



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 10 2008 019 907 A1 2009.10.22

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 10 2008 019 907.9

(51) Int Cl.⁸: C07D 401/14 (2006.01)

(22) Anmeldetag: 21.04.2008

C07D 409/14 (2006.01)

(43) Offenlegungstag: 22.10.2009

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(71) Anmelder:

Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

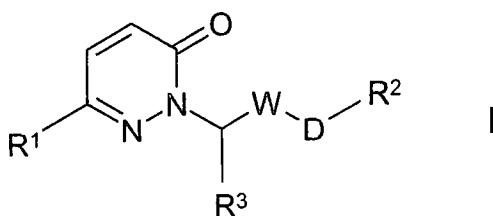
(72) Erfinder:

Dorsch, Dieter, Dr., 64372 Ober-Ramstadt, DE;
Schadt, Oliver, Dr., 63517 Rodenbach, DE; Stieber,
Frank, Dr., 69121 Heidelberg, DE; Blaukat, Andree,
Dr., 69198 Schriesheim, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: Pyridazinonderivate

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel I



worin R¹, R², R³, W und D 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.

Beschreibung**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

[0001] Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und die Verwendung von Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen, insbesondere der Tyrosinkinasen und/oder Serin/Threonin-Kinasen eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung kinasebedingter Krankheiten.

[0003] Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen und die Verwendung von Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Met-Kinase eine Rolle spielt.

[0004] Einer der Hauptmechanismen, durch den die Zellregulation bewirkt wird, ist durch die Transduktion der extrazellulären Signale über die Membran, die wiederum biochemische Wege in der Zelle modulieren. Protein-Phosphorylierung stellt einen Ablauf dar, über den intrazelluläre Signale von Molekül zu Molekül propagiert werden, was schließlich in einer Zellantwort resultiert. Diese Signaltransduktionskaskaden sind hoch reguliert und überlappen häufig, wie aus dem Vorliegen vieler Proteinkinasen wie auch Phosphatasen hervorgeht. Phosphorylierung von Proteinen tritt vorwiegend bei Serin-, Threonin- oder Tyrosinresten auf, und Proteinkinasen wurden deshalb nach ihrer Spezifität des Phosphorylierungsortes, d. h. der Serin/Threonin-Kinasen und Tyrosin-Kinasen klassifiziert. Da Phosphorylierung ein derartig weit verbreiteter Prozess in Zellen ist und da Zellphänotypen größtenteils von der Aktivität dieser Wege beeinflusst werden, wird zur Zeit angenommen, dass eine Anzahl von Krankheitszuständen und/oder Erkrankungen auf entweder abweichende Aktivierung oder funktionelle Mutationen in den molekularen Komponenten von Kinasekaskaden zurückzuführen sind. Folglich wurde der Charakterisierung dieser Proteine und Verbindungen, die zur Modulation ihrer Aktivität fähig sind, erhebliche Aufmerksamkeit geschenkt (Übersichtsartikel siehe: Weinstein-Oppenheimer et al. Pharma. & Therap., 2000, 88, 229–279).

[0005] Die Rolle der Rezeptortyrosinkinase Met bei der menschlichen Onkogenese, sowie die Möglichkeit der Inhibierung der HGF(hepatocyte growth factor)-abhängigen Met-Aktivierung wird von S. Serhou et al. in Oncogene, Vol. 23, Nr. 31, Seiten 5387–5393 (2004) beschrieben. Der dort beschriebene Inhibitor SU11274, eine Pyrrol-Indolin-Verbindung, ist potentiell zur Krebsbekämpfung geeignet.

[0006] Ein anderer Met-Kinase-Inhibitor zur Krebstherapie ist von J. G. Christensen et al. in Cancer Res. 2003, 63(21), 7345–55 beschrieben. Von einem weiterem Tyrosinkinase-Inhibitor zur Krebsbekämpfung berichten H. Hov et al. in Clinical Cancer Research Vol. 10, 6686–6694 (2004). Die Verbindung PHA-665752, ein Indolderivat, ist gegen den HGF-Rezeptor c-Met gerichtet. Weiter wird dort berichtet, daß HGF und Met erheblich zum malignen Prozess verschiedener Krebsformen, wie z. B. multipler Myeloma, betragen.

[0007] Die Synthese von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der Tyrosinkinasen und/oder Serin/Threonin-Kinasen, insbesondere der Met-Kinase spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

[0008] Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

[0009] 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, Augenerkrankungen, wie altersbedingte Makula-Degeneration, choroidale Neovaskularisierung und diabetische Retinopathie, Entzündungserkrankungen, Arthritis, Thrombose, Fibrose, Glomerulonephritis, Neurodegeneration, Psoriasis, Restenose, Wundheilung, Transplantatabstossung, metabolische und Erkrankungen des Immunsystems, auch Autoimmunerkrankungen, Zirrhose, Diabetes und Erkrankungen der Blutgefäße, dabei auch Instabilität und Durchlässigkeit (Permeabilität) und dergleichen bei Säugetieren.

[0010] 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.

[0011] Die vorliegende Erfindung richtet sich auf Verfahren zur Regulation, Modulation oder Hemmung der Met-Kinase zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter Met-Kinase-Aktivität. Insbesondere lassen sich die Verbindungen der Formel I auch bei der Behandlung gewisser Krebsformen einsetzen. Weiterhin können die Verbindungen der Formel I verwendet werden, um bei gewissen existierenden Krebschemotherapien additive oder synergistische Effekte bereitzustellen, und/oder können dazu verwendet werden, um die Wirksamkeit gewisser existierender Krebschemotherapien und -bestrahlungen wiederherzustellen.

[0012] 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.

[0013] 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 Restenos usw. erreicht. Als Alternative werden die Verbindungen zur Behandlung anhaltender Krankheiten durch Stabilisation oder Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten verwendet.

[0014] Der Wirt oder Patient kann jeglicher Sängerspezies angehören, z. B. einer Primatspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

[0015] 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 Zeitspanne 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.

[0016] 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.

[0017] 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 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.

[0018] Die Messung der Kinaseaktivität ist eine dem Fachmann wohlbekannte Technik. Generische Testsysteme zur Bestimmung der Kinaseaktivität mit Substraten, z. B. Histon (z. B. Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, Seiten 333–338) oder dem basischen Myelinprotein sind in der Literatur beschrieben (z. B. Campos-González, R. und Glenney, Jr., J. R. 1992, J. Biol. Chem. 267, Seite 14535).

[0019] Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung. Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11–19) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit γ ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer-(HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations-(FP-)Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191–214).

[0020] 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 Peroxidasekonjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

[0021] Es gibt viele mit einer Deregulation der Zellproliferation und des Zelltods (Apoptose) einhergehende Erkrankungen. Die Leiden von Interesse schließen die folgenden Leiden ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich bei der Behandlung einer Reihe verschiedener Leiden, bei denen Proliferation und/oder Migration glatter Muskelzellen und/oder Entzündungszellen in die Intimaschicht eines Gefäßes vorliegt, resultierend in eingeschränkter Durchblutung dieses Gefäßes, z. B. bei neointimalen okklusiven Läsionen. Zu okklusiven Transplantat-Gefäßerkrankungen von Interesse zählen Atherosklerose, koronare Gefäßerkrankung nach Transplantation, Venentransplantatstenose, peri-anastomotische Prothesenrestenose, Restenose nach Angioplastie oder Stent-Platzierung und dergleichen.

STAND DER TECHNIK

[0022] Dihydropyridazinone zur Krebsbekämpfung sind in WO 03/037349 A1 beschrieben.

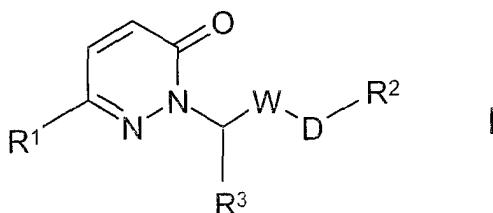
[0023] Andere Pyridazine zur Behandlung von Krankheiten des Immunsystems, ischämischer und entzündlicher Erkrankungen kennt man aus EP 1 043 317 A1 und EP 1 061 077 A1.

[0024] 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 beschrieben.

[0025] In JP 57-95964 sind andere Pyridazinone offenbart.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0026] Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R^1 H, A, Ar oder Het,

R^2 H, A, Hal, OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{N}=\text{CR}^3\text{N}(\text{R}^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, Het, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{[O}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{Het}$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{Het}$, $\text{S}[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{S}[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{Het}$, $-\text{NR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{NR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{Het}$, $\text{NHCON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{Het}$, $\text{NHCO}[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCO}[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{Het}$, $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{Het}$, COHet oder COA,

R^3 H oder A,

W einen fünf- oder sechsgliedrigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder

S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiert sein kann, D einen fünf- oder sechsgliedrigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiert sein kann, A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OH, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können, und/oder worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O, NH, S, SO, SO₂ und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können, oder cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen, Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR³, N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂ und/oder S(O)_mA substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, Het 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, OR³, N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, CO-Het¹, Het¹, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet¹, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹, NHCOOA, NHCON(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nHet¹, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet¹, OCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]_nHet¹, CO-Het¹, CHO, COA, =S, =NH, =NA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann, Het¹ einen einkernigen gesättigten 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, Hal F, Cl, Br oder I, m 0, 1 oder 2, n 1, 2, 3 oder 4, bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

[0027] Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen 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.

