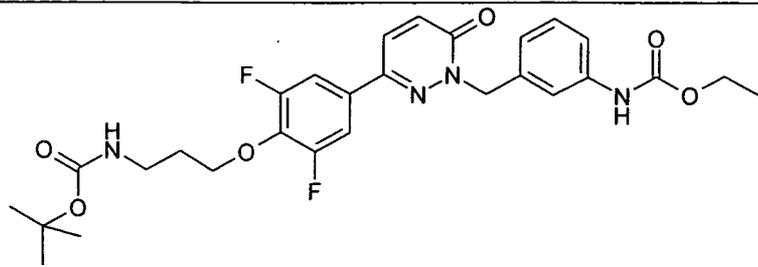
30

35

"A29"	
"A29a"	
"A30"	
"A31"	
"A32"	
"A33"	
"A34"	
"A35"	

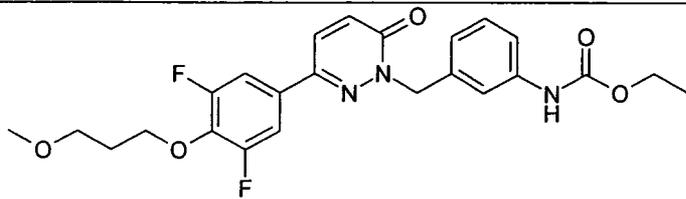
5

"A36"



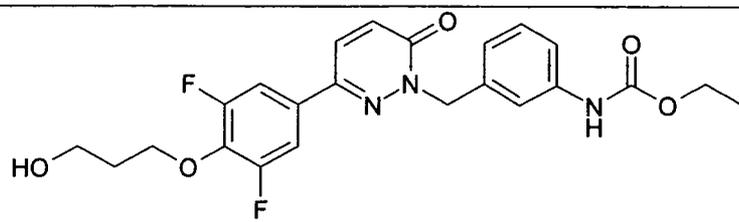
10

"A37"



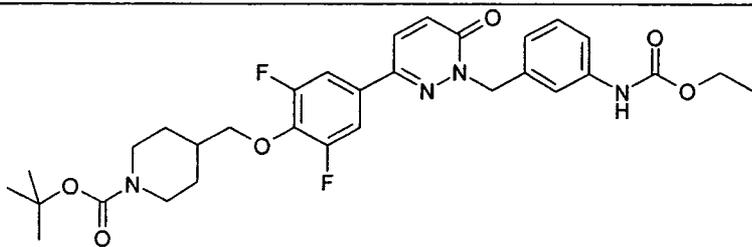
15

"A38"



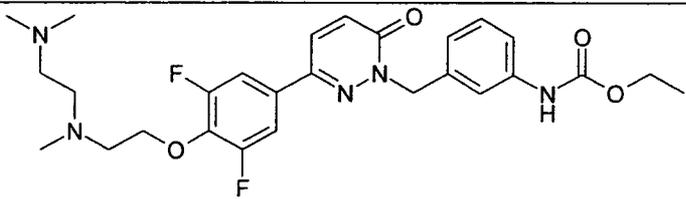
20

"A39"



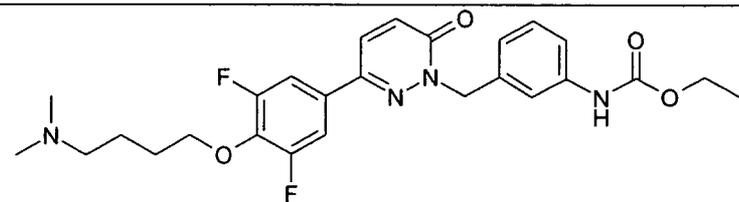
25

"A40"



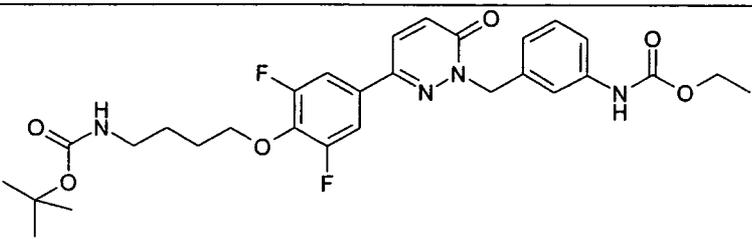
30

"A41"