[0028] Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z. B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

[0029] Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

[0030] Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

[0031] Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffs, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z. B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

[0032] Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat: verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminde rung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

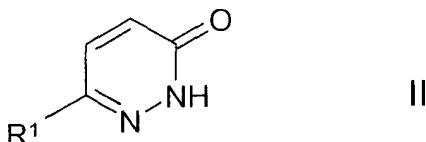
[0033] Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

[0034] 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.

[0035] Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

[0036] Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1–12 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

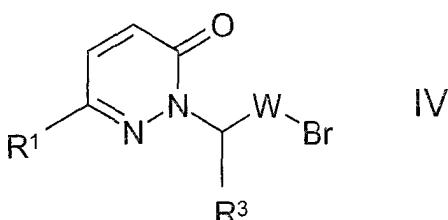


worin R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
mit einer Verbindung der Formel III

R³-CHL-W-D-R³ III,

worin W, D, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und
L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,
umsetzt,
oder

b) eine Verbindung der Formel II



worin R¹, R³ und W die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel V

X-D-R² V,

worin D und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und X einen Boronsäureesterrest bedeutet,
umsetzt,
oder

c) einen Rest R² in einen anderen Rest R² umwandelt, indem man eine Aminogruppe acyliert oder alkyliert,
oder
d) daß man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder
hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,
und/oder

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

[0037] Vor- und nachstehend haben die Reste W, D, R¹, R² und R³ die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

[0038] Der Ausdruck "Carbamoyl" bedeutet "Aminocarbonyl" und umgekehrt.

[0039] A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z. B. Trifluormethyl.

[0040] 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.

[0041] Cyclisches Alkyl (Cycloalkyl) bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl

oder Cycloheptyl.

[0042] R¹ bedeutet vorzugsweise Ar.

[0043] R² bedeutet vorzugsweise H, A, -[C(R³)₂]_nHet oder O[C(R³)₂]_nHet.

[0044] R³ bedeutet vorzugsweise H, Methyl oder Ethyl, besonders bevorzugt H.

[0045] Ar bedeutet z. B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Methylsulfanylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

[0046] Ar bedeutet besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder CN substituiertes Phenyl.

[0047] Het bedeutet, ungeachtet weiterer Substitutionen, z. B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-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-Isoundolyl, Indazolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl, 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl oder Dibenzofuranyl.

[0048] Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

[0049] Ungeachtet weiterer Substitutionen können Het, Het¹ und Het² also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyranol, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylenedioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-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-Dihydrobenzofuranyl, 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl, 3,4-Dihydro-2-oxo-1H-chinazolinyl, 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.

[0050] Het bedeutet besonders bevorzugt Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl oder Imidazolidinyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch =O und/oder A substituiert sein können.

[0051] Het¹ bedeutet vorzugsweise Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl oder Imidazolidinyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch =O und/oder A substituiert sein können.

[0052] W bedeutet, ungeachtet weiterer Substitutionen, z. B. Furan-yl, Thiophen-diyl, Pyrrol-diyl, Imidazol-diyl, Pyrazol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl, Thiazol-diyl, Isothiazol-diyl, Pyridin-diyl, Pyrimidin-diyl, weiterhin bevorzugt Triazol-diyl, Oxadiazol-diyl, Thiadiazol-diyl, Pyridazin-diyl, Pyrazin-diyl, Die heterocyclischen Reste können auch teilweise hydriert sein.

[0053] W bedeutet also z. B. auch Dihydro-furan-diyl oder Dihydro-Pyridin-diyl. W bedeutet besonders bevorzugt Thiazol-diyl, Thiophen-diyl, Furan-diyl, Pyridin-diyl oder Pyrimidin-diyl, wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiert sein können.

[0054] D bedeutet, ungeachtet weiterer Substitutionen, z. B. Furan-yl, Thiophen-diyl, Pyrrol-diyl, Imidazol-diyl, Pyrazol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl, Thiazol-diyl, Isothiazol-diyl, Pyridin-diyl, Pyrimidin-diyl, weiterhin bevorzugt Triazol-diyl, Oxadiazol-diyl, Thiadiazol-diyl, Pyridazin-diyl, Pyrazin-diyl, Die heterocyclischen Reste können auch teilweise hydriert sein. W bedeutet also z. B. auch Dihydro-furan-diyl oder Dihydro-Pyridin-diyl. W bedeutet besonders bevorzugt Thiazol-diyl, Thiophen-diyl, Furan-diyl, Pyrrol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl, Pyrazol-diyl, Imidazol-diyl, Thiadiazol-diyl, Pyridazin-diyl, Pyrazin-diyl, Pyridin-diyl oder Pyrimidin-diyl, wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiert sein können.

[0055] Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl.

[0056] Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d. h. unabhängig voneinander sind.

[0057] Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

[0058] Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ij ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
bedeutet;

in Ib Ar ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder CN substituiertes Phenyl,
bedeutet;

in Ic R¹ Ar bedeutet;

in Id R² H, A, -[C(R³)₂]_nHet oder O[C(R³)₂]_nHet,
bedeutet;

in Ie R³ H bedeutet;

in If W Thiazol-diyl, Thiophen-diyl, Furan-diyl, Pyridin-diyl oder Pyrimidin-diyl,
wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiert sein können,
bedeutet;

in Ig D Thiazol-diyl, Thiophen-diyl, Furan-diyl, Pyrrol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl, Pyrazol-diyl, Imidazol-diyl, Thiadiazol-diyl, Pyridazin-diyl, Pyrazin-diyl, Pyridin-diyl oder Pyrimidin-diyl, wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiert sein können,
bedeutet;

in Ih Het Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl oder Imidazolidinyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch =O und/oder A substituiert sein können,
bedeutet;

in Ii Het¹ Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl oder Imidazolidinyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch =O und/oder A substituiert sein können,
bedeutet;

in Ij R¹ Ar,

R² H, A, -[C(R³)₂]_nHet oder O[C(R³)₂]_nHet,
R³ H,

W Thiazol-diyl, Thiophen-diyl, Furan-diyl, Pyridin-diyl oder Pyrimidin-diyl,
 wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiert sein können,
 D Thiazol-diyl, Thiophen-diyl, Furan-diyl, Pyrrol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl, Pyrazol-diyl, Imidazol-diyl, Thiadiazol-diyl, Pyridazin-diyl, Pyrazin-diyl, Pyridin-diyl oder Pyrimidin-diyl,
 wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiert sein können,
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 Ar ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder CN substituiertes Phenyl,
 Het Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morphinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl oder Imidazolidinyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch =O und/oder A substituiert sein können,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 0, 1, 2, 3 oder 4,
 bedeuten;
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

[0059] Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

[0060] 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.

[0061] 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.

[0062] Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III umsetzt.

[0063] 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 aktiverter 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).

[0064] Die Umsetzung erfolgt in der Regel in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.

[0065] 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.

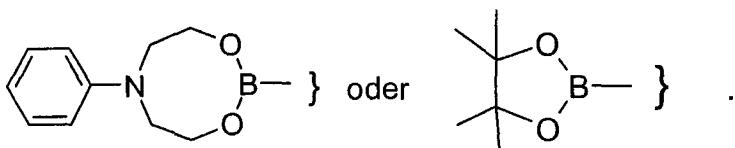
[0066] Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa –30° und 140°, normalerweise zwischen –10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

[0067] Als inerte Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylo; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glycolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrite wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisen- oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

[0068] Besonders bevorzugt ist Acetonitril, Dichlormethan und/oder DMF.

[0069] Verbindungen der Formel I können weiterhin vorzugsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel V in einer Suzuki-Kopplung umsetzt.

[0070] In den Verbindungen der Formel V bedeutet X einen Boronsäureesterrest, vorzugsweise



[0071] Die Umsetzung erfolgt unter Standardbedingungen einer Suzuki-Kopplung.

[0072] Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen Rest R² in einen anderen Rest R² umwandelt, z. B. indem man Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert.

[0073] Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und/oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen –60 und +30°.

[0074] Die Verbindungen der Formeln I können ferner erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

[0075] Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer NH₂-Gruppe eine NHR'-Gruppe (worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, z. B. BOC oder CBZ) enthalten.

[0076] 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).

[0077] Es können auch mehrere – gleiche oder verschiedene – geschützte Aminound/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschiedenen sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

[0078] Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernt werden können. 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 Alkoxy carbonyl-, Aryloxy carbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxy carbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr, Pbf oder Pmc. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

[0079] Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernt werden können. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u. a. tert.-Butoxy carbonyl, Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl beson-

ders bevorzugt sind. Die COOH-Gruppen in Asparaginsäure und Glutaminsäure werden bevorzugt in Form ihrer tert.-Butylester geschützt (z. B. Asp(OCB₂)).

[0080] Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt – je nach der benutzten Schutzgruppe – z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70%iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

[0081] Die Gruppen BOC, OBut, Pbf, Pmc und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5 n 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°.

[0082] 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.

[0083] 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°.

Pharmazeutische Salze und andere Formen

[0084] 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, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferst, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galactarat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat,

Iodid, Isethionat, Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malst, 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.

[0085] 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 Erdalkalimetalsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie 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.

[0086] Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie $(C_1-C_4)Alkylhalogeniden$, z. B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; $Di(C_1-C_4)Alkylsulfaten$, z. B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; $(C_{10}-C_{18})Alkylhalogeniden$, z. B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl- $(C_1-C_4)Alkylhalogeniden$, z. B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quaternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl Wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

[0087] Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomaltat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

[0088] Besonders bevorzugt sind Hydrochlorid, Dihydrochlorid, Hydrobromid, Maleat, Mesylat, Phosphat, Sulfat und Succinat.

[0089] 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 der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

[0090] Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

[0091] Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

[0092] Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

[0093] Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

[0094] 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.

[0095] Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargestellt werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargestellt werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

[0096] Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalen oder parenteralen (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

[0097] An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z. B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargestellt werden.

[0098] So lässt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z. B. Ethanol, Glyzerin, Wasser u. ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z. B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

[0099] Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z. B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z. B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

[0100] Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z. B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z. B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u. ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u. ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u. ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z. B. Car-

boxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z. B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z. B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z. B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z. B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialen benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengussformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diese Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

[0101] Orale Flüssigkeiten, wie z. B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z. B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u. ä. können ebenfalls zugegeben werden.

[0102] Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u. ä.

[0103] Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomenzuführsystemen, wie z. B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z. B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

[0104] Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungs-moleküle 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 Polyethylenoxidpolylisin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z. B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyran, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amorphatische Blockcopolymeren von Hydrogenen, gekoppelt sein.

[0105] 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.

[0106] An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

[0107] 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.

[0108] 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.

[0109] An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

[0110] An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

[0111] An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20–500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d. h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

[0112] An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpunktuliäre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

[0113] An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

[0114] Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z. B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z. B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

[0115] 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.

[0116] Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z. B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem Wachstum, z. B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z. B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttdagesdosis 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.

[0117] 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.

[0118] 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.

[0119] 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

[0120] 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).

[0121] 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. 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.

[0122] Eine derartige Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist, ist eine Augenkrankheit, wie Retina-Vaskularisierung, diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen.

[0123] Die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungskrankheiten, fällt ebenfalls unter den Umfang der vorliegenden Erfindung. Zu solchen Entzündungskrankheiten zählen zum Beispiel rheumatoide Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis, Spät-Typ der Überempfindlichkeitsreaktion und dergleichen.

[0124] 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 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.

[0125] Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Retina-Vaskularisierung.

[0126] Verfahren zur Behandlung oder Vorbeugung von Augenkrankheiten wie diabetischer Retinopathie und altersbedingter Makula-Degeneration sind ebenfalls ein Bestandteil der Erfindung. Die Verwendung zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungskrankheiten wie rheumatoider Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis und Spät-Typen der Überempfindlichkeitsreaktion, sowie die Behandlung oder Vorbeugung von Knochen-Pathologien aus der Gruppe Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis, fällt ebenfalls unter den Umfang der vorliegenden Erfindung.

[0127] Der Ausdruck „tyrosinkinasebedingte Krankheiten oder Leiden“ bezieht sich auf pathologische Zustände, die von der Aktivität einer oder mehrerer Tyrosinkinasen abhängig sind. Die Tyrosinkinasen sind entweder direkt oder indirekt an den Signaltransduktionswegen verschiedener Zellaktivitäten, darunter Proliferation, Adhäsion und Migration sowie Differenzierung beteiligt. Zu den Krankheiten, die mit Tyrosinkinaseaktivität assoziiert sind, zählen die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische Gefäßneubildung, die das Wachstum fester Tumore fördert, Gefäßneubildung im Auge (diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degenera-

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

[0128] Die Verbindungen der Formel I können an Patienten zur Behandlung von Krebs, insbesondere schnell wachsenden Tumoren, verabreicht werden.

[0129] 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 Kinassen eine Rolle spielt.

[0130] Bevorzugt ist hierbei die Met-Kinase.

[0131] 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 Tyrosinkinasen durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflußt werden.

[0132] Besonders bevorzugt ist die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung von Met-Kinase durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflußt werden. Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung einer Krankheit, wobei die Krankheit ein fester Tumor ist.

[0133] 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.

[0134] Der feste Tumor ist weiterhin vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom.

[0135] 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.

[0136] 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 einem Patienten mit Krebs zum Zweck der Behandlung des Krebses verabreicht wird.

[0137] Die hier definierte Antikrebsbehandlung kann als alleinige Therapie angewendet werden oder zusätzlich zu der erfindungsgemäßen Verbindung herkömmliche Operation oder Strahlungstherapie oder Chemotherapie umfassen. Eine derartige Chemotherapie kann eine oder mehrere der folgenden Kategorien von Antitumormitteln umfassen:

(i) antiproliferative/antineoplastische/DNA schädigende Mittel und Kombinationen davon, wie in der medizinischen Onkologie verwendet, wie Alkylierungsmittel (zum Beispiel Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Nitrogen Mustard, Melphalan, Chlorambucil, Busulphan und Nitrosoharnstoffe); Antimetaboliten (z. B. Antifolate, wie Fluorpyrimidine, wie 5-Fluoruracil und Tegafur, Raltitrexed, Methotrexat, Cytosinarabinosid, Hydroxyharnstoff und Gemcitabin); Antitumor-Antibiotika (z. B. Anthracycline, wie Adriamycin, Bleomycin, Doxorubicin, Daunomycin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin-C, Dactinomycin und Mithramycin); antimitotische Mittel (zum Beispiel Vinca-Alkaloide, wie Vincristin, Vinblastin, Vindesin und Vinorelbine, und Taxoide, wie Taxol und Taxoter); Topoisomerase-Inhibitoren (zum Beispiel Epipodophyllotoxine, wie Etoposid und Teniposid, Amsacrin, Topotecan, Irinotecan und Camptothecin) und zelldifferenzierende Mittel (zum Beispiel all-trans-Retinsäure, 13-cis-Retinsäure und Fenretinid);

(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) und Inhibitoren der 5α-Reduktase, wie Finasterid;

(iii) Mittel, die die Invasion von Krebszellen hemmen (zum Beispiel Metalloproteinase-Inhibitoren, wie Ma-

rimastat und Inhibitoren der Urokinase-Plasminogenaktivator-Rezeptor-Funktion);
(iv) Inhibitoren der Wachstumsfaktor-Funktion, zum Beispiel umfassen solche Inhibitoren Wachstumsfaktor-Antikörper, Wachstumsfaktor-Rezeptor-Antikörper (zum Beispiel den Anti-erbB2-Antikörper Trastuzumab [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)chinazolin-4-amin (Gefitinib, AZD1839), N-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-amin (Erlotinib, OSI-774) und 6-Acylamido-N-(3-chlor-4-fluorphenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)chinazolin-4-amin (CI 1033)), zum Beispiel Inhibitoren der von Plättchen abstammenden Wachstumsfaktor-Familie und zum Beispiel Inhibitoren der Hepatozytenwachstumsfaktor-Familie;
(v) antiangiogene Mittel, wie solche, die die Wirkungen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors hemmen (zum Beispiel der Antikörper 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 offenbarten) und Verbindungen, die durch andere Mechanismen wirken (zum Beispiel Linomid, Inhibitoren der Integrin-αvβ3-Funktion und Angiostatin);
(vi) gefäßschädigende Mittel, wie Comretastatin A4 und in den internationalen Patentanmeldungen WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 und WO 02/08213 offenbarte Verbindungen;
(vii) Antisense-Therapien, zum Beispiel diejenigen, die gegen die vorstehend aufgelisteten Ziele gerichtet sind, wie ISIS 2503, ein anti-Ras-Antisense;
(viii) Genetherapieansätze, einschließlich beispielsweise Ansätze zum Ersetzen von veränderten Genen, wie verändertem p53 oder verändertem BRCA1 oder BRCA2, GDEPT-(gene-directed enzyme pro-drug-Therapie-)Ansätze, die diejenigen, die Cytosindesaminase, Thymidinkinase oder ein bakterielles Nitroreduktase-Enzym verwenden, sowie Ansätze zur

[0138] Erhöhung der Patiententoleranz gegenüber Chemotherapie oder Strahlungstherapie, wie Multi-Drug-Resistance-Gen-Therapie; und (ix) Immuntherapieansätze, einschließlich beispielsweise Ex-vivo- und In-vivo-Ansätzen zur Erhöhung der Immunogenität von Patiententumorzellen, wie Transfektion mit Cytokinen, wie Interleukin 2, Interleukin 4 oder Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor, Ansätze zur Verringerung der T-Zell-Anergie, Ansätze unter Verwendung transfizierter Immunzellen, wie mit Cytokin transfizierter dendritischer Zellen, Ansätze unter Verwendung mit Cytokin transfizierter Tumorzelllinien und Ansätze unter Verwendung anti-idiotypischer Antikörper.

[0139] Bevorzugt aber nicht ausschließlich werden die Arzneimittel der nachstehenden Tabelle 1 mit den Verbindungen der Formel I kombiniert.

Tabelle 1.

Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid	Lomustin
	Busulfan	Procarbazin
	Ifosfamid	Altretamin
	Melphalan	Estramustinphosphat
	Hexamethylmelamin	Mechlorethamin
	Thiotepa	Streptozocin
	Chlorambucil	Temozolomid
	Dacarbazin	Semustin
	Carmustin	
Platinmittel	Cisplatin	Carboplatin
	Oxaliplatin	ZD-0473 (AnorMED)
	Spiroplatin	Lobaplatin (Aetema)
	Carboxyphthalatoplatinum	Satraplatin (Johnson Matthey)
	Tetraplatin	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
	Orniplatin	SM-11355 (Sumitomo)
	Iproplatin	AP-5280 (Access)
Antimetabolite	Azacytidin	Tomudex
	Gemcitabin	Trimetrexate
	Capecitabin	Deoxycoformycin
	5-Fluoruracil	Fludarabin
	Floxuridin	Pentostatin

	2-Chlordesoxyadenosin 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluordesoxycytidin Methotrexat Idatrexate	Raltitrexed Hydroxyharnstoff Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethinylcytidin (Taiho)
Topoisomerase-Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharma) Rebeccamycin-Analogon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumor-Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycin 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)
Antimitotische Mittel	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastin Vincristin	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics)

	2-Chlordesoxyadenosin 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluordesoxycytidin Methotrexat Idatrexate	Raltitrexed Hydroxyharnstoff Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethinylcytidin (Taiho)
Topoisomerase-Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharma) Rebeccamycin-Analogon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumor-Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycin 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)
Antimitotische Mittel	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastin Vincristin	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics)

Histonacetyltransferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
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)
Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Retinsäure-rezeptor-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
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)
Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteron-caproat Medroxyprogesteron	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid

	Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
Tyrosinkinase-Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxydiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Verschiedene Mittel	SR-27897 (CCK-A-Inhibitor, Sanofi-Synthelabo) Tocladesin (cyclisches-AMP-Agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibitor, Ivy Medical) P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharma) CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease-Stimulans, Alfacell) Galarubicin (RNA-Synthese-Inhibitor, Dong-A) Tirapazamin (Reduktionsmittel, SRI International) N-Acetylcystein (Reduktionsmittel,

Nordic)	Zambon)
GCS-IOO (gal3-Antagonist, GlycoGenesys)	R-Flurbiprofen (NF-kappaB-Inhibitor, Encore)
G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Aphton)	3CPA (NF-kappaB-Inhibitor, Active Biotech)
Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)	Seocalcitol (Vitamin-D-Rezeptor-Agonist, Leo)
PI-88 (Heparanase-Inhibitor, Progen)	131-I-TM-601 (DNA-Antagonist, TransMolecular)
Tesmilifen (Histamin-Antagonist, YM BioSciences)	Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology)
Histamin (Histamin-H2-Rezeptor-Agonist, Maxim)	Minodronsäure (Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi)
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)
Exisulind (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	PG2 (Hämatopoese-Verstärker, Pharmagenesis)
CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	Immunol™ (Triclosan-Oralspülung, Endo)
AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer)	Triacetyluridin (Uridin-Prodrug, Wellstat)
WX-UK1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor, Wilex)	SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience)
PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)
Bortezomib (Proteasom-Inhibitor, Millennium)	PCK-3145 (Apoptose-Förderer, Procyon)
SRL-172 (T-Zell-Stimulans, SR Pharma)	Doranidazol (Apoptose-Förderer, Pola)
TLK-286 (Glutathion-S-Transferase-Inhibitor, Telik)	CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo)
PT-100 (Wachstumsfaktor-Agonist, Point Therapeutics)	trans-Retinsäure (Differentiator, NIH)
Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis)	MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA)
	Apomin (Apoptose-Förderer, ILEX Oncology)

	Bryostatin-1 (PKC-Stimulans, GPC Biotech) CDA-II (Apoptose-Förderer, Everlife) SDX-101 (Apoptose-Förderer, Salmedix) Ceflatonin (Apoptose-Förderer, ChemGenex)	Urocidin (Apoptose-Förderer, Bioniche) Ro-31-7453 (Apoptose-Förderer, La Roche) Brostallicin (Apoptose-Förderer, Pharmacia)
Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid Busulfan Ifosfamid Melphalan Hexamethylmelamin Thiotepa Chlorambucil Dacarbazine Carmustine	Lomustine Procarbazine Altretamine Estramustinphosphat Mechlorethamine Streptozocin Temozolomid Semustine
Platinmittel	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ornithoplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolite	Azacytidine Gemcitabine Capecitabine 5-Fluorouracil Floxuridine 2-Chlorodeoxyadenosine 6-Mercaptopurine 6-Thioguanine Cytarabine 2-Fluorodeoxycytidine Methotrexate Idarubicin	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabine Pentostatin Raltitrexed Hydroxyharnstoff Decitabine (SuperGen) Clofarabine (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethylnucleoside (Taiho)

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

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

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)
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)
Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Retinsäurerezeptor-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
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)

Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteroncaproa t 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)
Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
Tyrosinkinase- Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxydol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Verschiedene Mittel	SR-27897 (CCK-A- Inhibitor, Sanofi- Synthelabo) Tocladesin (cyclisches-	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease- Stimulans, Alfacell)

AMP-Agonist, Ribapharm)	Galarubicin (RNA-Synthese-Inhibitor, Dong-A)
Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis)	Tirapazamin (Reduktionsmittel, SRI International)
CV-247 (COX-2-Inhibitor, Ivy Medical)	N-Acetylcystein (Reduktionsmittel, Zambon)
P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm)	R-Flurbiprofen (NF-kappaB-Inhibitor, Encore)
CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic)	3CPA (NF-kappaB-Inhibitor, Active Biotech)
GCS-IOO (gal3-Antagonist, GlycoGenesys)	Seocalcitol (Vitamin-D-Rezeptor-Agonist, Leo)
G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Aphton)	131-I-TM-601 (DNA-Antagonist, TransMolecular)
Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)	Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology)
PI-88 (Heparanase-Inhibitor, Progen)	Minodronsäure
Tesmilifen (Histamin-Antagonist, YM BioSciences)	(Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi)
Histamin (Histamin-H2-Rezeptor-Agonist, Maxim)	Indisulam (p53-Stimulans, Eisai)
Tiazofurin (IMPDH-Inhibitor, Ribapharm)	Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar)
Cilengitid (Integrin-Antagonist, Merck KGaA)	Rituximab (CD20-Antikörper, Genentech)
SR-31747 (IL-1-Antagonist, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (CD33-Antikörper, Wyeth Ayerst)
CC-779 (mTOR-Kinase-Inhibitor, Wyeth)	PG2 (Hämatopoese-Verstärker, Pharmagenesis)
Exisulind (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	Immunol™ (Triclosan-Oralspülung, Endo)
CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	Triacetyluridin (Uridin-Prodrug, Wellstat)
AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer)	SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience)
WX-UK1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor, Wilex)	TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)
PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (Apoptose-Förderer, Procyon)
Bortezomib (Proteasom-	Doranidazol (Apoptose-Förderer, Pola)
	CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo)

	Inhibitor, Millennium) SRL-172 (T-Zell-Stimulans, SR Pharma) TLK-286 (Glutathion-S-Transferase-Inhibitor, Telik) PT-100 (Wachstumsfaktor-Agonist, Point Therapeutics) Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis) Bryostatin-1 (PKC-Stimulans, GPC Biotech) CDA-II (Apoptose-Förderer, Everlife) SDX-101 (Apoptose-Förderer, Salmedix) Ceflafonin (Apoptose-Förderer, ChemGenex)	trans-Retinsäure (Differentiator, NIH) MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA) Apomin (Apoptose-Förderer, ILEX Oncology) Urocidin (Apoptose-Förderer, Bioniche) Ro-31-7453 (Apoptose-Förderer, La Roche) Brostallicin (Apoptose-Förderer, Pharmacia)
--	--	---

[0140] 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.

ASSAYS

[0141] 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

[0142] 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.

[0143] Zur Messung der Kinase-Aktivität kann auf verschiedene zur Verfügung stehender Meßsysteme zurückgegriffen werden. Beim Scintillation-Proximity-(Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11–19), dem FlashPlate-Verfahren oder dem Filterbindungstest wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit radioaktiv markiertem ATP (^{32}P -ATP, ^{33}P -ATP) gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer-(HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations-(FP-)Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191–214).

[0144] Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-Antikörper bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Flashplate-Verfahren (Met Kinase):

[0145] Als Testplatten dienen 96-well Flashplate^R Mikrotiterplatten der Firma Perkin Elmer (Kat.-Nr. SMP200). In die Assay Platte werden die Komponenten der unten beschriebenen Kinasereaktion pipettiert.

[0146] Die Met Kinase und das Substrat poly Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1), werden mit radioaktiv markiertem ³³P-ATP in An- und Abwesenheit von Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 100 µl bei Raumtemperatur 3 Std. inkubiert. Die Reaktion wird mit 150 µl einer 60 mM EDTA-Lösung abgestoppt. Nach Inkubation für weitere 30 min bei Raumtemperatur werden die Überstände abgesaugt und die Wells dreimal mit je 200 µl 0,9% NaCl-Lösung gewaschen. Die Messung der gebundenen Radioaktivität erfolgt mittels eines Szintillationsmessgerätes (Topcount NXT, Fa. Perkin-Elmer).

[0147] Als Vollwert wird die Inhibitor-freie Kinasereaktion verwendet. Dieser sollte ca. im Bereich von 6000–9000 cpm liegen. Als pharmakologischer Nullwert wird Staurosporin in einer Endkonzentration von 0,1 mM verwendet. Eine Bestimmung der Hemmwerte (IC₅₀) erfolgt unter Verwendung des Programms RS1_MTS ().