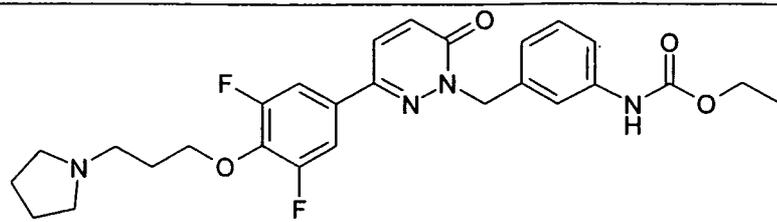
35

"A42"



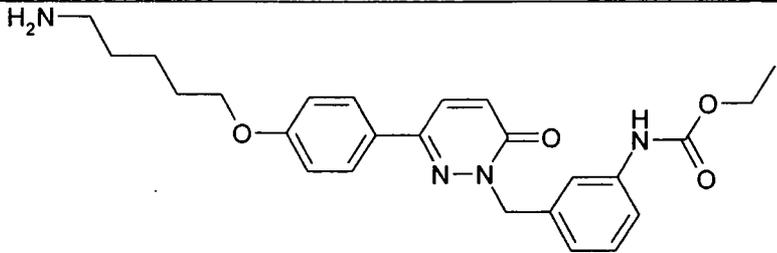
5

"A43"



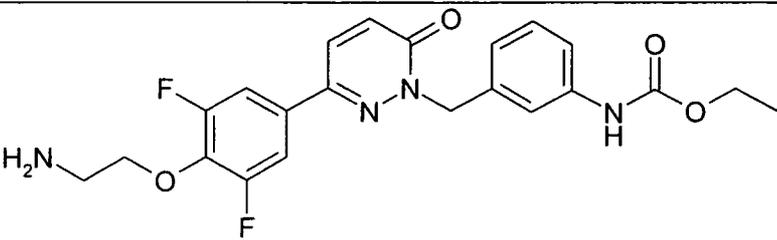
10

"A44"



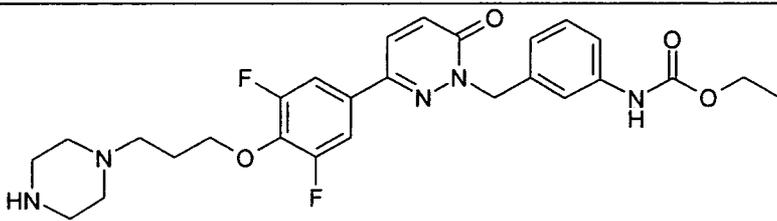
15

"A45"



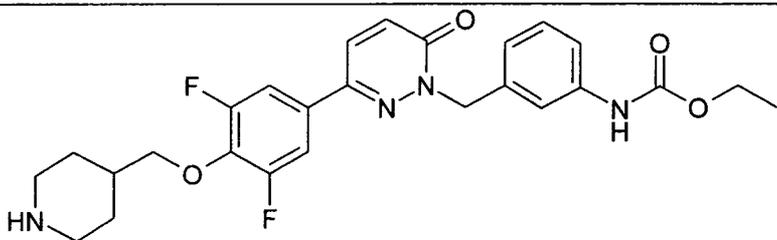
20

"A46"



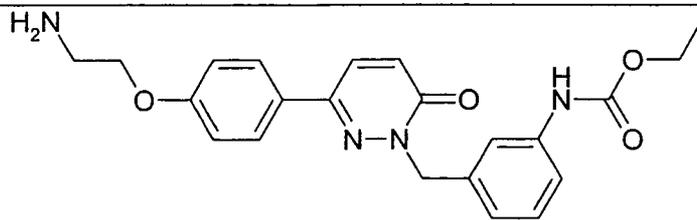
25

"A47"



30

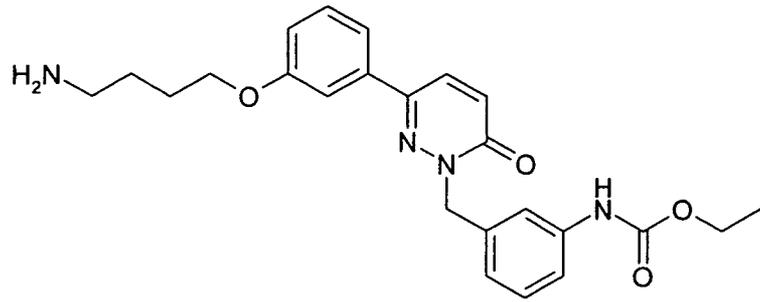
"A48"



35

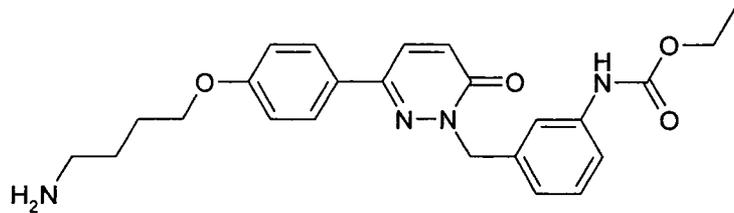
5

"A49"



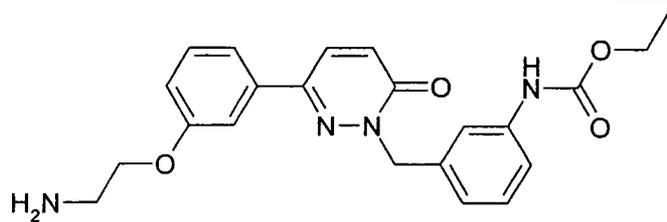
10

"A50"



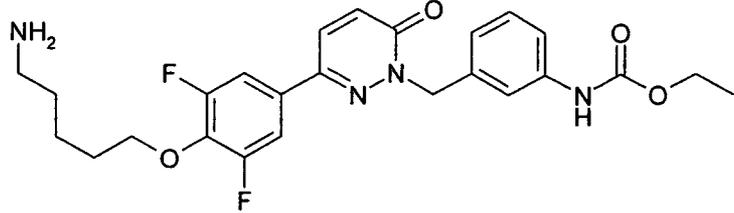
15

"A51"



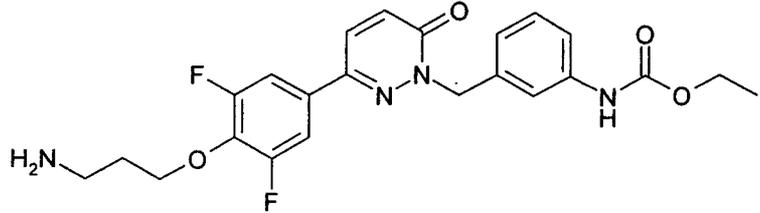
20

"A52"



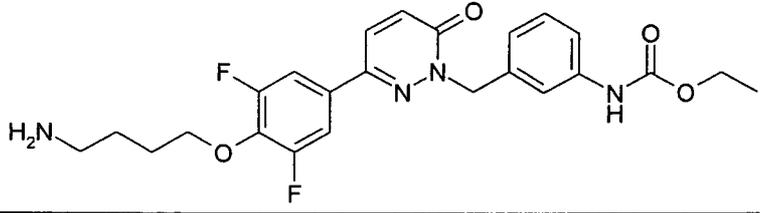
25

"A53"



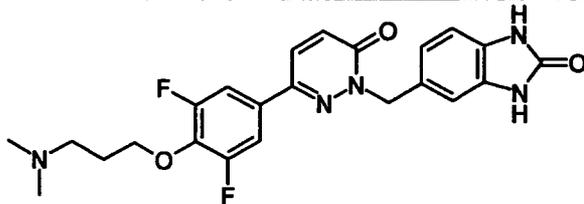
30

"A54"



35

"A55"