Kinase-Reaktionsbedingungen pro well:

30 µl Assaypuffer

10 µl zu testende Substanz in Assaypuffer mit 10% DMSO

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

50 µl Gemisch Met Kinase/Substrat in Assaypuffer; (10 ng Enzym/well, 50 ng pAGLT/well)

Verwendete Lösungen:

– Assay-Puffer:

50 mM HEPES

3 mM Magnesiumchlorid

3 µM Natrium orthovanadat

3 mM Mangan(II)chlorid

1 mM Dithiothreitol (DTT)

pH = 7,5 (einzustellen mit Natriumhydroxid)

– Stopp-Lösung:

60 mM Titriplex III (EDTA)

– ³³P-ATP: Perkin-Elmer;

– Met Kinase: Upstate, Kat.-Nr. 14-526, Stock 1 µg/10 µl; spez. Aktivität 954 U/mg;

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

In vivo-Tests

[0148] Experimenteller Ablauf: Weibliche Balb/C Mäuse (Züchter: Charles River Wiga) waren bei der Ankunft im Alter von 5 Wochen. Sie wurden 7 Tage lang an unsere Haltungsbedingungen akklimatisiert. Anschließend wurden jeder Maus 4 Millionen TPR-Met/NIH3T3-Zellen in 100 µl PBS (ohne Ca++ und Mg++) subkutan im Beckenbereich injiziert. Nach 5 Tagen wurden die Tiere in 3 Gruppen randomisiert, so dass jede Gruppe von 9 Mäusen ein mittleres Tumorvolumen von 110 µl (Spanne: 55 – 165) hatte. Der Kontrollgruppe wurden 100 µl Vehikel (0,25% Methylzellulose/100 mM Acetatpuffer, pH 5,5), den Behandlungsgruppen wurden 200 mg/kg "A56" bzw. "A91" gelöst im Vehikel (Volumen ebenfalls 100 µl/Tier) per Schlundsonde täglich verabreicht. Nach 9 Tagen hatten die Kontrollen ein mittleres Volumen von 1530 µl und der Versuch wurde beendet.

[0149] Messung des Tumorvolumens: Die Länge (L) und Breite (B) wurde mit einer Schubleere gemessen und das Tumorvolumen nach der Formel L × B × B/2 berechnet.

[0150] Haltungsbedingungen: je 4 bzw. 5 Tiere pro Käfig, Fütterung mit kommerziellem Mäusefutter (Fa. Sniff).

[0151] Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an

Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.
 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
 FAB (Fast Atom Bombardment) ($M+H$)⁺
 ESI (Electrospray Ionization) ($M+H$)⁺
 APCI-MS (atmospheric Pressure chemical ionization – mass spectrometry) ($M+H$)⁺.

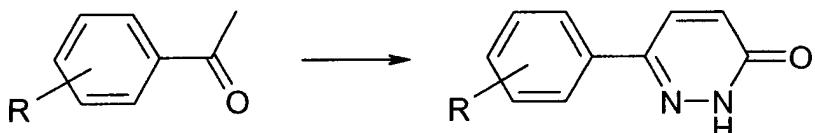
HPLC-Methoden:

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
 Säule: Chromolith SpeedROD RP18e 50-4.6
 Wellenlänge: 220 nm
 Methode B: Gradient: 4.2 min/Fluss: 2 ml/min 99:01–0:100
 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
 Wellenlänge: 220 nm
 Retentionszeit Rt. in Minuten [min].

Beispiele

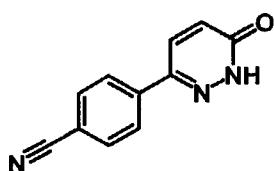
Herstellung von Ausgangsverbindungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1):



[0152] 1 Äquivalent des Acetophenons wird mit 1–1.2 Äquivalenten Glyoxalsäure 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 3 h 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.

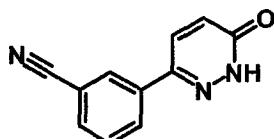
4-(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril



50 g 4-Acetylbenzonitril wird entsprechend AAV 1 zum Pyridazinon umgesetzt.
 Ausbeute: 50.4 g dunkelgelber Feststoff, ESI 198, Rt. = 2.27 min (Methode A).

[0153] Die Substanz wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

3-(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril

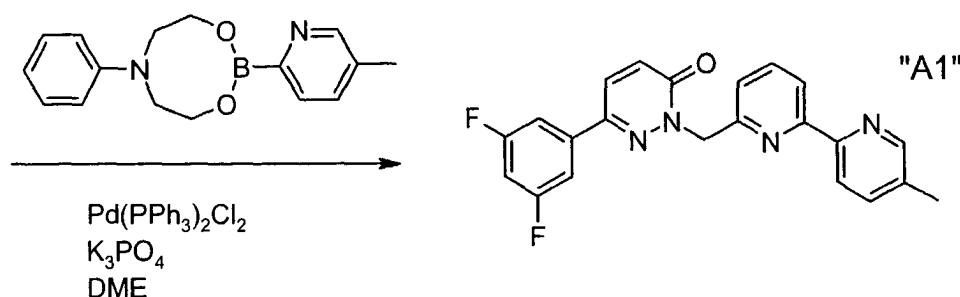
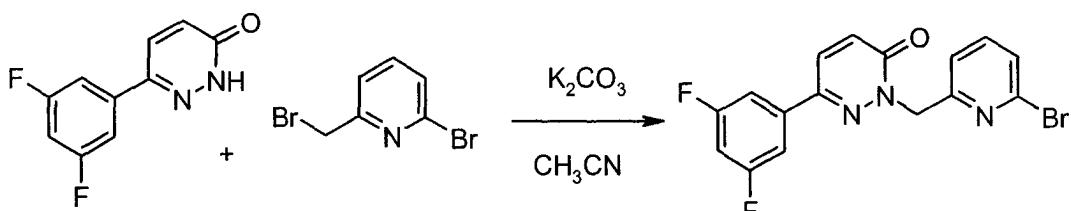


7.3 g 3-Acetylbenzonitril werden entsprechend AAV 1 zum Pyridazinon umgesetzt.
Ausbeute: 4.12 g brauner Feststoff, ESI 198.

[0154] Die Substanz wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Beispiel 1

[0155] Die Herstellung von 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-(5'-methyl-[2,2']bipyridinyl-6-ylmethyl)-2H-pyridazin-3-on ("A1") erfolgt analog nachstehendem Schema



1.1 Eine Suspension von 792 mg (3.81 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2H-pyridazin-3-on in 19 ml Acetonitril wird mit 1.05 g (4.19 mmol) 2-Brom-6-brommethyl-pyridin und 2.15 g Kaliumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und mit Acetonitril gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und zwischen tert.-Butylmethylether und Wasser verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit Petrolether/Ethylacetat als Laufmittel chromatographiert: 2-(6-Brompyridin-2-ylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2H-pyridazin-3-on als gelbe Kristalle; ESI 378, 380.

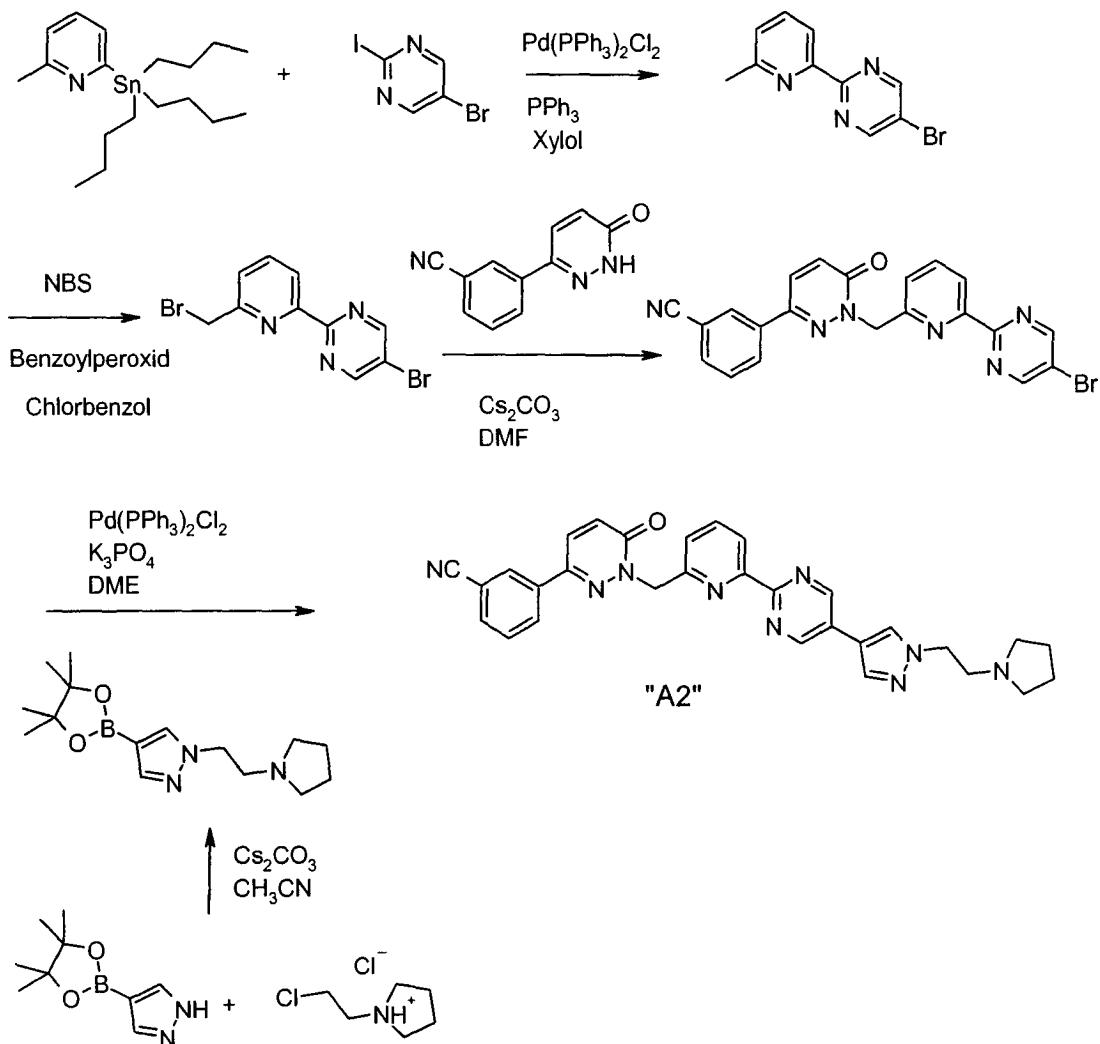
1.2 Eine Suspension von 189 mg (0.50 mmol) 2-(6-Brompyridin-2-ylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2H-pyridazin-3-on, 339 mg (1.20 mmol) 5-Methylpyridin-2-boronsäure-N-phenyldiethanolamin-ester, 425 mg (2.00 mmol) Trikaliumphosphat-Trihydrat in 5 ml 1,2-Dimethoxyethan wird unter Stickstoff auf 80°C erhitzt und 70 mg (0.1 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid und 2 Tropfen Triethylamin zugegeben. Es wird bei einer Temperatur von 100°C 42 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und über Kieselgur abgesaugt. Das Filtrat wird zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol als Laufmittel chromatographiert: 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-(5'-methyl-[2,2']bipyridinyl-6-ylmethyl)-2H-pyridazin-3-on ("A1") als gelber Feststoff; ESI 391;