5

10

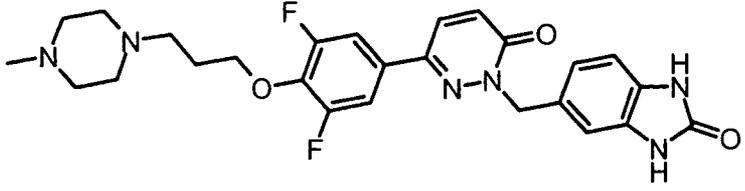
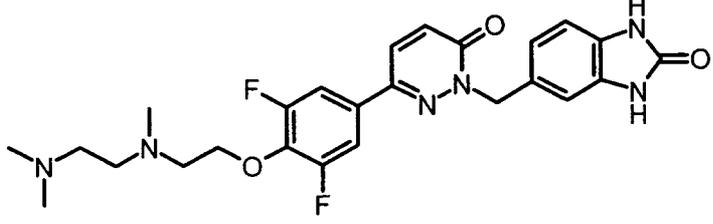
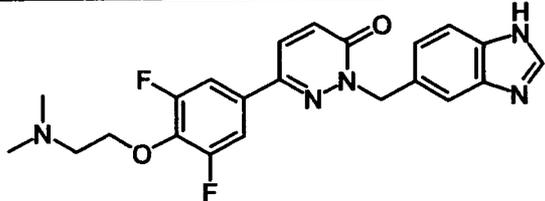
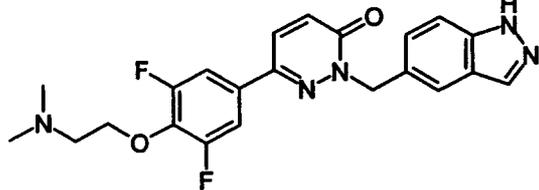
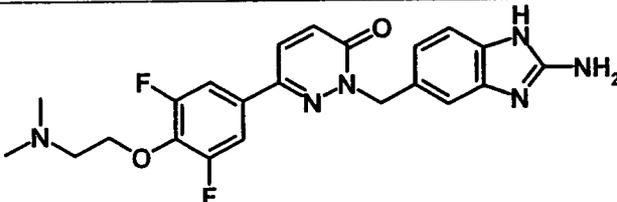
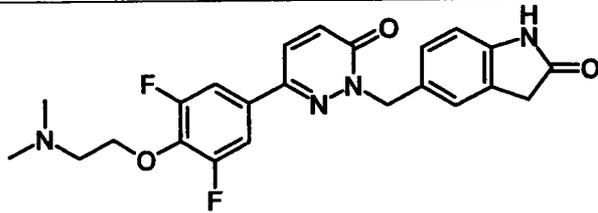
15

20

25

30

35

<p>"A56"</p>	
<p>"A57"</p>	
<p>"A58"</p>	
<p>"A59"</p>	
<p>"A60"</p>	
<p>"A61"</p>	
<p>"A62"</p>	

5	"A63"	
10	"A64"	
15	"A65"	

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

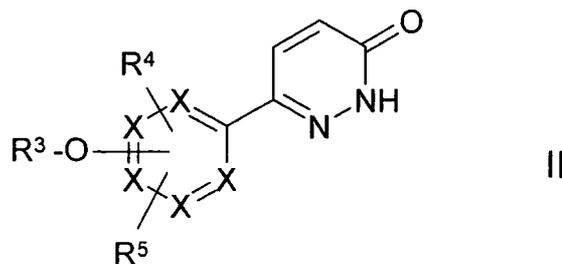
20

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-16 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man

25

- a) eine Verbindung der Formel II

30



35

worin  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

5 mit einer Verbindung der Formel III



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

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

15 umsetzt,

oder

20 b) einen Rest  $R^1$  und/oder  $R^3$  in einen anderen Rest  $R^1$  und/oder  $R^3$  umwandelt, indem man eine Amino- oder Hydroxygruppe acyliert, alkyliert oder verethert

25 oder

c) daß man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

30 und/oder

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

18. 35 Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1-16 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren,

einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

- 5  
19. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1-16 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.
- 15  
20. Verwendung nach Anspruch 19 von Verbindungen gemäß Anspruch 1-16, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
20 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der Tyrosinkinasen durch die Verbindungen nach Anspruch 1-16 beeinflusst werden.
- 25  
21. Verwendung nach Anspruch 19, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung von Met-Kinase durch die Verbindungen nach Anspruch 1-16 beeinflusst werden.
- 30  
22. Verwendung nach Anspruch 20 oder 21, wobei die zu behandelnde Krankheit ein fester Tumor ist.
- 35  
23. Verwendung nach Anspruch 22, 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 Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopfs und/oder der Lunge stammt.

- 5 24. Verwendung nach Anspruch 22, wobei der feste Tumor aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom stammt.
- 10 25. Verwendung nach Anspruch 23, wobei der feste Tumor aus der Gruppe der Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom stammt.
- 15 26. Verwendung nach Anspruch 20 oder 21, wobei die zu behandelnde Krankheit ein Tumor des Blut- und Immunsystems ist.
- 20 27. Verwendung nach Anspruch 26, wobei der Tumor aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie stammt.
- 25 28. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- 30 mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 35 29. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von  
(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren  
Arzneimittelswirkstoffs.