¹H-NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 2.35 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.20 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H).

Beispiel 2

[0156] Die Herstellung von 3-[6-Oxo-1-(6-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-pyridin-2-ylmethyl)-1,6-dihydro-py

ridazin-3-yl]benzonitril ("A2") erfolgt analog nachstehendem Schema



2.1 Eine unter Stickstoff gehaltene Lösung von 4.27 g (11.2 mmol) 6-Methyl-2-(tributylstannylyl)pyridin in 77 ml Toluol wird mit 392 mg (0.56 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid, 293 mg (1.12 mmol) Triphenylphosphin und 3.18 g (11.2 mmol) 5-Bromo-2-iodopyrimidin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoff 18 Stunden auf 140°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit tert-Butylmethylether/Methanol als Laufmittel chromatographiert: 5-Brom-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-pyrimidin als braune Kristalle; ESI 250,252.

2.2 Eine Lösung von 2.08 g (8.32 mmol) 5-Brom-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-pyrimidin in 18 ml Chlorbenzol werden 1.48 g (8.31 mmol) N-Bromsuccinimid und 7.5 mg (31 µmol) Benzoylperoxid (mit 25% Wasser) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei einer Temperatur von 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Petrolether/Ethylacetat als Laufmittel chromatographiert: 5-Brom-2-(6-brommethyl-pyridin-2-yl)-pyrimidin als gelbliche Kristalle; ESI 328, 330, 332.

2.3 Eine Suspension von 32.7 mg (0.166 mmol) 3-(6-Oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-benzonitril in 0.5 ml DMF wird mit 54.6 mg (0.166 mmol) 5-Brom-2-(6-brommethyl-pyridin-2-yl)-pyrimidin und 54.1 mg (0.166 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 3-{1-[6-(5-Brompyrimidin-2-yl)-pyridin-2-ylmethyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}-benzonitril als leicht bräunliche Kristalle; ESI 445, 447;

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 5.57 (s, 2H), 7.20 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8 Hz; 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.15 (s, 2H).

2.4 Eine Lösung von 10.0 g (50.5 mmol) Pyrazol-4-boronsäurepinacolester wird in 100 ml Acetonitril gelöst und mit 17.5 g (101 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid und 49.4 g (152 mmol) Caesiumcarbonat versetzt. Die entstandene Suspension wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgesaugt und mit Acetonitril gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und zwischen Ethyla-

cetat und gesättigter Natriumchlorid-Lösung verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 1-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol als helloranges Öl, das allmählich kristallisiert;

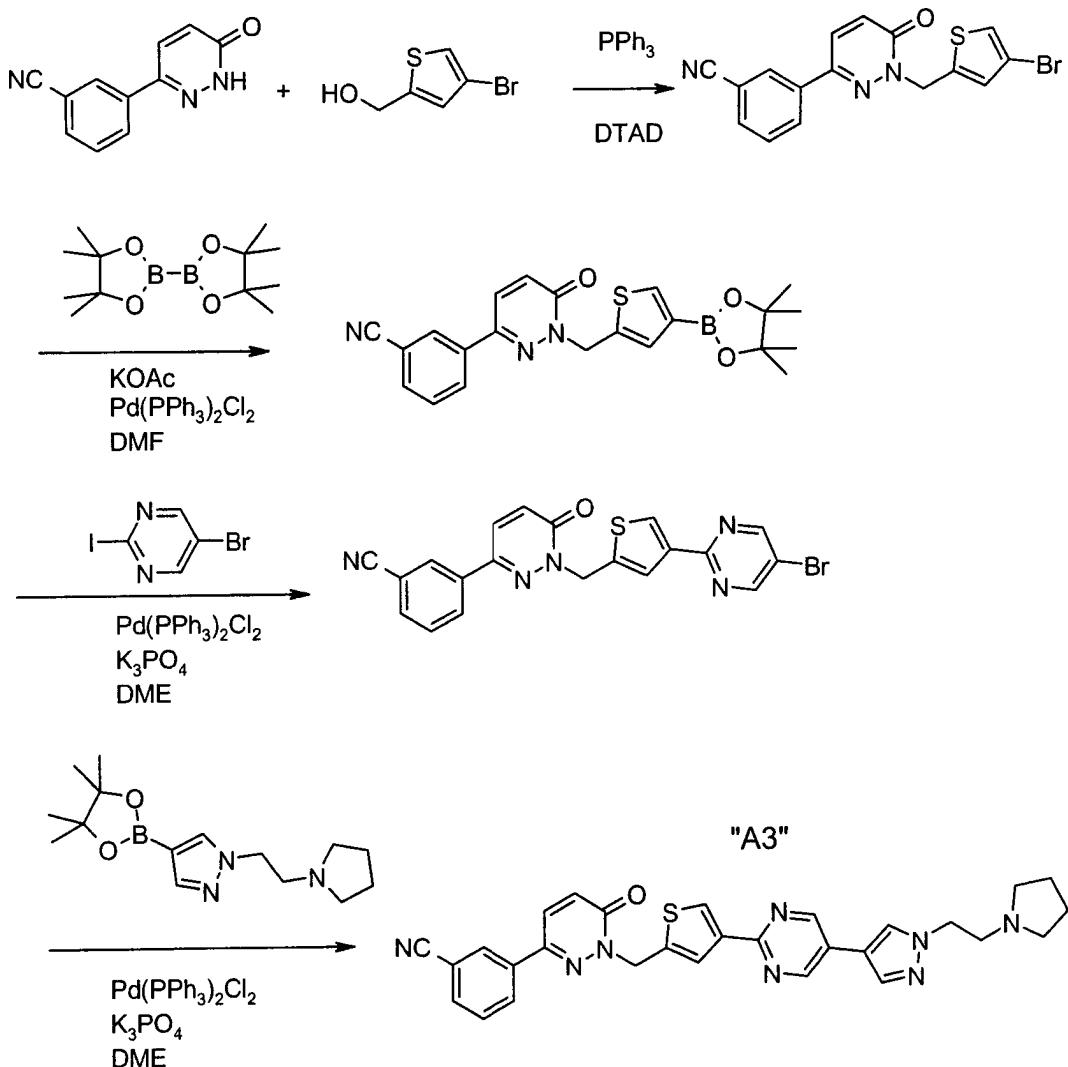
¹H-NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1.25 (s, 12H), 1.65 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.93 (s, 1H).

2.5 Eine Suspension von 28.9 mg (65 μ mol) 3-{1-[6-(5-Brompyrimidin-2-yl)-pyridin-2-ylmethyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}-benzonitril, 21 mg (72 μ mol) 1-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol und 27.6 mg (130 μ mol) Trikaliumphosphat-Trihydrat in 0.5 ml 1,2-Dimethoxyethan wird unter Stickstoff auf 85°C erhitzt. Dann werden 3.9 mg (6 μ mol) Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid und 1 Tropfen Triethylamin zugegeben und 18 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch préparative HPLC gereinigt: 3-[6-Oxo-1-(6-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-pyridin-2-ylmethyl)-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril Formiat ("A2") als leicht gelbliches Lyophilisat; ESI 530;

¹H-NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1.68 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 7.21 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz; 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (s, 1H, Formiat-H), 8.24 (m, 2H), 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.20 (s, 2H).

Beispiel 3

[0157] Die Herstellung von 2-(4-{5-[1-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-thiophen-2-ylmethyl)-6-m-tolyl-2H-pyridazin-3-on ("A3") erfolgt analog nachstehendem Schema



3.1 Eine Suspension von 882 mg (4.47 mmol) 3-(6-Oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-benzonitril in 50 ml DMF wird nacheinander mit 890 mg (4.47 mmol) (4-Brom-2-thienyl)-methanol, 1.80 mg (6.71 mmol) Triphenylphosphin und 1.50 mg (8.71 mmol) Di-tert.-butylazodicarboxylat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ein-

gedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Ethylacetat/Cyclohexan als Laufmittel chromatographiert: 3-[1-(4-Bromthiophen-2-ylmethyl)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril als beiger Feststoff; ESI 372,374.

3.2 Eine Lösung von 1.00 g (2.69 mmol) 3-[1-(4-Bromthiophen-2-ylmethyl)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril und 905 mg (3.49 mmol) Bis-(pinacolato)-dibor in 10 ml DMF wird mit 791 mg (8.06 mmol) Kaliumacetat versetzt und unter Argon auf 70°C erhitzt. Dann werden 94 mg (0.13 mmol) Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid zugegeben und 1 Stunde bei 70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit tert.-Butylmethylether verrührt: 3-[6-Oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-thiophen-2-ylmethyl]-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril als brauner Feststoff, der ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt wird.

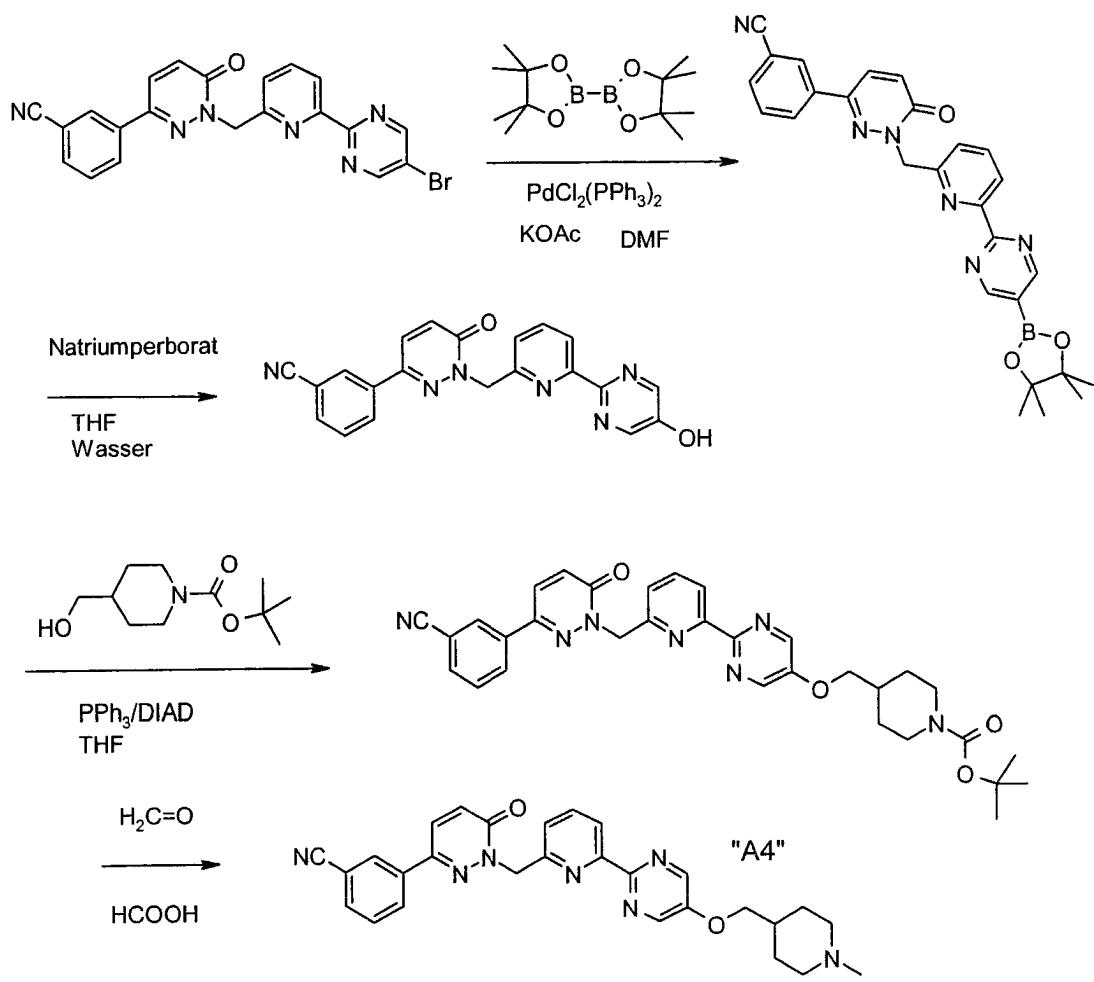
3.3 Eine Lösung von 1.00 g (ca. 2 mmol) 3-[6-Oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-thiophen-2-ylmethyl]-1,6-dihydropyridazin-3-yl]-benzonitril und 704 mg (2.47 mmol) 2-Brom-5-iodpyrimidin in 10 ml Ethylenglycoldimethylether wird mit 1.27 g (4.94 mmol) Trikaliumphosphat-Trihydrat versetzt und unter Argon auf 80°C erhitzt. Dann werden 28 mg (0.04 mmol) Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei 80°C unter Argon gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur abgesaugt. Das Filtrat wird zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wird eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Petrolether/Ethylacetat chromatographiert: 3-[1-[4-(5-Brompyrimidin-2-yl)-thiophen-2-ylmethyl]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril als beige Kristalle; ESI 450,452;

¹H-NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 5.56 (s, 2H), 7.16 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 1 Hz, 1H), 8.98 (s, 2H).

3.4 Die letzte Stufe wird analog zum vorangehenden Beispiel 2 durchgeführt. Man erhält 2-(4-[5-[1-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl]-thiophen-2-ylmethyl)-6-m-tolyl-2H-pyridazin-3-on ("A3");
¹H-NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1.85 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 8.38 (t, J = 1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 9.48 (bs, 1H).

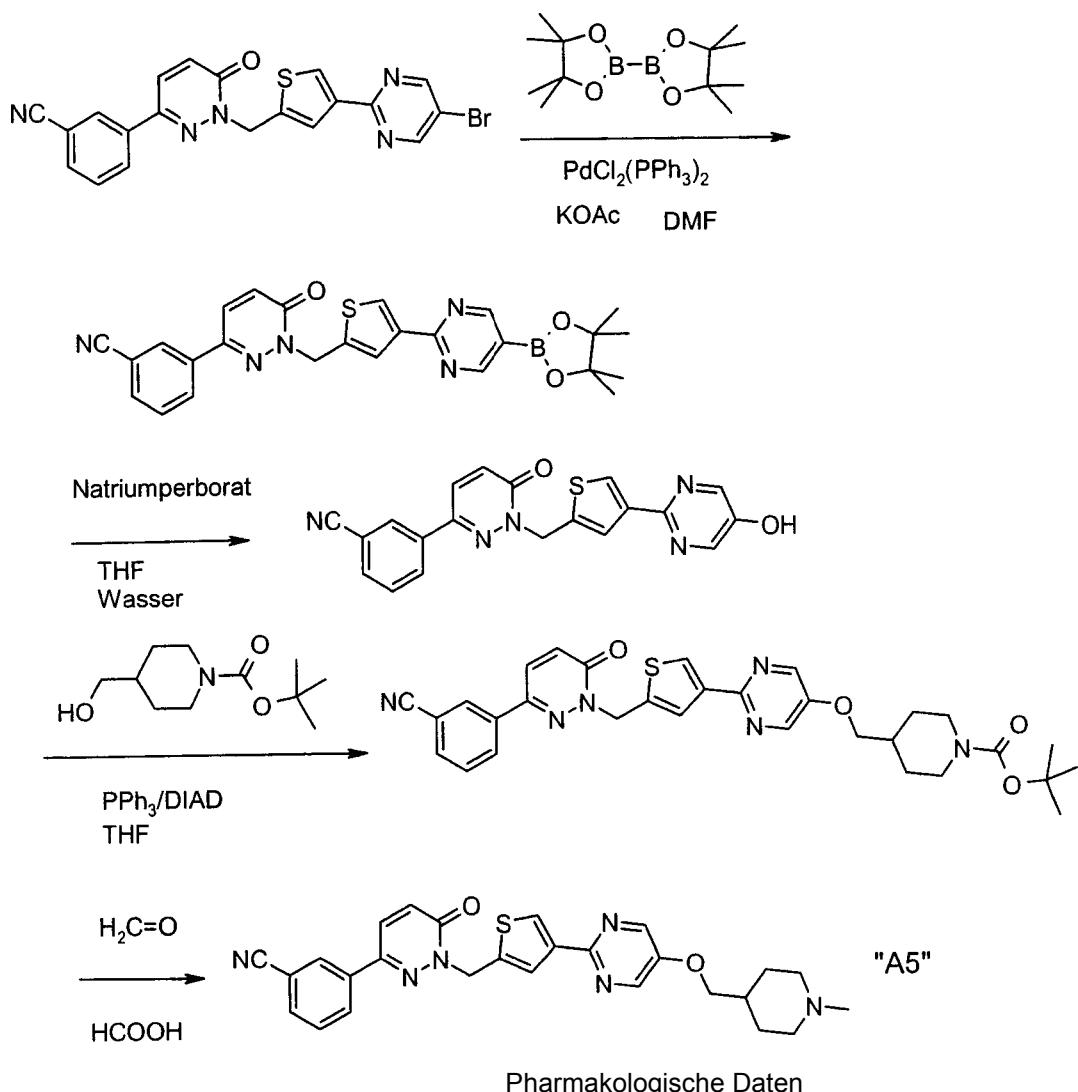
Beispiel 4

[0158] Die Herstellung von 2-[6-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-pyridin-2-ylmethyl]-6-m-tolyl-2H-pyridazin-3-on ("A4") erfolgt analog nachstehendem Schema



Beispiel 5

[0159] Die Herstellung von 2-{4-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-thiophen-2-ylmethyl}-6-m-tolyl-2H-pyridazin-3-on ("A5") erfolgt analog nachstehendem Schema



[0160]

Met-Kinase-Inhibierung

Tabelle 1

Verbindung Nr.	IC ₅₀ (Enzym)	IC ₅₀ (Zelle)
"A1"	A	B
"A2"		A

IC₅₀: 10 nM – 1 µM = A

1 µM–10 µM = B

> 10 mM = C

[0161] Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

Beispiel A: Injektionsgläser

[0162] 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 Wirk-

stoff.