5

10

15

20

25

30

35

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/EP2008/003549

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 INV. A61P35/00 A61K31/501 A61K31/50 C07D237/14 C07D401/12  
 C07D403/06 C07D403/12 C07D413/12

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 A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  
 EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/065518 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; DORSCH DIETER [DE]; SCHADT OLIVER [DE]; BLAUKA) 14 June 2007 (2007-06-14) claim 15; compounds A43, A44	1-29
P, X	WO 2008/017361 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; DORSCH DIETER [DE]; SCHADT OLIVER [DE]; BLAUKA) 14 February 2008 (2008-02-14) claim 15; compounds A119-A122	1-29
A	WO 2005/042520 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; STAEHLE WOLFGANG [DE]; BUCHSTALLER HANS-PETER) 12 May 2005 (2005-05-12) claim 1	1

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	*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
*E* earlier document but published on or after the international filing date	*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
*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)	*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.
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*Z* document member of the same patent family
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  12 August 2008	Date of mailing of the international search report  20/08/2008
---	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Duval, Eric
---	---------------------------------------

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2008/003549

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/037349 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; EGGENWEILER HANS-MICHAEL [DE]; WOLF MICHAEL [D] 8 May 2003 (2003-05-08) cited in the application claims 1,5  -----	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2008/003549
---

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007065518	A	14-06-2007	AR 057214 A1	21-11-2007
			AU 2006322364 A1	14-06-2007
			DE 102005057924 A1	06-06-2007
WO 2008017361	A	14-02-2008	DE 102006037478 A1	14-02-2008
WO 2005042520	A	12-05-2005	AU 2004285643 A1	12-05-2005
			BR PI0415760 A	19-12-2006
			CA 2543346 A1	12-05-2005
			CN 1871232 A	29-11-2006
			DE 10349587 A1	25-05-2005
			EP 1675849 A1	05-07-2006
			JP 2007509096 T	12-04-2007
			KR 20060123124 A	01-12-2006
			MX PA06004405 A	14-06-2006
			US 2007066660 A1	22-03-2007
WO 03037349	A	08-05-2003	CA 2462525 A1	08-05-2003
			CN 1578665 A	09-02-2005
			CZ 20040516 A3	18-08-2004
			HU 0401984 A2	28-02-2005
			JP 2005515975 T	02-06-2005
			MX PA04003668 A	22-07-2004
			SK 1862004 A3	03-08-2004
			US 2004259863 A1	23-12-2004

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	A61P35/00 C07D403/06	A61K31/501 C07D403/12
	A61K31/50 C07D413/12	C07D237/14 C07D401/12
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole ) C07D A61P A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 2007/065518 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; DORSCH DIETER [DE]; SCHADT OLIVER [DE]; BLAUKA) 14. Juni 2007 (2007-06-14) Anspruch 15; Verbindungen A43, A44	1-29
P, X	WO 2008/017361 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; DORSCH DIETER [DE]; SCHADT OLIVER [DE]; BLAUKA) 14. Februar 2008 (2008-02-14) Anspruch 15; Verbindungen A119-A122	1-29
A	WO 2005/042520 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; STAEHLE WOLFGANG [DE]; BUCHSTALLER HANS-PETER) 12. Mai 2005 (2005-05-12) Anspruch 1	1
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</li> <li>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</li> <li>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</li> <li>*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)</li> <li>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</li> <li>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</li> <li>*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</li> <li>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</li> <li>*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</li> <li>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</li> </ul>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
12. August 2008		20/08/2008
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Duval, Eric

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/037349 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; EGGENWEILER HANS-MICHAEL [DE]; WOLF MICHAEL [D] 8. Mai 2003 (2003-05-08) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,5 -----	1

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/003549

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2007065518	A	14-06-2007	AR 057214 A1	21-11-2007
			AU 2006322364 A1	14-06-2007
			DE 102005057924 A1	06-06-2007
WO 2008017361	A	14-02-2008	DE 102006037478 A1	14-02-2008
WO 2005042520	A	12-05-2005	AU 2004285643 A1	12-05-2005
			BR PI0415760 A	19-12-2006
			CA 2543346 A1	12-05-2005
			CN 1871232 A	29-11-2006
			DE 10349587 A1	25-05-2005
			EP 1675849 A1	05-07-2006
			JP 2007509096 T	12-04-2007
			KR 20060123124 A	01-12-2006
			MX PA06004405 A	14-06-2006
			US 2007066660 A1	22-03-2007
			WO 03037349	A
CN 1578665 A	09-02-2005			
CZ 20040516 A3	18-08-2004			
HU 0401984 A2	28-02-2005			
JP 2005515975 T	02-06-2005			
MX PA04003668 A	22-07-2004			
SK 1862004 A3	03-08-2004			
US 2004259863 A1	23-12-2004			