Beispiel B: Suppositorien

[0163] 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.

Beispiel C: Lösung

[0164] 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.

Beispiel D: Salbe

[0165] Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

[0166] 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

[0167] Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

[0168] 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

[0169] 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.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

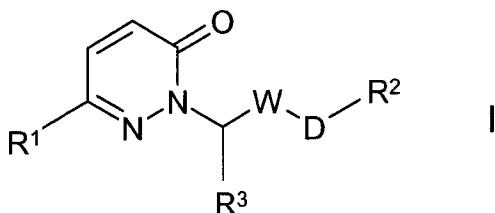
- WO 03/037349 A1 [0022]
- EP 1043317 A1 [0023]
- EP 1061077 A1 [0023]
- EP 0738716 A2 [0024]
- EP 0711759 B1 [0024]
- US 4397854 [0024]
- JP 57-95964 [0025]
- WO 97/22596 [0137]
- WO 97/30035 [0137]
- WO 97/32856 [0137]
- WO 98/13354 [0137]
- WO 99/02166 [0137]
- WO 00/40529 [0137]
- WO 00/41669 [0137]
- WO 01/92224 [0137]
- WO 02/04434 [0137]
- WO 02/08213 [0137]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Weinstein-Oppenheimer et al. Pharma. & Therap., 2000, 88, 229–279 [0004]
- S. Serhou et al. in Oncogene, Vol. 23, Nr. 31, Seiten 5387–5393 (2004) [0005]
- J. G. Christensen et al. in Cancer Res. 2003, 63(21), 7345–55 [0006]
- H. Hov et al. in Clinical Cancer Research Vol. 10, 6686–6694 (2004) [0006]
- Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783–93 [0017]
- White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064–7072 [0017]
- Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95–105 [0017]
- Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, Seiten 333–338 [0018]
- Campos-González, R. und Glenney, Jr., J. R. 1992, J. Biol. Chem. 267, Seite 14535 [0018]
- Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11–19 [0019]
- Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191–214 [0019]
- Ross et al., 2002, Biochem. J. [0020]
- Int. J. Pharm. 115, 61–67 (1995) [0030]
- Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart [0059]
- W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334–342 [0061]
- Dhanabal et al., Cancer Res. 59: 189–197 [0141]
- Xin et al., J. Biol. Chem. 274: 9116–9121 [0141]
- Sheu et al., Anticancer Res. 18: 4435–4441 [0141]
- Ausprunk et al., Dev. Biol. 38: 237–248 [0141]
- Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52: 413–427 [0141]
- Nicosia et al., In Vitro 18: 538–549 [0141]
- Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11–19 [0143]
- Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191–214 [0143]
- Ross et al., 2002, Biochem. J. [0144]

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



worin

R¹ H, A, Ar oder Het,

R² H, A, Hal, OR³, N(R³)₂, N=CR³N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, Het, -(C(R³)₂)_nN(R³)₂, -(C(R³)₂)_nHet, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet, S[C(R³)₂]_nN(R³)₂, S[C(R³)₂]_nHet, -NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nHet, NHCON(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet, NH-CO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCO[C(R³)₂]_nHet, CON(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nHet, COHet oder COA,

R³ H oder A,

W einen fünf- oder sechsgliedrigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiert sein kann,

D einen fünf- oder sechsgliedrigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiert sein kann,

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

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

und/oder worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O, NH, S, SO, SO₂ und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,

oder

cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR³, N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂ und/oder S(O)_mA substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

Het 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, OR³, N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, CO-Het¹, Het¹, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]nHet¹, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹, NHCOOA, NHCON(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NH-COO[C(R³)₂]_nHet¹, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet¹, OCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]_nHet¹, CO-Het¹, CHO, COA, =S, =NH, =NA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

Het¹ einen einkernigen gesättigten 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,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 0, 1 oder 2,

n 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

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

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, bedeutet,

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

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

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

bedeutet,

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

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

R¹ Ar bedeutet,

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

5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1–4, worin
 $R^2 H$, A , $-[C(R^3)_2]_n Het$ oder $O[C(R^3)_2]_n Het$
bedeutet,

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

6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1–5, worin
 $R^3 H$ bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1–6, worin
 W Thiazol-diyl, Thiophen-diyl, Furan-diyl, Pyridin-diyl oder Pyrimidin-diyl,
wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiert sein können,
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1–7, worin
 D Thiazol-diyl, Thiophen-diyl, Furan-diyl, Pyrrol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl, Pyrazol-diyl, Imidazol-diyl, Thiadiazol-diyl, Pyridazin-diyl, Pyrazin-diyl, Pyridin-diyl oder Pyrimidin-diyl,
wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiert sein können,
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1–8, worin
 Het Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl oder Imidazolidinyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch $=O$ und/oder A substituiert sein können,
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1–9, worin
 Het^1 Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl oder Imidazolidinyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch $=O$ und/oder A substituiert sein können,
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

11. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1–10, worin
 $R^1 Ar$,
 $R^2 H$, A , $-[C(R^3)_2]_n Het$ oder $O[C(R^3)_2]_n Het$,
 $R^3 H$,
 W Thiazol-diyl, Thiophen-diyl, Furan-diyl, Pyridin-diyl oder Pyrimidin-diyl,
wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiert sein können,
 D Thiazol-diyl, Thiophen-diyl, Furan-diyl, Pyrrol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl, Pyrazol-diyl, Imidazol-diyl, Thiadiazol-diyl, Pyridazin-diyl, Pyrazin-diyl, Pyridin-diyl oder Pyrimidin-diyl,
wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiert sein können,
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1–6 C-Atomen,
 Ar ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder CN substituiertes Phenyl,
 Het Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl oder Imidazolidinyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch $=O$ und/oder A substituiert sein können,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 0, 1, 2, 3 oder 4
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich

lich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

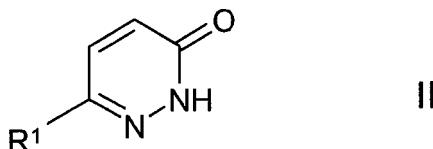
12. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe

Nr.	Struktur und/oder Name
"A1"	6-(3,5-Difluorphenyl)-2-(5'-methyl-[2,2']bipyridinyl-6-ylmethyl)-2H-pyridazin-3-on
"A2"	3-[6-Oxo-1-(6-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-pyridin-2-ylmethyl)-1,6-dihdropyridazin-3-yl]-benzonitril
"A3"	2-(4-{5-[1-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-thiophen-2-ylmethyl)-6-m-tolyl-2H-pyridazin-3-on
"A4"	2-{6-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-pyridin-2-ylmethyl}-6-m-tolyl-2H-pyridazin-3-on
"A5"	2-{4-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-thiophen-2-ylmethyl}-6-m-tolyl-2H-pyridazin-3-on

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

13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1–12 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



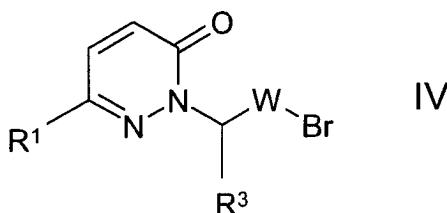
worin R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
mit einer Verbindung der Formel III

R³-CHL-W-D-R³

III,

worin W, D, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und
L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,
umsetzt,
oder

b) eine Verbindung der Formel II



worin R¹, R³ und W die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel V

X-D-R²

V,

worin D und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und X einen Boronsäureesterrest bedeutet,
umsetzt,
oder

c) einen Rest R² in einen anderen Rest R² umwandelt, indem man eine Aminogruppe acyliert oder alkyliert,
oder

d) daß man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hy-

drogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,
und/oder
eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

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

15. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1–12 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, 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.

16. Verwendung nach Anspruch 15 von Verbindungen gemäß Anspruch 1–12, 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 Tyrosinkinasen durch die Verbindungen nach Anspruch 1–16 beeinflußt werden.

17. Verwendung nach Anspruch 15, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung von Met-Kinase durch die Verbindungen nach Anspruch 1–12 beeinflußt werden.

18. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, wobei die zu behandelnde Krankheit ein fester Tumor ist.

19. Verwendung nach Anspruch 18, 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 Kehlkopft und/oder der Lunge stammt.

20. Verwendung nach Anspruch 18, wobei der feste Tumor aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom stammt.

21. Verwendung nach Anspruch 19, wobei der feste Tumor aus der Gruppe der Lungadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom stammt.

22. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, wobei die zu behandelnde Krankheit ein Tumor des Blut- und Immunsystems ist.

23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei der Tumor aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie stammt.

24. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

25. 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 12, und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
und
(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen