



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 14 019 T2** 2007.01.18

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 432 702 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 14 019.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP02/09942**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 779 309.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/022836**

(86) PCT-Anmeldetag: **05.09.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **20.03.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **30.06.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **16.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **18.01.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 401/14** (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0121494 05.09.2001 GB

(73) Patentinhaber:

**SmithKline Beecham p.l.c., Brentford, Middlesex,
GB**

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR**

(72) Erfinder:

**DEAN, c/o GlaxoSmithKline, David Kenneth,
Harlow, Essex CM19 5AW, GB; NAYLOR, c/o
GlaxoSmithKline, Antoinette, Harlow, Essex CM19
5AW, GB; TAKLE, c/o GlaxoSmithKline, Andrew
Kenneth, Harlow, Essex CM19 5AW, GB; WILSON,
c/o GlaxoSmithKline, David Matthew, Harlow,
Essex CM19 5AW, GB**

(54) Bezeichnung: **STICKSTOFF ENTHALTENDE HETEROZYKLEN UND IHRE VERWENDUNG ALS RAF INHIBITOREN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft neue Verbindungen und ihre Verwendung als Pharmazeutika, insbesondere als Raf-Kinase-Inhibitoren zur Behandlung von neurotraumatischen Erkrankungen, Krebs, chronischer Neurodegeneration, Schmerz, Migräne und Herzhypertrophie.

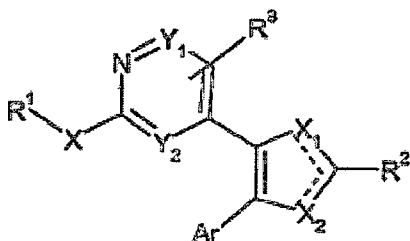
[0002] WO-A-00 25791 offenbart Pyridin- oder Pyrimidin-substituierte Pyrazine zur Behandlung von Zytokin-vermittelten Erkrankungen.

[0003] Raf-Proteinkinasen sind Schlüsselkomponenten der Signal-Weiterleitungs-Wege, durch welche spezifische extrazelluläre Reize präzise zelluläre Antworten in Säugetierzellen hervorrufen. Aktivierte Zelloberflächen-Rezeptoren aktivieren ras/rap-Proteine auf der inneren Seite der Plasmamembran, welche dann Raf-Proteine rekrutieren und aktivieren. Aktivierte Raf-Proteine phosphorylieren und aktivieren die intrazellulären Proteinkinasen MEK1 und MEK2. Dann katalysieren aktivierte MEKs die Phosphorylierung und Aktivierung von p42/p44-Mitogenaktivierten Proteinkinasen (MAPK). Eine Vielzahl von zytoplasmatischen und Zellkern-Substraten von aktivierten MAPK sind bekannt, welche direkt oder indirekt zur zellulären Antwort auf Umgebungsveränderungen beitragen. Drei bestimmte Gene sind in Säugetieren identifiziert worden, die Raf-Proteine codieren: A-Raf, B-Raf und C-Raf (auch bekannt als Raf-1) und isoforme Varianten, die aus differentiellem Spleißen von mRNA entstehen, sind bekannt.

[0004] Inhibitoren von Raf-Kinasen sind zur Verwendung bei der Unterbrechung des Tumorzellen-Wachstums und daher zur Behandlung von Krebsarten, z.B. des Retikulumzellensarkoms, des Lungenadenokarzinoms, des kleinzelligen Lungenkrebses und des Pankreas- und Brustkarzinoms, vorgeschlagen worden; auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, die mit neuronaler Degeneration in Zusammenhang stehen, die von ischämischen Ereignissen herrührt, einschließlich cerebraler Ischämie nach Herzstillstand, Schlaganfall und Multi-Infarkt-Demens, und auch nach cerebralen ischämischen Ereignissen wie etwa jenen, die aus Schädelverletzung, Chirurgie und/oder während der Geburt eines Kindes herrühren; auch bei chronischer Neurodegeneration wie etwa bei Alzheimer und Parkinson; auch bei der Behandlung von Schmerz, Migräne und Herzhypertrophie.

[0005] Wir haben nun eine Gruppe von neuen Verbindungen entdeckt, die Inhibitoren von Raf-Kinasen, im Besonderen Inhibitoren der B-Raf-Kinase, sind.

[0006] Gemäß der Erfindung werden Verbindungen der Formel (I) zur Verfügung gestellt:



wobei:

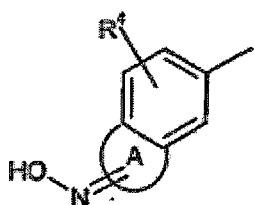
X für O, CH₂, CO, S oder NH steht oder die Einheit X-R¹ Wasserstoff ist;

Y₁ und Y₂ unabhängig voneinander CH oder N darstellen;

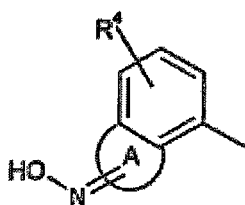
R¹ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₆-alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₆-alkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl-C₁₋₆-alkyl ist, von denen jeder, außer Wasserstoff, gegebenenfalls substituiert sein kann;

R² für ONR⁶R⁷ steht;

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₆-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C₁₋₆-alkyl sind, von denen jeder, außer Wasserstoff, gegebenenfalls substituiert sein kann, oder R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 12-gliedrigen monocyclischen oder bicyclischen Ring bilden, welcher gegebenenfalls bis zu drei Heteroatome einschließt, ausgewählt aus O, N oder S, wobei der Ring gegebenenfalls substituiert sein kann; Ar ein Rest der Formel a) oder b) ist:



a)



b)

wobei A einen kondensierten 5- bis 7-gliedrigen Ring darstellt, welcher gegebenenfalls bis zu zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus O, S und NR⁵, wobei R⁵ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist, wobei der Ring gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy oder Keto;

R³ und R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, Aryl-C₁₋₆-alkoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Azido, Amino, mono- und di-N-C₁₋₆-Alkylamino, Acylamino, Arylcarbonylamino, Acyloxy, Carboxy, Carbonsäuresalzen, Carbonsäureestern, Carbamoyl, mono- und di-N-C₁₋₆-Alkylcarbamoyl, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, Aryloxy-carbonyl, Ureido, Guanidino, C₁₋₆-Alkylguanidino, Amidino, C₁₋₆-Alkylamidino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylsulfinyl oder C₁₋₆-Alkylsulfonyl; und

einer der Reste X₁ und X₂ ausgewählt ist aus O, S oder NR¹¹ und der andere Rest CH ist, wobei R¹¹ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Aryl oder Aryl-C₁₋₆-alkyl ist;

oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

[0007] Wie sie hier verwendet wird, stellt die Doppelbindung, die durch die gepunkteten Linien der Formel (I) dargestellt wird, die möglichen regioisomeren Ringformen der Verbindungen dar, die in den Umfang dieser Erfindung fallen, wobei sich die Doppelbindung zwischen Nicht-Heteroatomen befindet.

[0008] Die Hydroxyimino-Einheit kann an einem der Kohlenstoffatome des nicht-aromatischen Rings bei den Resten a) und b) positioniert sein.

[0009] Die Hydroxyimino-Einheit kann entweder als E- oder als das Z-Isomere oder als ein Gemisch von beiden vorkommen. Alkyl- und Alkenylreste, auf die hier Bezug genommen wird, einzeln oder als Teil größerer Reste, z.B. Alkoxy, können unverzweigte oder verzweigte Reste mit bis zu sechs Kohlenstoffatomen sein und sind gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Aryl-C₁₋₆-Alkoxy, Aryl-C₁₋₆-Alkylthio, Amino, mono- oder di-C₁₋₆-Alkylamino, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Carboxy und Estern davon, Amid, Sulfonamido, Ureido, Guanidino, C₁₋₆-Alkylguanidino, Amidino, C₁₋₆-Alkylamidino, C₁₋₆-Acyloxy, Azido, Hydroxy, Hydroxyimino und Halogen, substituiert.

[0010] Cycloalkyl- und Cycloalkenylreste, auf die hier Bezug genommen wird, schließen Reste mit von drei bis sieben Ring-Kohlenstoffatomen ein und sind gegebenenfalls substituiert, wie hier vorstehend für Alkyl und Alkenylreste beschrieben.

[0011] Optionale Substituenten für Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylreste schließen Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Aryl-C₁₋₆-alkoxy, Aryl-C₁₋₆-alkylthio, Amino, mono- oder di-C₁₋₆-Alkylamino, Aminosulfonyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Carboxy und Ester davon, Amid, Ureido, Guanidino, C₁₋₆-Alkylguanidino, Amidino, C₁₋₆-Alkylamidino, C₁₋₆-Acyloxy, Hydroxy und Halogen oder eine Kombination davon ein. Bevorzugt sind die Substituenten mono- oder di-C₁₋₆-Alkylamino, Heterocyclo-C₁₋₆-alkylamino oder C₁₋₆-Acylamino.

[0012] Alternativ enthält der optionale Substituent einen in Wasser löslich machenden Rest; geeignete löslich machende Einheiten werden für Fachleuten offensichtlich sein und schließen Hydroxy- und Aminreste ein. Noch stärker bevorzugt schließt der optionale Substituent Amino, mono- oder di-C₁₋₆-Alkylamino, Amin enthaltendes Heterocyclyl oder Hydroxy oder eine Kombination davon ein.

[0013] Wenn er hier verwendet wird, schließt der Begriff „Aryl“, wenn nicht anders definiert, einzelne oder kondensierte Ringe, geeigneterweise mit von 4 bis 7, bevorzugt 5 oder 6, Ringatomen in jedem Ring, ein, wobei die Ringe jeweils unsubstituiert oder mit zum Beispiel bis zu drei Substituenten substituiert sein können.

[0014] Geeignete Arylreste schließen Phenyl und Naphthyl wie etwa 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl ein.

[0015] Wenn er hier in Bezug auf R^6 oder R^7 verwendet wird, bedeutet der Begriff „monocyclischer Ring“ ein 3- bis 7-gliedriges Ringsystem, zum Beispiel Phenyl, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin, Piperizin, Indol oder Indolin. Der Begriff „bicyclischer Ring“ bedeutet ein 7- bis 12-gliedriges kondensiertes Ringsystem, z.B. Naphthyl.

[0016] Wenn es hier verwendet wird, bedeutet Hetero- C_{1-6} -Alkyl- eine C_{1-6} -Kohlenstoffkette, in der das endständige Kohlenstoffatom in der Kette durch ein Heteroatom, ausgewählt aus N, O, oder S, substituiert ist, zum Beispiel C_{1-6} -Alkylamino, C_{1-6} -Alkyloxy oder C_{1-6} -Alkylthio.

[0017] C_{1-6} -Alkylhetero- C_{1-6} -alkyl bedeutet eine C_{3-13} -Alkylkette, in der eines der Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, ausgewählt aus N, O, oder S, ersetzt worden ist, zum Beispiel C_{1-6} -Alkylamino- C_{1-6} -alkyl oder C_{1-6} -Alkylaminodi- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -Alkyloxy- C_{1-6} -alkyl-, C_{1-6} -Alkylthio- C_{1-6} -alkyl- oder C_{1-6} -Alkylthiodi- C_{1-6} -alkyl.

[0018] Wenn er hier verwendet wird, schließt der Begriff „Heterocyclyl“, wenn nicht anders definiert, nicht-aromatische, einzelne oder kondensierte, gesättigte oder ungesättigte Ringe mit geeigneterweise bis zu vier Heteroatomen in jedem Ring, deren jedes ausgewählt ist aus O, N und S, ein, wobei die Ringe unsubstituiert oder mit zum Beispiel bis zu drei Substituenten substituiert sein können. Jeder heterocyclische Ring weist geeigneterweise 4 bis 7, bevorzugt 5 oder 6, Ringatome auf. Ein kondensiertes heterocyclisches Ringsystem kann carbocyclische Ringe einschließen und braucht nur einen heterocyclischen Ring einzuschließen. Beispiele für Heterocyclylreste schließen Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazolidin und Pyrazolidin ein.

[0019] Wenn er hier verwendet wird, schließt der Begriff „Heteroaryl“, wenn nicht anders definiert, mono- und bicyclische heteroaromatische Ringsysteme, die bis zu vier, bevorzugt 1 oder 2, Heteroatome, jedes ausgewählt aus O, N und S, umfassen, ein. Jeder Ring kann 4 bis 7, bevorzugt 5 oder 6, Ringatome aufweisen. Ein bicyclisches heteroaromatisches Ringsystem kann einen carbocyclischen Ring einschließen. Beispiele für Heteroarylreste schließen Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Pyridin, Pyrimidin, Oxazol, Thiazol, Thiadiazol, Triazol, Imidazol und Benzimidazol ein.

[0020] Wenn er hier verwendet wird (außer in Bezug auf R^6 und R^7), bedeutet der Begriff „monocyclisch“ einen aromatischen oder heteroaromatischen Rest mit einem 3- bis 8-gliedrigen Ringsystem, zum Beispiel Phenyl, Pyridin oder Pyran. Wenn er hier verwendet wird, bedeutet der Begriff „bicyclischer Ring“ ein aromatisches oder heteroaromatisches kondensiertes Ringsystem, bei dem mindestens einer der Ringe aromatisch oder heteroaromatisch ist, zum Beispiel Naphthyl, Indol, Benzofuran, Inden, kondensiertes Phenylcyclohexan oder kondensiertes Phenylcyclopentan.

[0021] Aryl-, Heterocyclyl-, Heteroarylreste und mono- und bicyclische Ringsysteme können gegebenenfalls mit bevorzugt bis zu drei Substituenten substituiert sein. Geeignete Substituenten schließen Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyl, Aryl, Aryl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkyl, Halogen- C_{1-6} -alkyl, Aryl- C_{1-6} -alkoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Azido, Amino, mono- und di-N- C_{1-6} -Alkylamino, Acylamino, Arylcarbonylamino, Acyloxy, Carboxy, Carbonsäuresalze, Carbonsäureester, Carbamoyl, mono- und di-N- C_{1-6} -Alkylcarbamoyl, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl, Aryloxycarbonyl, Ureido, Guanidino, C_{1-6} -Alkylguanidino, Amidino, C_{1-6} -Alkylamidino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, C_{1-6} -Alkylthio, C_{1-6} -Alkylsulfinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, Heterocyclyl, Heteroaryl, Heterocyclyl- C_{1-6} -alkyl, Hydroxyimino- C_{1-6} -alkyl und Heteroaryl- C_{1-6} -alkyl und Kombinationen davon ein.

[0022] Bevorzugt enthält der optionale Substituent einen in Wasser löslich machenden Rest; geeignete löslich machende Einheiten werden für Fachleuten offensichtlich sein und schließen Hydroxy- und Aminreste ein. Noch stärker bevorzugt schließt der optionale Substituent Amino, mono- oder di- C_{1-6} -Alkylamino, einen Amin enthaltenden Heterocyclus oder Hydroxy oder eine Kombination davon ein. Andere bevorzugte Substituenten sind C_{1-6} -Alkyl und C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkyl.

[0023] Wenn er hier verwendet wird, stellt der Begriff Halogen Fluor, Chlor, Brom oder Iod dar.

[0024] X ist bevorzugt NH, oder $X-R^1$ ist bevorzugt Wasserstoff.

[0025] Wenn X für NH steht, ist R^1 bevorzugt Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl.

[0026] Wenn Y_1 und Y_2 für CH stehen, ist $X-R^1$ bevorzugt Wasserstoff.

[0027] Wenn Y_2 für N steht, ist R^1 bevorzugt Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl.

[0028] R^{11} ist bevorzugt Wasserstoff.

[0029] Am stärksten bevorzugt ist $X-R^1$ Wasserstoff.

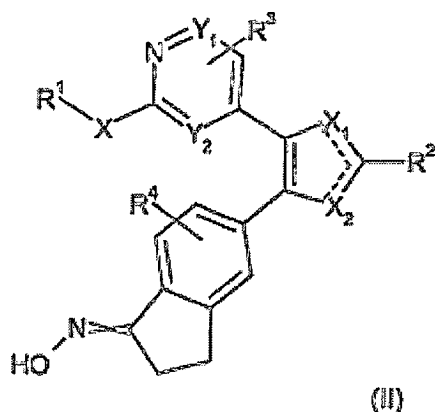
[0030] Bevorzugt stehen X_1 oder X_2 für S oder O, am stärksten bevorzugt für O.

[0031] A ist bevorzugt ein kondensierter 5-gliedriger Ring, gegebenenfalls mit bis zu zwei Heteroatomen, ausgewählt aus O, S und NR^5 , wobei R^5 Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ist, wobei der Ring gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten, ausgewählt aus Halogen, C_{1-6} -Alkyl, Hydroxy, C_{1-6} -Alkoxy oder Keto, substituiert ist.

[0032] Noch stärker bevorzugt ist A ein kondensierter 5-gliedriger Ring.

[0033] Bevorzugt sind R^6 und R^7 unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heterocyclyl- C_{1-6} -alkyl, wobei jeder der Reste, außer Wasserstoff, gegebenenfalls substituiert sein kann oder R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen Monocyclus bilden, welcher gegebenenfalls bis zu drei Heteroatomen einschließt, ausgewählt aus O, N oder S, wobei der Ring gegebenenfalls substituiert sein kann.

[0034] Am stärksten bevorzugt sind die Verbindungen der Erfindung von der Formel (II):



wobei R^1 , X, Y_1 , Y_2 , R^3 , X_1 , X_2 , R^2 und R^4 wie für die Verbindungen der Formel (I) definiert sind oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

[0035] Die Verbindungen der Formel (I) weisen bevorzugt ein Molekulargewicht von weniger als 800 auf.

[0036] Bevorzugte Substituenten für den Rest Ar schließen Halogen, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl, Hydroxyimino- C_{1-6} -alkyl und C_{1-6} -Alkoxy ein.

[0037] Es ist selbstverständlich, dass die Erfindung pharmazeutisch verträgliche Derivate der Verbindungen der Formel (I) einschließt und dass diese innerhalb des Umfangs der Erfindung eingeschlossen sind.

[0038] Besondere Verbindungen gemäß der Erfindung schließen jene, die in den Beispielen erwähnt werden, und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze ein. Wie es hier verwendet wird, schließt „pharmazeutisch verträgliche Derivate“ jedes/jeden beliebige(n) pharmazeutisch verträgliches Salz, Ester oder Salz eines solchen Esters einer Verbindung der Formel (I) ein, das/der bei Verabreichung an den Empfänger (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel (I) oder einen wirksamen Metaboliten oder Rest davon zur Verfügung stellen kann.

[0039] Es ist selbstverständlich, dass für die Verwendung in der Medizin die Salze der Verbindungen der Formel (I) pharmazeutisch verträglich sein sollten. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze werden Fachleuten offensichtlich sein und schließen jene ein, die in J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, beschrieben sind, wie etwa Säureadditionssalze, die mit anorganischen Säuren, z.B. mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, und mit organische Säuren, z.B. mit Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Benzoesäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Naphthalinsulfonsäure, gebildet werden. Andere Salze, z.B. Oxalate, können zum Beispiel bei der Isolierung von Verbindungen der Formel (I) verwendet werden und sind innerhalb des Umfangs dieser Erfindung eingeschlossen.

[0040] Die Verbindungen dieser Erfindung können in kristalliner oder nicht-kristalliner Form vorliegen und können, falls kristallin, gegebenenfalls hydratisiert oder solvatisiert sein. Diese Erfindung schließt innerhalb ihres Umfangs stöchiometrische Hydrate ebenso wie Verbindungen, die variable Mengen von Wasser enthalten, ein.

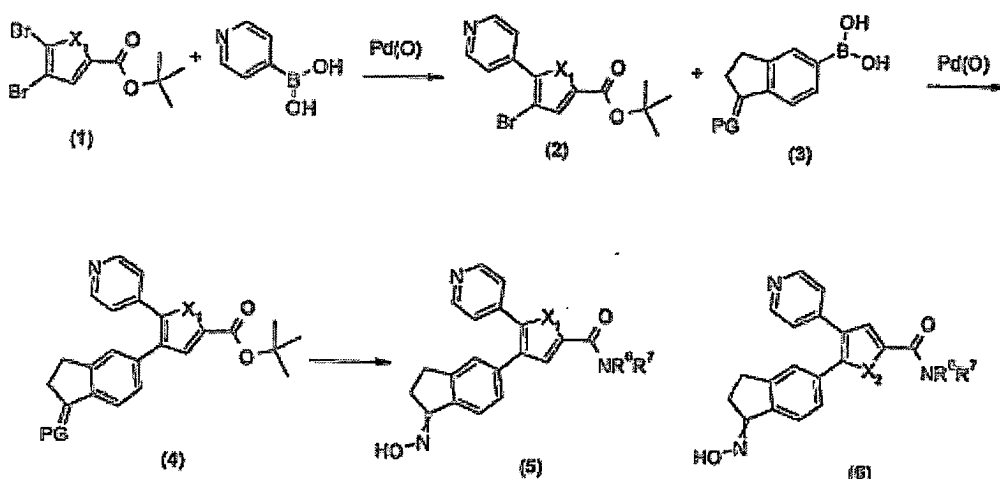
[0041] Die Erfindung erstreckt sich auf alle isomeren Formen einschließlich Stereoisomere und geometrischer Isomere der Verbindungen der Formel (I) einschließlich Enantiomere und von Gemischen davon, z.B. von Racematen. Die unterschiedlichen isomeren Formen können durch konventionelle Verfahren voneinander getrennt oder gelöst werden, oder ein gegebenes Isomer kann durch konventionelle synthetische Verfahren oder durch stereospezifische oder asymmetrische Synthesen erhalten werden.

[0042] Da die Verbindungen der Formel (I) für die Verwendung in Arzneimitteln gedacht sind, ist es ohne weiteres selbstverständlich, dass sie jeweils bevorzugt in im Wesentlichen reiner Form, zum Beispiel mindestens 60 % rein, stärker geeignet mindestens 75 % rein und bevorzugt 85 %, besonders schließlich mindestens 98 % rein (Prozentangaben sind auf einer Gewicht-zu-Gewicht-Basis). Unreine Herstellungsverfahren der Verbindungen können zum Herstellen der reineren Formen, die in den Arzneimitteln verwendet werden, verwendet werden.

[0043] Verbindungen der Formel (I) sind Furan-, Pyrrol- und Thiophenderivate, die ohne weiteres unter Verwendung von Verfahren hergestellt werden können, die Fachleuten wohlbekannt sind, aus Ausgangsmaterialien, die entweder kommerziell verfügbar sind oder aus solchen durch Analogie mit wohlbekannten Verfahren hergestellt werden können. Siehe zum Beispiel W. Friedrichsen (S. 351, Furane), R. J. Sundberg (S. 119, Pyrrole) und J. Nakayama (S. 607, Thiophene) in Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, volume 2, Hrsg. der Reihe: A. R. Katritzky, C. W. Rees und E. F. V. Scriven.

[0044] Typischerweise können die Verbindungen dieser Erfindung durch ein schrittweises, durch Übergangsmetalle katalysiertes Kreuzkopplungs-Verfahren an einem 2,3-Dihalogenheterocyclus, wie in Schema 1 gezeigt, hergestellt werden; dies ist insbesondere für Furan- oder Thiophenderivate anwendbar, d.h. wenn entweder X_1 oder X_2 O oder S sind. Zum Beispiel führt eine Suzuki-Kopplung von Pyridin-4-boronsäure mit 2,3-Dibromfuran-5-carbonsäure-tert-butylester (1) bevorzugt zur Bildung des 2-(4-Pyridyl)-Derivats (2). Anschließend Suzuki-Reaktion mit einem Indanonboronsäurederivat (3, wobei PG für O, N-OMe oder eine andere Schutzgruppe für Ketone steht) erzeugt dann das Derivat (4). Danach kann der Esterrest unter Verwendung angemessener konventioneller Austausch-Verfahren für funktionelle Reste in einen Amidrest umgewandelt und der Rest PG in einen Hydroxyiminorest wie in (5) umgewandelt werden. Es ist auch selbstverständlich für einen Fachmann, dass die vorstehenden Kreuzkopplungs-Reaktionen in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werden können, wobei ein Zugang zu den regioisomeren Heterocyclen eröffnet wird (6).

Schema 1



wobei X_1 , X_2 , R^6 und R^7 wie für die Verbindungen der Formel (I) definiert sind und PG eine Schutzgruppe ist.

[0045] Während der Synthese der Verbindungen der Formel (I) können instabile funktionelle Reste in den Zwischenstufen-Verbindungen, z.B. Hydroxy-, Carboxy- und Aminogruppen, geschützt werden. Eine umfassende Diskussion der Wege, auf denen verschiedene instabile funktionelle Reste geschützt werden können, und der Verfahren zum Spalten der resultierenden geschützten Derivate wird zum Beispiel in Protective Groups in Organic Chemistry, T. W. Greene und P. G. M. Wuts (Wiley-Interscience, New York, 2nd edition,

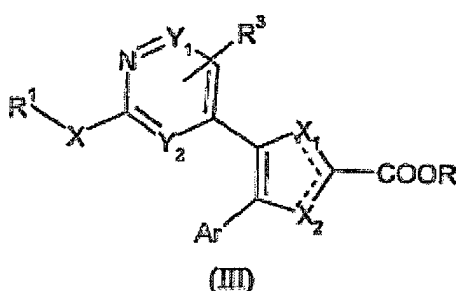
1991) präsentiert.

[0046] Die Verbindungen der Formel (I) können einzeln oder als Verbindungs-Bibliotheken, die mindestens 2, zum Beispiel 5 bis 1000 Verbindungen und stärker bevorzugt 10 bis 100 Verbindungen der Formel (I) umfassen, hergestellt werden. Bibliotheken von Verbindungen der Formel (I) können durch ein kombinatorisches „Teile-und-mische“-Verfahren oder durch mehrfache Parallelsynthese unter Verwendung entweder einer Lösungs-Phasen- oder einer Festphasenchemie mit Verfahren, die Fachleuten bekannt sind, hergestellt werden.

[0047] So wird gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung eine Verbindungs-Bibliothek, die mindestens 2 Verbindungen der Formel (I) oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon umfasst, zur Verfügung gestellt.

[0048] Pharmazeutisch verträgliche Salze können konventionell durch Umsetzung mit der/dem angemessenen Säure oder Säurederivat hergestellt werden.

[0049] Die neuen Carbonsäureester und die entsprechenden Säuren der Formel (III), die als Zwischenstufen bei der Synthese der Verbindungen der Formeln (I) und (II) verwendet werden, bilden auch einen Teil der vorliegenden Erfindung:



wobei X, Y₁, Y₂, R¹, R³, Ar, X₁ und X₂ wie für die Verbindungen der Formel (I) definiert sind und R Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder Aryl-C₁₋₆-alkyl ist.

[0050] Wie vorstehend angegeben, sind die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Derivate nützlich zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, bei denen Raf-Kinasen, im Besonderen B-Raf-Kinase, beteiligt sind.

[0051] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon als Inhibitor der B-Raf-Kinase zur Verfügung gestellt.

[0052] Wie vorstehend angegeben, sind die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Derivate nützlich zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, die mit neuronaler Degeneration, die von ischämischen Ereignissen herrührt, in Zusammenhang stehen, von Krebs ebenso wie von chronischer Neurodegeneration, Schmerz, Migräne und Herzhypertrophie.

[0053] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe einer neurotraumatischen Erkrankung in einem Säugetier, das derer bedarf, zur Verfügung gestellt, welches das Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon an das Säugetier umfasst.

[0054] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon bei der Herstellung eines Medikaments zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung eines jeglichen Krankheitszustandes in einem Menschen oder einem anderen Säugetier, welcher durch ein neurotraumatisches Ereignis verschlimmert oder verursacht wird, zur Verfügung gestellt.

[0055] Neurotraumatische Erkrankungen/Ereignisse, wie sie hier definiert sind, schließen sowohl offene als auch penetrierende Schädelverletzung, wie sie etwa durch Chirurgie verursacht wird, oder eine geschlossene Schädelverletzung, wie sie etwa durch eine Verletzung in der Kopfregion verursacht wird, ein. Auch eingeschlossen in dieser Definition sind ischämischer Schlaganfall, insbesondere in der Hirnregion, vorübergehende ischämische Attacken nach koronarem Bypass und kognitiver Verfall nach anderen vorübergehende ischämi-

schen Leiden.

[0056] Ischämischer Schlaganfall kann definiert werden als eine fokale neurologische Erkrankung, die von unzulänglicher Blutversorgung einer bestimmten Hirnregion, gewöhnlich als eine Folge von einer Embolie, von Thromben oder von einem lokalen atheromatösen Verschluss des Blutgefäßes, herrührt. Die Rollen für Stressreize (wie etwa Sauerstoffmangel), Redox-Schädigung, überschüssige neuronal exzitatorische Reizung und Entzündungs-Zytokine in dieser Region sind sichtbar geworden, und die vorliegende Erfindung stellt ein Mittel für die mögliche Behandlung dieser Schädigungen zur Verfügung. Relativ wenig Behandlung für eine akute Schädigung wie diese ist bisher verfügbar gewesen.

[0057] Die Verbindungen der Erfindung können auch zur Behandlung oder Prophylaxe von Krebsarten verwendet werden. Es wird vorgeschlagen, dass die Verbindungen bei Tumoren, die aktivierende B-Raf-Mutationen (V599E) aufweisen, ebenso wie bei Tumoren, die durch Ras-Mutation aktiviert werden, wirksam sind. Mutationen können bei den Mitgliedern der Ras-Familie auftreten wie etwa bei Kras2 mit Mutation G13D. Darüber hinaus können Verbindungen der Erfindung zur Behandlung oder Prophylaxe von kolorektalem Krebs und Melanom verwendet werden.

[0058] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe eines Säugetiers, das an Krebs leidet oder dafür anfällig ist, zur Verfügung gestellt, welches das Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon an das Säugetier umfasst.

[0059] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon bei der Herstellung eines Medikaments zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung von Krebsarten zur Verfügung gestellt.

[0060] Die Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch verträgliche Derivate davon, können allein oder in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln zur Behandlung der vorstehend erwähnten Leiden eingesetzt werden. Im Besonderen wird, bei der Anti-Krebs-Therapie, die Kombination mit anderen chemotherapeutischen, hormonalen oder Antikörper-Mitteln ins Auge gefasst ebenso wie die Kombination mit chirurgischer Therapie und Strahlentherapie. So umfassen Kombinationstherapien gemäß der vorliegenden Erfindung die Verabreichung von mindestens einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon und die Verwendung von mindestens einem anderen Krebsbehandlungs-Verfahren. Bevorzugt umfassen Kombinationstherapien gemäß der vorliegenden Erfindung die Verabreichung von mindestens einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglich Derivats davon und mindestens eines anderen pharmazeutisch wirksamen chemotherapeutischen Mittels. Diese schließen vorhandene und zukünftige chemotherapeutischen Mittel ein. Die Verbindung(en) der Formel (I) und das andere/die anderen pharmazeutisch wirksame(n) chemotherapeutische(n) Mittel können zusammen in einem einzigen Arzneimittel oder getrennt verabreicht werden, und, wenn sie getrennt verabreicht werden, kann dies gleichzeitig oder nacheinander in einer beliebigen Reihenfolge geschehen. Eine solche schrittweise Verabreichung kann zeitnah oder zu entfernt liegenden Zeitpunkten erfolgen. Die Menge der Verbindung(en) der Formel (I) und des anderen/der anderen pharmazeutisch wirksamen chemotherapeutischen Mittel und die relative zeitliche Festlegung der Verabreichung wird ausgewählt sein, um die gewünschte kombinierte therapeutische Wirkung zu erreichen.

[0061] Pharmazeutisch wirksame chemotherapeutische Mittel, die in Kombination mit einer Verbindung der Formel (I) oder einem pharmazeutisch verträglichen Derivat davon nützlich sein können, schließen die folgenden ein, sind aber nicht darauf beschränkt:

- (1) Zellzyklus-spezifische anti-neoplastische Mittel einschließlic, aber nicht beschränkt auf Diterpenoide wie etwa Paclitaxel und sein Analogon Docetaxel; Tubulusgifte wie etwa Taxol/Taxan oder Vinca-Alkaloide wie etwa Vinblastin, Vincristin, Vindesin und Vinorelbin; Epipodophyllotoxine wie etwa Etoposid und Teniposid; Fluorpyrimidine wie etwa 5-Fluoruracil und Fluorodeoxyuridin; Antimetabolite wie etwa Allopurinol, Fludarabin, Methotrexat, Cladrabin, Cytarabin, Mercaptopurin, Gemcitabin und Thioguanin; und Camptothecine wie etwa 9-Aminocamptothecin, Irinotecan, Topotecan und die verschiedenen optischen Formen von 7-(4-Methylpiperazinomethylen)-10,11-ethylendioxy-20-camptothecin;
- (2) zytotoxische chemotherapeutische Mittel einschließlic, aber nicht beschränkt auf Alkylierungsmittel wie etwa Melphalan, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Mechlorethamin, Hexamethylmelamin, Busulfan, Carmustin, Lomustin, Dacarbazin und Nitrosoharnstoffe; Anti-Tumour-Antibiotika wie etwa Doxorubicin, Daunomycin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin C, Dactinomycin, Bleomycin und Mithramycin; und Platin-Koordinations-Komplexe wie etwa Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin; und
- (3) andere chemotherapeutische Mittel einschließlic, aber nicht beschränkt auf Antiöstrogene wie etwa Ta-

moxifen, Toremifen, Raloxifen, Droloxifen und Iodoxifen; Progestrogene wie etwa Megestrolacetat; Aromatase-Inhibitoren wie etwa Anastrozol, Letrazol, Vorazol und Exemestan; Antiandrogene wie etwa Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid und Cyproteronacetat; LHRH-Agonisten und -Antagonisten wie etwa Goserelinacetat und Luprolid, Testosteron-5 α -dihydroreduktase-Inhibitoren wie etwa Finasterid; Metalloproteinase-Inhibitoren wie etwa Marimastat; Antiprogestrogene; Mitoxantron, 1-Asparaginase, Inhibitoren der Rezeptor-Funktion des Plasminogenaktivators Urokinase; Inhibitoren der c-kit- und bcr/ab1-Tyrosinkinasen (wie etwa Gleevec), Immuntherapie, Immunkonjugate, Zytokine (wie etwa IL-2, IFN α und β), Tumorstoffe (einschließlich dendritischer Zellvaccine), Thalidomid, COX-2-Inhibitoren, Glucocorticoide (wie etwa Prednison und Decadron), Strahlensensibilisatoren (wie etwa Temazolamid), Inhibitoren der Wachstumsfaktor-Funktion wie etwa Inhibitoren der Funktionen des Hepatozyten-Wachstumsfaktors; erb-B2, erb-B4, der Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) und Rezeptoren des Thrombozytenwachstumsfaktors (PDGFR); Inhibitoren der Angiogenese wie etwa Inhibitoren der Funktion von Ephrinrezeptoren (wie etwa EphB4), Rezeptoren des Gefäßendothelwachstumsfaktors (VEGFR) und die Angiopoietin-Rezeptoren (Tie1 und Tie2); und andere Kinaseinhibitoren wie etwa Inhibitoren von CDK2 und CDK4.

[0062] Anti-neoplastische Mittel können anti-neoplastische Wirkungen in einer Zellzyklus-spezifischen Art und Weise induzieren, d.h.: sind phasenspezifisch und wirken bei einer speziellen Phase des Zellzyklus, oder sie binden DNA und wirken in einer nicht Zellzyklus-spezifischen Art und Weise, d.h.: sind nicht Zellzyklus-spezifisch und wirken durch andere Mechanismen.

[0063] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von chronischer Neurodegeneration, Schmerz, Migräne oder Herzhypertrophie bei einem Säugetier, das derer bedarf, zur Verfügung gestellt, welches das Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon an das Säugetier umfasst.

[0064] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon zur Herstellung eines Medikaments zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung von chronischer Neurodegeneration, Schmerz, Migräne oder Herzhypertrophie zur Verfügung gestellt.

[0065] Um die Verbindungen der Formel (I) in der Therapie zu verwenden, werden sie normalerweise zu einem Arzneimittel formuliert, im Einklang mit der pharmazeutischen Standardpraxis.

[0066] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Arzneimittel, umfassend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger, zur Verfügung gestellt.

[0067] Die Verbindungen der Formel (I) können geeigneterweise auf einem der Wege, die konventionell zur Verabreichung von Arzneistoffen verwendet werden, verabreicht werden, zum Beispiel parenteral, oral, topisch oder durch Inhalation. Die Verbindungen der Formel (I) können in konventionellen Dosierungsformen verabreicht werden, die hergestellt werden, indem sie gemäß konventionellen Verfahren mit pharmazeutischen Standard-Trägern kombiniert wird. Die Verbindungen der Formel (I) können auch in konventionellen Dosierungen in Kombination mit einer bekannten, zweiten therapeutisch wirksamen Verbindung verabreicht werden. Diese Verfahren können Mischen, Granulieren und Verpressen oder Lösen der Inhaltsstoffe, wie es für das gewünschte Präparat angemessen ist, einschließen. Es ist selbstverständlich, dass die Form und der Charakter des pharmazeutisch verträglichen Trägers durch die Menge der Verbindung der Formel (I), mit welcher er zu kombinieren ist, durch den Weg der Verabreichung und durch andere wohlbekannte Variable bestimmt wird. Der/Die Träger muss/müssen „verträglich“ sein in dem Sinn, dass er/sie mit den anderen Inhaltsstoffen der Formulierung kompatibel ist/sind und für den Empfänger davon nicht schädlich ist/sind.

[0068] Der eingesetzte pharmazeutisch Träger kann zum Beispiel entweder ein Feststoff oder eine Flüssigkeit sein. Beispielfür feste Träger sind Laktose, Terra alba, Saccharose, Talkum, Gelatine, Agar, Pektin, Gummi acaciae, Magnesiumstearat, Stearinsäure und dergleichen. Beispielfür flüssige Träger sind Sirup, Erdnussöl, Olivenöl, Wasser und dergleichen. Ähnlich kann der Träger oder das Streckmittel Zeitverzögerungs-Material, das in dem Fachgebiet wohlbekannt ist, wie etwa Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat allein oder mit einem Wachs einschließen.

[0069] Eine große Vielzahl von pharmazeutischen Formen kann eingesetzt werden. So kann, wenn ein fester Träger verwendet wird, das Präparat tablettiert werden, in eine Hartgelatine kapsel in Pulver- oder Pelletform eingebracht werden oder in die Form einer Pastille oder einer Lutschtablette. Die Menge des festen Trägers

wird weit variieren, wird aber bevorzugt von ungefähr 25 mg bis ungefähr 1 g betragen. Wenn ein flüssiger Träger verwendet wird, wird das Präparat in der Form eines Sirups, einer Emulsion, einer Weichgelatine kapsel, einer sterilen injizierbaren Flüssigkeit wie etwa einer Ampulle oder einer nicht-wässrigen Suspension vorliegen.

[0070] Die Verbindungen der Formel (I) werden bevorzugt parenteral verabreicht, das heißt durch intravenöse, intramuskuläre, subkutane, sublinguale, intranasale, intrarektale, intravaginale oder intraperitoneale Verabreichung. Die intravenöse Form der parenteralen Verabreichung wird im Allgemeinen bevorzugt. Die Verbindungen können als ein Bolus oder als eine kontinuierliche Infusion, z.B. von 6 Stunden bis zu 3 Tagen, verabreicht werden. Angemessene Dosierungsformen für eine solche Verabreichung können durch konventionelle Verfahren hergestellt werden.

[0071] Die Verbindungen der Formel (I) können auch oral verabreicht werden. Angemessene Dosierungsformen für eine solche Verabreichung können durch konventionelle Verfahren hergestellt werden.

[0072] Die Verbindungen der Formel (I) können auch durch Inhalation verabreicht werden, das heißt durch intranasale und orale Inhalations-Verabreichung. Angemessene Dosierungsformen für eine solche Verabreichung wie etwa Aerosol-Formulierungen können durch konventionelle Verfahren hergestellt werden.

[0073] Die Verbindungen der Formel (I) können auch topisch verabreicht werden, das heißt durch nicht-systemische Verabreichung. Dies schließt die Anwendung der Inhibitoren außerhalb der Epidermis oder der bukkalen Kavität und die Einflößung einer solchen Verbindung in das Ohr, das Auge und die Nase, so dass die Verbindung nicht wesentlich in den Blutstrom gelangt, ein.

[0074] Für alle Verfahren der Verwendung, die hier offenbart sind, wird das tägliche orale Dosierungsschema bevorzugt von ungefähr 0,1 bis ungefähr 80 mg/kg des gesamten Körpergewichts betragen, bevorzugt von ungefähr 0,2 bis 30 mg/kg, stärker bevorzugt von ungefähr 0,5 bis 15 mg/kg. Das tägliche parenterale Dosierungsschema wird von ungefähr 0,1 bis ungefähr 80 mg/kg des gesamten Körpergewichts betragen, bevorzugt von ungefähr 0,2 bis ungefähr 30 mg/kg, und stärker bevorzugt von ungefähr 0,5 bis 15 mg/kg. Das tägliche topische Dosierungsschema wird bevorzugt von 0,1 mg bis 150 mg betragen, verabreicht ein- bis vier-, bevorzugt zwei- oder dreimal täglich. Das tägliche Inhalations-Dosierungsschema wird bevorzugt von ungefähr 0,01 mg/kg bis ungefähr 1 mg/kg pro Tag betragen. Es wird einem Fachmann auch einleuchten, dass die optimale Menge und die Abstände der individuellen Dosierungen der Inhibitoren von der Natur und dem Ausmaß des Leidens, das behandelt wird, von der Form, dem Weg und dem Ort der Verabreichung und von dem einzelnen Patienten, der behandelt wird, bestimmt werden, und dass solche Optima durch konventionelle Verfahren bestimmt werden können. Es ist für einen Fachmann auch selbstverständlich, dass der optimale Ablauf der Behandlung, d.h. die Anzahl der Dosen der Inhibitoren, die pro Tag für eine definierte Anzahl von Tagen gegeben werden, durch Fachleute unter Verwendung konventioneller Tests zur Bestimmung des Ablaufs der Behandlung ermittelt werden kann. Im Falle von pharmazeutisch verträglichen Salzen werden die vorstehenden Zahlen als die Stammverbindung der Formel (I) berechnet.

[0075] Keine toxikologischen Wirkungen werden angezeigt/erwartet, wenn eine Verbindung der Formel (I) im vorstehend erwähnten Dosierungsbereich verabreicht wird.

[0076] Alle Veröffentlichungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Patente und Patentanmeldungen, die in dieser Beschreibung zitiert werden, sind hier durch Bezugnahme aufgenommen, als wenn jede einzelne Veröffentlichung spezifisch und einzeln als durch Bezugnahme hier aufgenommen erwähnt wäre, als wenn sie vollständig dargelegt wäre.

[0077] Die nachstehenden Beispiele veranschaulichen die Herstellung von pharmakologisch wirksamen Verbindungen der Erfindung, und die nachstehenden Beschreibungen veranschaulichen die Herstellung der Zwischenstufen, die bei der Herstellung dieser Verbindungen verwendet werden.

[0078] Die Abkürzungen, die hier verwendet werden, sind wie folgt:

THF	bedeutet Tetrahydrofuran.
DMF	bedeutet N,N-Dimethylformamid.

Beschreibung 1: 1-Methoxyiminoindan-5-boronsäure

Schritt 1. 5-Bromindan-1-on-O-methyloxim

[0079] Zu einer Lösung von 5-Bromindan-1-on (100 g, 0,47 mol) in Ethanol (650 ml) unter Argon wurden Methoxylaminhydrochlorid (198 g, 2,38 mol) und Pyridin (125 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rückfluss 2,5 Stunden lang erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und in eine wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Das rohe Material wurde aus Isopropanol umkristallisiert, um die in der Überschrift angegebene Verbindung zu gewinnen (110 g, 97 %); ^1H NMR (CDCl_3) 7,52 (1H, d, J 8,3 Hz), 7,43 (1H, d, J 1 Hz), 7,35 (1H, dd, J 8,3, 1 Hz), 3,97 (3H, s), 2,99 (2H, m), 2,85 (2H, m).

Schritt 2. 1-Methoxyiminoindan-5-boronsäure

[0080] Eine Lösung des Produkts von Beispiel 1 Schritt 1 (48,0 g, 0,2 mol) in Tetrahydrofuran (1 l) wurde bei -78°C unter Argonatmosphäre tropfenweise mit n-Butyllithium (138 ml, 1,6 M in Hexanen, 0,22 mol) behandelt. Nach 30 Minuten langem Rühren bei -78°C wurde Trimethylborat (49 ml, 0,44 mol) zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde im Vakuum aufkonzentriert, mit 5 N Salzsäure auf pH 1 angesäuert und bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. Das Gemisch wurde dann mit 40 %iger Natronlauge basisch gemacht und die Lösung dreimal mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde dann wieder auf pH 1 angesäuert, und das Gemisch wurde fünfmal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Hexan verrieben, filtriert, mit Hexan gewaschen und dann mit einer kleinen Menge Ether, um die in der Überschrift angegebene Verbindung zu gewinnen (23,6 g, 58 %); MS(AP-) m/e 204 $[\text{M-H}]^-$.

Beschreibung 2: 4-(1-Oxoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäurehydrochlorid

Schritt 1. 4-Brom-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-tert-butylester

[0081] tert-Butyl-4,5-dibrom-2-furancarboxylat (H. Muratake et al., Chem. Pharm. Bull., 1997, 45, 799) (9,78 g, 30 mmol), 4-Pyridylboronsäure (M. Lamothe et al., J. Med. Chem., 1997, 40, 3542) (4,06 g, 33 mmol), Kaliumcarbonat (24,8 g, 180 mmol), Triphenylphosphin (786 mg, 3 mmol) und Palladium(II)acetat (337 mg, 1,5 mmol) wurden in Ethylenglycoldimethylether (150 ml) und Wasser (75 ml) gelöst. Das Gemisch wurde bei Rückfluss 18 Stunden lang unter heftigem Rühren erhitzt, abgekühlt, dann durch eine Celite-Einlage filtriert, die sorgfältig mit Ethylacetat gewaschen wurde. Das Filtrat wurde dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser (3-mal) und Salzlösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Kieselgelchromatographie gereinigt, um das in der Überschrift angegebene Produkt zu gewinnen (5,32 g, 55 %); MS (AP-) m/e 323/325 $[\text{M-H}]^-$.

Schritt 2. 4-(1-Methoxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-tert-butylester

[0082] Das Produkt von Schritt 1 (5,32 g, 16,4 mmol), das Produkt der Beschreibung 1 (4,03 g, 19,7 mmol), Kaliumcarbonat (13,6 g, 98,4 mmol), Triphenylphosphin (365 mg, 1,64 mmol) und Palladiumacetat (184 mg, 0,8 mmol) wurden in Ethylenglycoldimethylether (100 ml) und Wasser (50 ml) gelöst. Das Gemisch wurde dann unter Rückfluss 5 Stunden lang erhitzt, abgekühlt und durch eine Einlage von Celite filtriert. Das Filtrat wurde dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Salzlösung gewaschen. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Kieselgelchromatographie gereinigt, wobei mit einem Gemisch von Ethylacetat/Hexan (1:1) eluiert wurde, um das in der Überschrift angegebene Produkt zu gewinnen (4,74 g, 71 %); MS (AP-) m/e 403 $[\text{M-H}]^-$.

Schritt 3. 4-(1-Methoxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-Trifluoressigsäuresalz

[0083] Das Produkt aus Schritt 2 (4,74 g, 11,7 mmol) wurde in Trifluoressigsäure (50 ml) und Dichlormethan (50 ml) gelöst. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 3 Stunden lang gerührt und dann im Vakuum eingedampft, wobei dreimal mit Dichlormethan einazeotropiert wurde. Der resultierende Feststoff wurde mit Diethylether verrieben, filtriert und getrocknet, um das in der Überschrift angegebene Produkt zu gewinnen (5,46 g), das ohne weitere Reinigung verwendet wurde; MS (AP-) m/e 347 $[\text{M-H}]^-$.

Schritt 4. 4-(1-Oxoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-Hydrochloridsalz

[0084] Das Produkt aus Schritt 3 (5,46 g, 11,7 mmol) wurde in 5 M Salzsäure (50 ml), Dioxan (50 ml) und Aceton (10 ml) suspendiert. Die Suspension wurde 30 Minuten lang zum Rückfluss erhitzt, wonach sich die suspendierten Feststoffe auflösten. Das Erhitzen wurde weitere 90 Minuten lang beibehalten, bevor das Gemisch abgekühlt, mit Aceton (100 ml) verdünnt und im Vakuum zu einem feuchten Feststoff eingedampft wurde. Der Feststoff wurde durch wiederholtes (3-mal) Suspendieren in Toluol getrocknet und zur Trockene eingedampft.

[0085] Der Rückstand wurde dann mit Diethylether verrieben, filtriert und im Vakuum getrocknet, um die in der Überschrift angegebene Verbindung zu gewinnen (4,10 g, 97 %); MS (ES⁺) m/e 320 [M+H]⁺.

Beschreibung 3: 5-(Oxoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäurehydrochlorid

Schritt 1. 4-Brom-5-(1-methoxyiminoindan-5-yl)-furan-2-carbonsäure-tert-butylester

[0086] Die in der Überschrift angegebene Verbindung (5,83 g, 46 %) wurde aus tert-Butyl-4,5-dibrom-2-furan-carboxylat (H. Muratake et al., Chem. Pharm. Bull., 1997, 45, 799), (10,104 g, 30,99 mmol) und dem Produkt aus Beschreibung 1 Schritt 2 (6,355 g, 30,99 mmol) durch das allgemeine Verfahren von Beschreibung 2 Schritt 1 hergestellt; MS (AP+ve) m/e 406/408 [M+H]⁺.

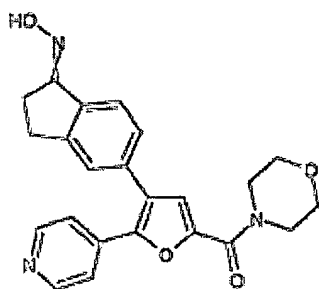
Schritt 2. 5-(1-Methoxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-tert-butylester

[0087] 4-Tributylstannylpyridin (13,659 g, 37,11 mmol) und Dichlorobis(triphenylphosphin)-palladium(II) (3,472 g, 4,948 mmol) wurden zu einer Lösung des Produkts aus Schritt 1 (10,05 g, 24,737 mmol) in Toluol (100 ml) gegeben und das Gemisch unter Rückfluss 4 Tage lang erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann abgekühlt und durch eine Einlage von Celite filtriert und sorgfältig mit Ethylacetat gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser (3-mal) und Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Der rohe Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert, wobei mit einem Gemisch von Ethylacetat/Hexan eluiert wurde (1:1), um die in der Überschrift angegebene Verbindung zu gewinnen (6,82 g, 68 %); MS (AP+ve) m/e 405 [M+H]⁺.

Schritt 3. 5-(1-Oxoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-Hydrochloridsalz

[0088] Die in der Überschrift angegebene Verbindung (2,32 g, 84 %) wurde aus dem Produkt aus Schritt 2 durch das allgemeine 2-Schritt-Verfahren von Beschreibung 2, Schritte 3 und 4 hergestellt (3,17 g, 7,83 mmol); MS (ES⁺) m/e 320 [M+H]⁺.

Beispiel 1: 5-[5-(1-Morpholin-4-yl-methanoyl)-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl]-indan-1-onoxim



Schritt 1. 5-[5-(1-Morpholin-4-yl-methanoyl)-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl]-indan-1-on

[0089] Das Produkt der Beschreibung 2 (178 mg, 0,5 mmol), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-methylpolystyrol-Harz (1,8 mmol/g) (555 mg, 1 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (135 mg, 1 mmol) wurden in DMF (5 ml) suspendiert und dann mit Triethylamin (0,083 ml, 0,6 mmol) und Morpholin (0,053 ml, 0,6 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 16 Stunden lang gerührt und auf eine 10-g-SCX-Kartusche (Varian Mega Bond Elute) aufgegeben. Die Kartusche wurde mit Methanol gewaschen und dann mit einem Gemisch von 0,880 Ammoniak/Methanol-Lösung (1:9). Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Kieselgelchromatographie gereinigt, wobei mit einem Gemisch von 0,880 Ammoniak/Ethanol/Dichlormethan (1:9:90) eluiert wurde, um die in der Überschrift

angegebene Verbindung zu gewinnen (137 mg, 71 %); MS (ES+) m/e 389 (M+H)⁺.

Schritt 2. 5-[5-(1-Morpholin-4-yl-methanoyl)-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl]-indan-1-onoxim

[0090] Das Produkt aus Schritt 1 (137 mg, 0,35 mmol) wurde in Ethanol (10 ml) gelöst und mit Hydroxylamin (1 ml, 50 % wässrige Lösung) behandelt und die Lösung 1 Stunde lang zum Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Reaktionsgemisch aufkonzentriert und der Rückstand mit Diethylether verrieben, filtriert und der Feststoff im Vakuum getrocknet. Reinigung des Feststoffs durch Kieselgelchromatographie, wobei mit einem Gemisch von 0,880 Ammoniak/Ethanol/Dichlormethan (1:9:90) eluiert wurde, lieferte die in der Überschrift angegebene Verbindung (43 mg, 30 %); MS (ES+) m/e 404 (M+H)⁺.

[0091] Die nachstehenden Beispiele wurden durch das allgemeine Zwei-Schritt-Verfahren, das in Beispiel 1 beschrieben ist, hergestellt.

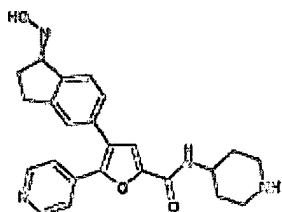
	Beispiel	Amin	Charakterisierung
2	5-[5-(1-Piperidin-1-yl-methanoyl)-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl]-indan-1-onoxim	Piperidin	MS(AP+) m/e 402 [M + H] ⁺
3	4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid	4-(2-Amino-ethyl)morpholin	MS(AP+) m/e 447 [M + H] ⁺
4	5-(5-{1-[4-(2-Methoxyethyl)-piperazin-1-yl]-methanoyl}-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl)-indan-1-onoxim	1-(2-Methoxy-ethyl)-piperazin (Kazunori <i>et al.</i> , <i>Chem. Pharm. Bull.</i> , 1993, 41, 148)	MS(AP+) m/e 461 [M + H] ⁺
5	4-(1-Hydroximinoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäuremethyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid	1-Methyl-4-(methylamino)-piperidin	MS(ES+) m/e 445 [M + H] ⁺
6	5-[5-(1-[1,4']Bipiperidiny-1'-ylmethanoyl)-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl]-indan-1-onoxim	4-Piperidino-piperidin	MS(ES+) m/e 485 [M + H] ⁺
7	5-(5-{1-[4-(4-Chlorbenzyl)-piperazin-1-yl]-methanoyl}-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl)-indan-1-onoxim	1-(4-Chlor-benzyl)-piperazin	MS(ES+) m/e 527/529 [M + H] ⁺

8	5-{5-[1-(4-Cyclohexylpiperazin-1-yl)-methanoyl]-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl}-indan-1-onoxim	1-Cyclohexyl-piperazin	MS(ES+) m/e 485 [M + H] ⁺
9	5-{5-[1-(4-Methylpiperazin-1-yl)-methanoyl]-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl}-indan-1-onoxim	1-Methyl-piperazin	MS(ES+) m/e 417 [M + H] ⁺
10	5-(5-{1-[4-(2-Oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanoyl}-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl)-indan-1-onoxim	1-(2-(Piperazin-1-yl)-acetyl)-pyrrolidin	MS(ES+) m/e 514 [M + H] ⁺
11	4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-4-dimethyaminobenzylamid	4-Dimethyl-amino-benzylamin	MS(ES+) m/e 467 [M + H] ⁺
12	4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-dimethyl-aminoethyl)-methylanilid	N,N,N'-Tri-methyl-ethylendiamin	MS(ES+) m/e 419 [M + H] ⁺
13	4-[(1-[4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-yl]-methanoyl)-amino]-methyl]-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester	tert-Butyl-4-(aminomethyl)-tetrahydro-pyridin-1-(2H)-carboxylat	MS(AP+) m/e 531 [M + H] ⁺
14	4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-dimethyl-aminoethyl)-amid	N,N-Dimethyl-ethylendiamin	MS(AP+) m/e 405 [M + H] ⁺
15	5-(2-Pyridin-4-yl-5-{1-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanoyl}-furan-3-yl)-indan-1-onoxim	1-(2-(1-Pyrrolidyl)-ethyl)-piperazin	MS(AP+) m/e 500 [M + H] ⁺
16	4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(1-piperidin-4-ylcyclohexylmethyl)-amid	(1-Piperidin-1-ylcyclohexyl)-methylanilamin	MS(AP+) m/e 513 [M + H] ⁺

17	4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-[4-(2-dimethyl-aminoethoxy)-phenyl]-amid	4-(2-Dimethyl-aminoethoxy)-phenylamin (Paul <i>et al.</i> , <i>J. Med. Chem.</i> , 1993, 36(19), 2716)	MS(AP+) m/e 497 [M + H] ⁺
18	4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amid	N-(2-Amino-ethyl)-pyrrolidin	MS(AP+) m/e e 431 [M + H] ⁺
19	4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-amid	1-(3-Amino-propyl)-4-methylpiperazin	MS(AP+) m/e 474 [M + H] ⁺
20	5-{2-Pyridin-4-yl-5-[1-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-methanoyl]-furan-3-yl}-indan-1-onoxim	4-Pyrrolidino-piperidin	MS(AP+) m/e 471 [M + H] ⁺
21	5-(5-{1-[4-(2-Dimethylaminoethyl)-piperazin-1-yl]-methanoyl}-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl)-indan-1-onoxim	1-(2-Amino-methyl)-piperidin	MS(AP+) m/e 445 [M + H] ⁺
22	5-(5-{1-[4-(2-Dimethylaminoethyl)-piperazin-1-yl]-methanoyl}-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl)-indan-1-onoxim	1-(2-Dimethyl-aminoethyl)-piperazin	MS(AP+) m/e 474 [M + H] ⁺
23	4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-diisopropyl-aminoethyl)-amid	N,N-Diiso-propyl-ethylendiamin	MS(AP+) m/e 461 [M + H] ⁺
24	4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-((1R,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-amid	(1R,5S)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]-oct-3-yl-amin	MS(AP+) m/e 456 [M + H] ⁺

25	4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-((1R,5S)-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-amid	((1R,5S)-9-Methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-amin (Bermundez <i>et al.</i> , <i>J. Med. Chem.</i> , 1990, 33, 7 1924)	MS(AP+) m/e 471 [M + H] ⁺
----	--	--	---

Beispiel 26: 4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäuremethyl-piperidin-4-ylamid



Schritt 1. 4-({1-[4-(1-Oxoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-yl]-methanoyl}-amino)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester

[0092] Die in der Überschrift angegebene Verbindung (122 mg, 49 %) wurde aus dem Produkt von Beschreibung 2 (178 mg, 0,5 mmol) und 4-Aminopiperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (110 mg, 0,55 mmol) durch das allgemeine Verfahren von Beispiel 1 Schritt 1 erhalten; MS (ES+) m/e 389 (M+H)⁺.

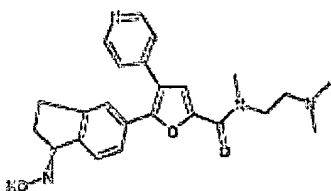
Schritt 2. 4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäuremethyl-piperidin-4-ylamid

[0093] Das Produkt aus Schritt 1 (122 mg, 0,24 mmol) wurde in Trifluoressigsäure (5 ml) und Dichlormethan (5 ml) bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt, und die Lösung wurde dann dreimal mit Dichlormethan zusammen eingedampft. Der resultierende Rückstand wurde gemäß dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 1 Schritt 2 behandelt, um die in der Überschrift angegebene Verbindung zu ergeben (0,02 g, 20 %); MS (AP+) m/e 416 (M+H)⁺.

[0094] Die nachstehenden Beispiele wurden durch das allgemeine Verfahren, das in Beispiel 26 beschrieben ist, hergestellt.

	Beispiel	Amin	Charakterisierung
27	5-[5-(1-Piperidin-1-yl-methanoyl)-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl]-indan-1-onoxim	tert-Butyl-1-piperazin-carboxylat	MS(AP+) m/e 403 [M + H] ⁺
28	4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäuremethylpiperidin-4-ylamid	1-tert-Butoxy-carbonyl-4-methylamino-piperidin PCT Int. Appl. (1999) WO 9964394	MS(AP+) m/e 431 [M + H] ⁺

Beispiel 29: 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)-methylamid



Schritt 1. 5-(1-Oxoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)-methylamid

[0095] Das Produkt von Beschreibung 3 (200 mg, 0,562 mmol), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-methylpolystyrol-Harz (1,8 mmol/g) (938 mg, 1,686 mmol), und 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (228 mg, 1,686 mmol) wurden in Dimethylformamid (5 ml) und Dichlormethan (3 ml) suspendiert und mit Triethylamin (58 mg, 0,562 mmol) und N,N,N'-Trimethylethylendiamin (172 mg, 1,686 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 16 Stunden lang gerührt und dann auf eine 10-g-SCX-Kartusche (Varian Mega Bond Elute) aufgegeben. Die Kartusche wurde mit Methanol gewaschen und dann mit einem Gemisch von 0,880 Ammoniak/Methanol (1:10). Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, im Vakuum eingedampft und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert, wobei mit einem Gemisch von 0,880 Ammoniak/Methanol/Dichlormethan (1:9:90) eluiert wurde, um die in der Überschrift angegebene Verbindung zu gewinnen (180 mg, 80 %); MS (AP+) m/e 404 (M+H)⁺.

Schritt 2. 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)-methylamid

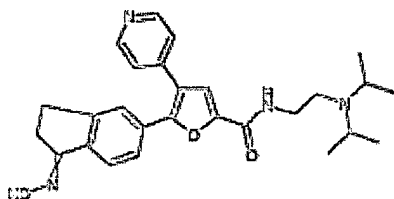
[0096] Die in der Überschrift angegebene Verbindung (110 mg, 59 %) wurde aus dem Produkt aus Schritt 1 unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 1 Schritt 2 hergestellt; MS (AP+ve) m/e 419 (M+H)⁺.

[0097] Die nachstehenden Beispiele wurden durch das allgemeine Zwei-Schritt-Verfahren, das in Beispiel 29 beschrieben ist, hergestellt. Variierende Mengen von Triethylamin wurden zu den Umsetzungen in Schritt 1 zugegeben, wie angegeben:

	Beispiel	Amin	Et ₃ N	Charakterisierung
30	5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäuremethyl-(1-methylpiperidin-4-yl)-amid	1-Methyl-4-(methylamino)-piperidin	1 Äquivalent	MS(AP+) m/z 445 [M + H] ⁺
31	5-[5-(1-[1,4']Bipiperidiny-1'-ylmethanoyl)-3-pyridin-4-ylfuran-2-yl]-indan-1-onoxim	4-Piperidino-piperidin	1 Äquivalent	MS(AP+) m/z 485 [M + H] ⁺
32	5-(5-{1-[4-(4-Chlorbenzyl)-piperazin-1-yl]-methanoyl}-3-pyridin-4-ylfuran-2-yl)-indan-1-onoxim	1-(4-Chlorbenzyl)-piperazin	0 Äquivalente	MS(AP+) m/z 527/529 [M + H] ⁺
33	5-{5-[1-(4-Cyclohexylpiperazin-1-yl)-methanoyl]-3-pyridin-4-ylfuran-2-yl}-indan-1-onoxim	1-Cyclohexylpiperazin	0 Äquivalente	MS(ES+) m/e 485 [M + H] ⁺
34	5-{5-[1-(4-Methylpiperazin-1-yl)-methanoyl]-3-pyridin-4-ylfuran-2-yl}-indan-1-onoxim	1-Methylpiperazin	0 Äquivalente	MS(ES+) m/e 417 [M + H] ⁺
35	5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-amid	1-Aminoethylpyrrolidin	0 Äquivalente	MS(ES+) m/e 431 [M + H] ⁺

36	5-(5-{1-[4-(2-Oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanoyl}-3-pyridin-4-ylfuran-2-yl)-indan-1-onoxim	1-(2-(Piperazin-1-yl)-acetyl)-pyrrolidin	0 Äquivalente	MS(ES+) m/e 514 [M + H] ⁺
37	5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-4-dimethylaminobenzylamid	4-Dimethylaminobenzylamin	2 Äquivalente	MS(ES+) m/e 467 [M + H] ⁺

Beispiel 38: 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-diisopropylaminoethyl)-amid



Schritt 1. 5-(1-Oxoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-diisopropylaminoethyl)-amid

[0098] Das Produkt von Beschreibung 3 (250 mg, 0,703 mmol), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-Methylpolystyrol-Harz (1,7 mmol/g) (1,240 g, 2,190 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (104 mg, 0,773 mmol) wurden in Tetrahydrofuran (7 ml) und Dichlormethan (3 ml) suspendiert und mit Triethylamin (78 mg, 0,773 mmol) und N,N-Diisopropylethylendiamin (122 mg, 0,846 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 16 Stunden lang gerührt, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert, wobei mit einem Gemisch von 0,880 Ammoniak/Methanol/Dichlormethan (1/9/90) eluiert wurde, um die in der Überschrift angegebene Verbindung zu gewinnen (187 mg, 60 %); MS (ES+) m/e 446 (M+H)⁺.

Schritt 2. 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)-methanamid

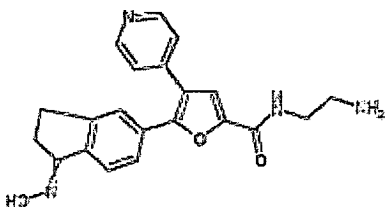
[0099] Die in der Überschrift angegebene Verbindung (0,051 g, 26 %) wurde aus dem Produkt aus Schritt 1 unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 1 Schritt 2 hergestellt; MS (AP+ve) m/e 461 (M+H)⁺.

[0100] Die nachstehenden Beispiele wurden durch das allgemeine Zwei-Schritt-Verfahren, wie es in Beispiel 38 beschrieben ist, hergestellt.

	Beispiel	Amin	Charakterisierung
39A	5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-diisopropylaminoethyl)-amid	N',N'-Di-isopropylethan-1,2-diamin	MS(ES+) m/e 461 [M + H] ⁺
39B	4-[(1-[5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-yl]-methanoyl}-amino)-methyl]-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester	4-Amino-methyl-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester	MS(ES+) m/e 531 [M + H] ⁺
40	5-(3-Pyridin-4-yl-5-{1-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanoyl}-furan-2-yl)-indan-1-onoxim	1-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperazin	MS(ES+) m/e 500 [M + H] ⁺
41	5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-hydroxyethyl)-amid	2-Amino-ethanol	MS(ES+) m/e 378 [M + H] ⁺
42	5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-amid	2-Pyrrolidin-1-ylethylamin	MS(ES+) m/e 431 [M + H] ⁺
43	5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)-amid	N',N'-Dimethyl-ethan-1,2-diamin	MS(ES+) m/e 405 [M + H] ⁺
44	5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)-propyl]-amid	3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-propylamin	MS(ES+) m/e 474 [M + H] ⁺
45	5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(1-piperidin-1-yl-cyclohexylmethyl)-amid	C-(1-Piperidin-1-yl-cyclohexyl)-methylamin	MS(ES+) m/e 513 [M + H] ⁺

46	5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenyl]-amid	4-(2-Dimethyl-aminoethoxy)-phenylamin	MS(ES+) m/e 497 [M + H] ⁺
47	5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(3-dimethylamino-propyl)-amid	N',N'-Dimethyl-propan-1,3-diamin	MS(ES+) m/e 419 [M + H] ⁺
48	5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-piperidin-1-yl-ethyl)amid	2-Piperidin-1-ylethylamin	MS(ES+) m/e 445 [M + H] ⁺

Beispiel 49: 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-aminoethyl)-amid



Schritt 1: 5-(1-Oxidindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-aminoethyl)-amid

[0101] Die in der Überschrift angegebene Verbindung (0,107 g, 33 %) wurde aus dem Produkt von Beschreibung 3 (0,25 g, 0,703 mmol) und (2-Aminoethyl)-carbaminsäure-tert-butylester (135 mg, 0,843 mmol) unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 38 Schritt 1 hergestellt; MS (AP+) m/e 462 (M+H)⁺.

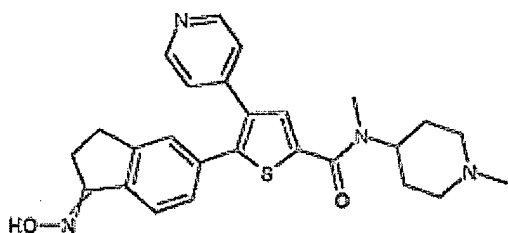
Schritt 2: 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-aminoethyl)-amid

[0102] Die in der Überschrift angegebene Verbindung (0,037 g, 23 %) wurde aus dem Produkt von Schritt 1 unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 26 Schritt 2 hergestellt; MS (ES-ve) m/e 375 [M-H]⁻.

[0103] Die nachstehenden Verbindungen wurden durch das allgemeine Zwei-Schritt-Verfahren, wie es in Beispiel 49 beschrieben ist, hergestellt.

	Beispiel	Amin	Charakterisierung
50	5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäurepiperidin-4-ylamid	4-Amino-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester	MS(ES+) m/e 417 [M + H] ⁺
51	(±)-5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-pyrrolidin-3-ylamid	(±)-3-Amino-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester	MS(ES+) m/e 403 [M + H] ⁺

Beispiel 52: 5-(1-Hydroximinoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylthiophen-2-carbonsäuremethyl-(1-methylpiperidin-4-yl)-amid



Schritt 1. 4,5-Dibromthiophen-2-carbonsäuremethyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid

[0104] 4,5-Dibromthiophen-2-carbonsäure (2,86 g, 10 mmol) wurde in Dichlormethan (50 ml) gelöst und tropfenweise bei 0° C mit Oxalylchlorid (2,61 ml, 30 mmol) behandelt. N,N-Dimethylfomamid (5 Tropfen) wurde zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur 3 Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und mit Dichlormethan zusammen eingedampft (3-mal), um das rohe Säurechlorid zu gewinnen, 3,04 g. Der Feststoff wurde in THF (10 ml) gelöst und mit einer Lösung von 1-Methyl-4-(methylamino)-piperidin (1,28 g, 10 mmol) und Triethylamin (1,21 g, 12 mmol) in THF (20 ml) behandelt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 16 Stunden lang gerührt, im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde dreimal mit Wasser gewaschen, dann mit Salzlösung, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um das in der Überschrift angegebene Produkt zu gewinnen (3,41 g, 90 %), das ohne weitere Reinigung verwendet wurde MS (ES+) m/e 397/399/401 [M+H]⁺.

Schritt 2. 4-Brom-5-(1-methoxyiminoindan-5-yl)-thiophen-2-carbonsäuremethyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid

[0105] Das Produkt von Schritt 1 (3,41 g, 9 mmol), das Produkt von Beschreibung 1 (1,85 g, 9 mmol), Kaliumcarbonat (7,46 g, 54 mmol), Triphenylphosphin (240 mg, 0,9 mmol) und Palladiumacetat (100 mg, 0,45 mmol) wurden in Ethylenglycoldimethylether (50 ml) und Wasser (25 ml) gelöst. Die zweiphasige Lösung wurde unter Rückfluss 36 Stunden lang unter heftigem Rühren erhitzt, abgekühlt, dann durch eine Einlage von Celite filtriert, die sorgfältig mit Ethylacetat gewaschen wurde. Das Zwei-Phasen-Filtrat wurde getrennt und die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser (3-mal) und Salzlösung gewaschen. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem rohen Feststoff eingedampft (4,9 g), der durch Kieselgelchromatographie gereinigt wurde (1:9:90 0,880 Ammoniak:Ethanol:Dichlormethan), um das in der Überschrift angegebene Produkt zu gewinnen (670 mg, 16 %); MS (AP+) m/e 477/479 [M+H]⁺.

Schritt 3. 5-(1-Methoxyiminoindan-5-yl)-pyridin-4-ylthiophen-2-carbonsäuremethyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid

[0106] Das Produkt von Schritt 2 (670 mg, 1,4 mmol), 4-Pyridylboronsäure (M. Lamothe et al., J. Med. Chem., 1997, 40, 3542) (189 mg, 1,5 mmol), Kaliumcarbonat (1,17 g, 8,5 mmol), Triphenylphosphin (37 mg, 0,14 mmol) und Palladiumacetat (16 mg, 0,07 mmol) wurden in Ethylenglycoldimethylether (15 ml) und Wasser (5 ml) gelöst. Die zweiphasige Lösung wurde unter Rückfluss 16 Stunden lang unter heftigem Rühren erhitzt, abgekühlt, dann durch eine Einlage von Celite filtriert, die sorgfältig mit Ethylacetat gewaschen wurde. Das Zwei-Phasen-Filtrat wurde getrennt und die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser (3-mal) und Salzlösung gewaschen. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem rohen Feststoff eingedampft (691 mg), der durch Kieselgelchromatographie gereinigt wurde (1:9:90 0,880 Ammoniak:Ethanol:Dichlormethan), um das in der Überschrift angegebene Produkt zu gewinnen (476 mg, 72 %); MS (AP+) m/e 475 [M+H]⁺.

Schritt 4. 5-(1-Oxoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylthiophen-2-carbonsäuremethyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid

[0107] Das Produkt von Schritt 3 (476 mg, 1 mmol) wurde in 5 N Salzsäure (10 ml), Dioxan (10 ml) und Aceton (5 ml) gelöst und bei 80° C 2 Stunden lang erhitzt. Die resultierende Lösung wurde im Vakuum aufkonzentriert und mit Ethanol zusammen eingedampft (3-mal), um einen rohen Feststoff zu gewinnen. Dieser wurde zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Ethylacetat ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat nochmals extrahiert (2-mal), und die vereinigten organische Extrakte wurden mit Wasser (3-mal), Salzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum zu einem rohen Feststoff eingedampft. Dieser wur-

de durch Säulenchromatographie gereinigt (1:9:40 0,880 Ammoniak:Ethanol:Dichlormethan), um das in der Überschrift angegebene Produkt zu gewinnen (300 mg, 67 %); MS (AP+) m/e 446 [M+H]⁺.

Schritt 5. 5-(1-Hydroximinoinndan-5-yl)-4-pyridin-4-ylthiophen-2-carbonsäuremethyl-(1-methylpiperidin-4-yl)-amid

[0108] Das Produkt von Schritt 4 (300 mg, 0,8 mmol) wurde unter Rückfluss in Ethanol (10 ml), der Hydroxylamin (50 % wässrige Lösung) enthielt (1 ml), 1 Stunde lang erhitzt. Die Lösung wurde mit Ethanol zusammen eingedampft (3-mal), um einen rohen Feststoff zu gewinnen. Das Produkt wurde zweimal durch Kieselgelchromatographie gereinigt (1:9:40 0,880 Ammoniak:Ethanol:Dichlormethan), um die in der Überschrift angegebene Verbindung zu gewinnen (80 mg, 22 %); MS (AP+) m/e 461 [M+H]⁺.

[0109] Es sollte klar sein, dass die vorliegende Erfindung alle Kombinationen von einzelnen und bevorzugten Untergruppen, die hierin beschrieben sind, abdeckt.

BIOLOGISCHE BEISPIELE

[0110] Die Wirkung der Verbindungen der Formel (I) als B-Raf Inhibitor kann durch den nachstehenden in vitro-Test bestimmt werden:

Fluoreszenz-Anisotropie-Kinase-Bindungs-Test

[0111] Das Kinase-Enzym, ein fluoreszierender Ligand und eine variable Konzentration der Testverbindung werden zusammen inkubiert, um das thermodynamische Gleichgewicht unter solchen Bedingungen zu erreichen, dass in Abwesenheit der Testverbindung der fluoreszierende Ligand signifikant (>50 %) an das Enzym gebunden ist und in Anwesenheit einer ausreichenden Konzentration (>10 × K_i) eines starken Inhibitors die Anisotropie des ungebundenen fluoreszierenden Liganden messbar unterschiedlich von dem gebundenen Wert ist. Die Konzentration des Kinase-Enzyms sollte bevorzugt ≥ 1 × K_i sein. Die Konzentration des benötigten fluoreszierenden Liganden wird von dem verwendeten Instrumentarium und den Fluoreszenz- und physikochemischen Eigenschaften abhängen. Die verwendete Konzentration muss niedriger sein als die Konzentration des Kinase-Enzyms und bevorzugt niedriger als die Hälfte der Kinase-Enzym-Konzentration. Eine typische Vorschrift ist:

Alle Verbindungen werden nacheinander in DMSO gelöst, dann durch eine einstufige Verdünnung in Vergleichspuffer, 50 mM HEPES, pharmazeutischer pH 7,5, 1 mM CHAPS, 10 mM MgCl₂ für den Test.

Konzentration des B-Raf-Enzyms: 1 nM

Konzentration des fluoreszierenden Liganden: 0,5 nM

Konzentration des Test-Verbindung: 0,5 nM–100 μM

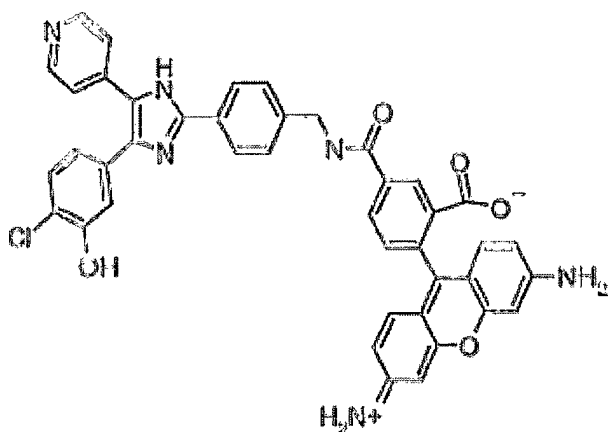
Komponenten in 10 μl Endvolumen in einer schwarzen Mikrotiterplatte vom Typ LJI HE 384 inkubiert, bis das Gleichgewicht erreicht war (mehr als 3 Std., bis zu 30 Std.)

Fluoreszenz-Anisotropie eingelesen in ein LJI-Acquest-Fluoreszenz-Lesegerät.

Definitionen: K_i = Dissoziationskonstante für Inhibitorbindung

K_f = Dissoziationskonstante für die Bindung des fluoreszierenden Liganden

[0112] Der fluoreszierende Ligand ist die nachstehende Verbindung:



die von 5-[2-(4-Aminomethylphenyl)-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl]-2-chlorphenol und Rhodamingrün abge-

leitet ist.

[0113] Verbindungen der Erfindung weisen einen K_d -Wert von weniger als 1 μM auf.

Raf-Kinase-Test

[0114] Die Wirkung von menschlichem rekombinanten B-Raf-Protein wurde in vitro durch den Test der Integration von radioaktiv markiertem Phosphat in rekombinante MAP Kinase Kinase (MEK), ein bekanntes physiologisches Substrat von B-Raf abgeschätzt. Katalytisch wirksames menschliches rekombinantes B-Raf-Protein wurde durch Reinigung aus Sf9-Insektenzellen, die mit einem menschlichen B-Raf-rekombinanten Baculovirus-Expressions-Vektor infiziert waren, erhalten. Um sicher zu stellen, dass die gesamte Phosphorylierung des Substrats von der Wirkung von B-Raf herrührte, wurde eine katalytisch inaktive Form von MEK benützt. Dieses Protein wurde aus Bakterienzellen gereinigt, die eine mutante inaktive MEK als ein Fusionsprotein mit Glutathion-S-Transferase (GST-kdMEK) exprimierten.

[0115] Verfahren: Als Standard-Test-Bedingungen für die katalytische Wirkung von B-Raf wurden 3 μg GST-kdMEK, 10 μM ATP und 2 μCi ^{33}P -ATP, 50 mM MOPS, 0,1 mM EDTA, 0,1 M Saccharose, 10 mM MgCl_2 plus 0,1 % Dimethylsulfoxid (welches die Verbindung, wo angemessen, enthielt) in einem gesamten Reaktionsvolumen von 30 μl benützt. Die Reaktionsgemisch wurden bei 25° C 90 Minuten lang inkubiert und die Umsetzungen durch Zugabe von EDTA auf eine Endkonzentration von 50 μM beendet. 10 μl des Reaktionsgemisches wurden auf P81-Phosphocellulose-Papier getüpfelt und luftgetrocknet. Nach vier Waschschritten in 10 %iger Trichloressigsäure, 0,5 %iger Phosphorsäure, wurden die Papiere vor der Zugabe von Scintillationsflüssigkeit und der Bestimmung der Radioaktivität in einem Scintillationszähler luftgetrocknet.

[0116] Ergebnisse: Es wurde festgestellt, dass die Verbindungen der Beispiele beim Hemmen der durch B-Raf vermittelten Phosphorylierung von GST-kdMEK-Substrat wirksam waren, wobei sie IC_{50} -Werten $< 3 \mu\text{M}$ aufwiesen. Die Wirkung der Verbindungen als Raf-Inhibitoren können auch durch die Tests bestimmt werden, die in WO 99/10325; McDonald, O. B., Chen, W. J., Ellis, B., Hoffman, C., Overton, L., Rink, M., Smith, A., Marshall, C. J. und Wood, E. R. (1999) A scintillation proximity assay for the Raf/MEK/ERK kinase cascade: high throughput screening and identification of selective enzyme inhibitors, Anal. Biochem. 268: 318-329 und in AACR meeting New Orleans 1998 Poster 3793 beschrieben sind.

[0117] Die neuroprotektiven Eigenschaften von B-Raf-Inhibitoren können durch den nachstehenden in vitro-Test bestimmt werden:

Neuroprotektive Eigenschaften von B-Raf Inhibitoren in Ratten-Hippocampus-Scheiben-Kulturen

[0118] Organotypische Kulturen stellen eine Zwischenstufe zwischen dissoziierten neuronalen Zellkulturen und in vivo-Modellen von Sauerstoff- und Glucoseentzug (OGD) zur Verfügung. Die Mehrheit der glial-neuronalen Wechselwirkungen und der neuronalen Schaltkreise werden in kultivierten Hippocampus-Scheiben beibehalten, womit sie die Untersuchung der Muster des Todes zwischen sich unterscheidenden Zelltypen in einem Modell ermöglichen, das der in vivo-Situation ähnelt. Diese Kulturen erlauben das Studium von verspäteter Zellschädigung und verspätetem Zelltod 24 Stunden lang oder mehr nach einem Insult und lassen die Abschätzung der Folgen von Langzeit-Veränderungen unter Kulturbedingungen zu. Eine Reihe von Laboratorien haben von verzögerter neuronaler Schädigung als Antwort auf OGD in organotypischen Kulturen des Hippocampus berichtet (Vornov et al., Stroke, 1994, 25, 57-465; NeVertiefung et al., Brain Res., 1995, 676, 38-44). Es ist gezeigt worden, dass verschiedene Klassen von Verbindungen in diesem Modell schützen, einschließlich EAA-Antagonisten (Strasser et al., Brain Res., 1995, 687, 167-174), Na-Kanal-Blocker (Tasker et al., J. Neurosci., 1992, 12, 98-4308) und Ca-Kanal-Blocker (Pringle et al., Stroke, 1996, 7, 2124-2130). Bis heute ist relativ wenig über die Rollen von intrazellulären Kinase-vermittelten Signal-Wegen bei neuronalem Zelltod in diesem Modell bekannt.

[0119] Verfahren: Organotypische Hippocampus-Scheiben-Kulturen wurden unter Verwendung des Verfahrens von Stoppini et al., J. Neurosci. Methods, 1995, 37, 173-182 hergestellt. Kurz gesagt werden 400-Mikrometer-Schnitte, die aus Hippocampi von Sprague-Dawley-Ratten 7 bis 8 Tage nach der Geburt hergestellt werden, auf semiporösen Membranen 9 bis 12 Tage lang kultiviert. OGD wird dann durch 45 Minuten lange Inkubation in serum- und glucosefreiem Medium in einer anaeroben Kammer induziert. Die Kulturen werden dann vor der Analyse 23 Stunden lang in den Luft/ CO_2 -Inkubator zurückgestellt. Propidiumiodid (PI) wird als ein Indikator des Zelltods verwendet. PI ist nicht toxisch für Neuronen und ist in vielen Studien verwendet worden, um die Lebensfähigkeit von Zellen nachzuprüfen. In geschädigte Neuronen kommt PI hinein und bindet an Nu-

kleinsäuren. Gebundenes PI zeigt eine erhöhte Emission bei 635 nm, wenn es bei 540 nm angeregt wird. Ein PI-Fluoreszenz-Bild und ein Weißlicht-Bild werden aufgenommen und der Anteil von Zelltod analysiert. Die Fläche der CA1-Region wird aus dem Weißlicht-Bild definiert und über das PI-Bild überlagert. Das PI-Signal wird eingegrenzt und die Fläche der PI-Schädigung als ein Prozentanteil der CA1-Fläche ausgedrückt. Die Korrelation zwischen der PI-Fluoreszenz und dem histologisch bestätigten Zelltod ist zuvor durch Nissl-Anfärbung unter Verwendung von Kresolviolett (NeVertiefung et a., J. Neurosci., 1995, 15, 7702-7711) validiert worden.

[0120] Die Anti-Krebs-Eigenschaften der Verbindungen der Erfindung können durch die nachstehenden in vitro-Tests bestimmt werden:

Methylenblau-Wachstumshemmungs-Test (Test 2)

[0121] Normale menschliche Vorhaut-Fibroblasten (HFF), menschliches Melanom (A375P, SKMEL2, SKMEL3), Kolonkarzinom (Colo 205) wurden in dem nachstehenden Wachstumsmedium kultiviert: A375P, Colo 205, RosVertiefung Park Memorial Institute (RPMI) 1640 (Life Technologies 22400-089), das 10 % fötales Rinderserum (FRS) enthielt; HFF, Dulbecco's modifiziertes Eagle Medium (DMEM) (Life Technologies 12320-032), das 10 % FRS enthielt; SKMEL2 und SKMEL3, Minimum Essential Medium (MEM, Life Technologies 11095-080), das 1× nicht-essenzielle Aminosäuren (Life Technologies 11140-050) und 10 % FRS enthielt. Die Zellen wurden unter Verwendung von 0,25 % Trypsin/1 mM EDTA geerntet, unter Verwendung eines Hämocytometers gezählt und in 10,0 Mikrolitern der angemessenen Medien in den nachstehenden Dichten in eine Gewebekultur-Platte mit 96 Vertiefungen platziert (Falcon 3075): HFF und A375P, 5000 Zellen/Vertiefung; alle anderen Zelllinien, 10000 Zellen/Vertiefung. Am nächsten Tag wurden die Verbindungen in RPMI, das 100 Mikrogramm/ml Gentamicin, zweimal die benötigte Endkonzentration, enthielt, aus 10 mM Stammlösungen in Dimethylsulfoxid (DMSO) verdünnt. Einhundert Mikroliter dieser Verdünnungen wurden pro Vertiefung zu den 100 Mikrolitern der Medien, die sich aktuell auf den Zellplatten befanden, zugegeben. RPMI, das 0,6 % DMSO enthielt, wurde zu den Kontroll-Vertiefungen zugegeben. Verbindungen verdünnt in. Die Endkonzentration von DMSO in allen Vertiefungen war 0,3 %. Die Zellen wurden bei 37° C, 5 % CO₂ 3 Tage lang inkubiert. Das Medium wurde durch Blasen entfernt. Die Biomasse der Zellen wurde durch Anfärben der Zellen mit 90 µl Methylenblau (Sigma M9140, 0,5 % in 50:50 Ethanol:Wasser) pro Vertiefung und mindestens 30 Minuten lange Inkubation bei Raumtemperatur abgeschätzt. Die Anfärbung wurde entfernt, die Platten durch Eintauchen in entionisiertes Wasser gespült und luftgetrocknet. Um die Anfärbung von den Zellen abzulösen, wurden 100 µl Lösungsvermittlungs-Lösung (1 % N-Lauroylsarcosin-Natriumsalz, Sigma L5125, in Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS)) zugegeben, und die Platten wurden bei Raumtemperatur 30 Minuten lang inkubiert. Die optische Dichte bei 620 nm wurde auf einem Mikroplattenableser gemessen. Die prozentuale Hemmung des Zellwachstums wurde relativ zu mit Träger behandelten Kontroll-Vertiefungen berechnet. Die Konzentration der Verbindung, die 50 % des Zellwachstums hemmt (IC₅₀), wurde unter Verwendung der nichtlinearen Regression (Levenberg-Marquardt) und der Gleichung $y = V_{\max} (1 - (x/(K + x))) + Y_2$, wobei „K“ gleich dem IC₅₀-Wert war, interpoliert.

XTT-72-Std.-Wachstumshemmungs-Vorschrift für kultivierte Säugetierzellen (Test 3)

[0122] Menschliche diploide Vorhaut-Fibroblasten (HFF) oder menschliche Kolonkarzinomzellen (Colo 201) wurden in Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium (DMEM) (Invitrogen/Life Technologies), das 10 % fötales Rinderserum (FRS) und the Antibiotika Penicillin (100 Einheiten/ml) und Streptomycin (100 Mikrogramm/ml) (Invitrogen/Life Technologies) enthielt, herangezogen. Das Wachstum fand bei 37° C in befeuchteten Inkubatoren mit 5 % CO₂ in 75-cm²-Plastic-Formkästen statt. Die Zellen wurden unter Verwendung von 0,25 % Trypsin/1 mM Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) geerntet, in Wachstumsmedium resuspendiert und unter Verwendung eines Hämocytometers gezählt. Platten mit 96 Vertiefungen mit flachen Böden wurden mit 2×10^3 Zellen/Vertiefung in einem Volumen von 200 µl aus mit Trypsin versetzten exponentiell wachsenden Kulturen besät. Zu den „blinden“ Vertiefungen wurde Wachstumsmedium ohne Zusätze zugegeben. Die Zellen wurden über Nacht inkubiert, um eine Anhaftung zuzulassen.

[0123] Am nächsten Tag wurde das Medium aus den Vertiefungen, die Zellen enthielten, durch 180 Mikroliter frischen Mediums ersetzt. Angemessene Verdünnungen der Test-Verbindungen wurden zu den Vertiefungen aus den Stammlösungen der Verbindung, die in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst war, zugegeben; die endgültigen DMSO-Konzentrationen in allen Vertiefungen betrug 0,2 %. Zellen plus Verbindung wurden für zusätzliche 72 Std. bei 37° C unter normalen Wachstumsbedingungen inkubiert. Die Zellen wurden dann unter Verwendung von Standard-XTT/PMS* auf Lebensfähigkeit getestet. Fünfzig Mikroliter der XTT/PMS-Lösung wurden zu jeder Vertiefung zugegeben, und die Platten wurden 90 Minuten lang bei 37° C inkubiert. Die Extinktion bei 450 nm wurde dann unter Verwendung eines 96-Vertiefungs-UV-Platten-Ablesers (Molecular Devices) be-

stimmt. Unter diesen Bedingungen betrug die Extinktion von unbehandelten Kontroll-Zellen bei 450 nm mindestens 1,0 optische Dichteeinheit/ml. Die prozentuale Lebensfähigkeit der Zellen in jeder Vertiefung wurde aus diesen Daten (nachdem sie um die Hintergrund-Extinktion korrigiert worden waren) berechnet. Sie war gleich

$100 \times (A_{450} \text{ für die Test-Vertiefung} / A_{450} \text{ für die unbehandelten Kontroll-Vertiefung})$,

wobei die A₄₅₀-Werte Durchschnitte von Dreifachmessungen waren. Der IC₅₀-Wert war diejenige Konzentration der Verbindung, welche die Lebensfähigkeit der Zellen auf 50 % der Lebensfähigkeit der Kontrollen (unbehandelt) verminderte, wie es aus Auftragungen der Konzentration gegen die prozentuale Lebensfähigkeit bestimmt wurde.

*Herstellung der XTT/PMS-Lösung (unmittelbar vor dem Test).

Für jede Platte mit 96 Vertiefungen wurden 8 mg XTT (2,3-Bis[2-methoxy-4-nitro-5-sulphophenyl]-2H-tetrazolium-5-carboxanilid) (Sigma Chemical Co.) pro Platte in 100 µl DMSO gelöst. 3,9 ml H₂O wurden zugegeben, um das XTT zu lösen, und 20 µl PMS-Stammlösung (Phenazinmethosulfat, Sigma Chemical Co.) (30 mg/ml) wurde aus gefrorener in gleiche Teile aufgeteilter Stammlösung (10 mg PMS in 3,3 ml Phosphat-gepufferter Salzlösung (Invitrogen/Life Technologies) zugegeben. (Diese Stammlösungen werden routinemäßig bis zu ihrer Verwendung bei -20° C eingefroren.)

[0124] Normale menschliche Vorhaut-Fibroblasten (HFF) sind, zur Kontrolle, die normale Zelllinie, die nicht gehemmt oder zumindest viel weniger empfindlich sein sollte.

		Zelllinie	HFF	Colo201	Colo205	A375P	SKMEL3	SKMEL2
		Patho- logie	nor- mal	Kolorek- tal-Krebs	Kolorek- tal-Krebs	Mela- nom	Melanom	Melanom
		B-Raf- Status	wt	NB	V599E	V599E	V599E	wt
	B-Raf, nM K _d	Ras- Status	wt	NB	wt	wt	wt	[Q61R]N- Ras
Beispiel Nr.	Test 1		Test 2	Test 3	Test 2	Test 2	Test 2	Test 2
20	0,4		> 30*	0,8 ^Δ	0,32 ^Δ	0,31 ^Δ	0,46 ^Δ	1,9 ^Δ

* zeigt an: IC₅₀ > 3 µM

Δ zeigt an: IC₅₀ = 0,3–3 µM

t zeigt an: IC₅₀ < 0,3 µM

Von A375, Colo205 und SKMEL wird in der Literatur als Wildtyp (wt) für den Ras-Status berichtet.

V599E zeigt an, dass die Zelllinien eine aktivierende B-Raf-Mutation (V599E) aufweisen.

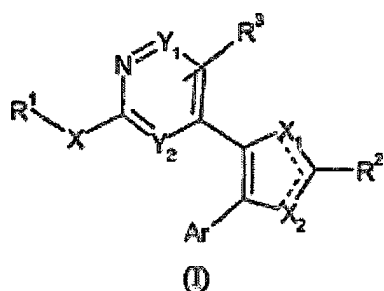
NB bedeutet: nicht bestimmt.

[0125] Über die gesamte Beschreibung und die Ansprüche, die folgen, werden, wenn es der Kontext nicht anders erfordert, das Wort „umfassen“ und Variationen wie etwa „umfasst“ und „umfassend“ so verstanden werden, dass es den Einschluss einer festgelegten Einheit oder eines Schritts oder einer Gruppe von Einheiten bedeutet, aber nicht den Ausschluss einer anderen Einheit oder eines anderen Schritts oder einer anderen Gruppe von Einheiten oder Schritten.

[0126] Die Anmeldung, von der diese Beschreibung und die Ansprüche einen Teil bilden, kann als Basis für die Priorität in Bezug auf eine folgende Anmeldung verwendet werden. Die Ansprüche von solchen nachfolgenden Anmeldungen können auf ein Merkmal oder eine Kombination von Merkmalen, die hier beschrieben sind, ausgerichtet werden. Sie können die Form von Zusammensetzungs-, Verfahrens- oder Verwendungsansprüchen haben und können durch Beispiel und ohne Begrenzung die nachstehenden Ansprüche einschließen.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



wobei:

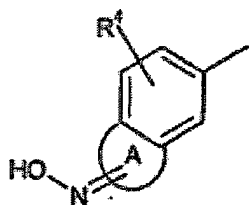
X O, CH₂, CO, S oder NH ist oder die Einheit X-R¹ Wasserstoff ist;

Y₁ und Y₂ unabhängig voneinander CH oder N darstellen;

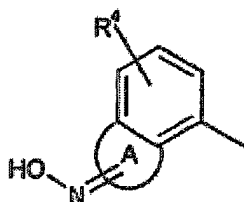
R¹ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₆-alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₆-alkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl-C₁₋₆-alkyl ist, von denen jeder, außer Wasserstoff, gegebenenfalls substituiert sein kann;

R² CONR⁶R⁷ ist;

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₆-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C₁₋₆-alkyl sind, von denen jeder, außer Wasserstoff, gegebenenfalls substituiert sein kann, oder R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 12-gliedrigen monocyclischen oder bicyclischen Ring bilden, welcher gegebenenfalls bis zu drei Heteroatome einschließt, ausgewählt aus O, N oder S, wobei der Ring gegebenenfalls substituiert sein kann; Ar ein Rest der Formel a) oder b) ist:



a)



b)

wobei A einen kondensierten 5- bis 7-gliedrigen Ring darstellt, welcher gegebenenfalls bis zu zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus O, S und NR⁵, wobei R⁵ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist, wobei der Ring gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy oder Keto;

R³ und R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, Aryl-C₁₋₆-alkoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Azido, Amino, mono- und di-N-C₁₋₆-Alkylamino, Acylamino, Arylcarbonylamino, Acyloxy, Carboxy, Carboxysalzen, Carboxyestern, Carbamoyl, mono- und di-N-C₁₋₆-Alkylcarbonyl, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, Aryloxy-carbonyl, Ureido, Guanidino, C₁₋₆-Alkylguanidino, Amidino, C₁₋₆-Alkylamidino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylsulfinyl oder C₁₋₆-Alkylsulfonyl; und

einer der Reste X₁ und X₂ ausgewählt ist aus O, S oder NR¹¹ und der andere Rest CH ist, wobei R¹¹ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Aryl oder Aryl-C₁₋₆-alkyl ist; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei X-R¹ Wasserstoff ist.

3. Verbindung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei A einen kondensierten 5-gliedrigen Ring darstellt, welcher gegebenenfalls bis zu zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus O, S und NR⁵, wobei R⁵ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist, wobei der Ring gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy oder Keto.

4. Verbindung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₆-Alkyl, wobei jeder der Reste, außer Wasserstoff, gegebenenfalls substituiert sein kann, oder R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen Monocyclus bilden, welcher gegebenenfalls bis zu 3 Heteroatome einschließt, ausgewählt aus O, N oder S, wobei der Ring gegebenenfalls substituiert sein kann.

5. Verbindung, ausgewählt aus:

5-[5-(1-Morpholin-4-ylmethanoyl)-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl]indan-1-on-oxim,
 5-[5-(1-Piperidin-1-ylmethanoyl)-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl]indan-1-on-oxim,
 4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid,
 5-(5-{1-[4-(2-Methoxyethyl)piperazin-1-yl]methanoyl}-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl)indan-1-on-oxim,
 4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-methyl-(1-methylpiperidin-4-yl)amid,
 5-[5-(1-[1,4']-Bipiperidinyl-1'-ylmethanoyl)-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl]indan-1-on-oxim,
 5-(5-{1-[4-(4-Chlorbenzyl)piperazin-1-yl]methanoyl}-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl)indan-1-on-oxim,
 5-[5-[1-(4-Cyclohexylpiperazin-1-yl)methanoyl]-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl]indan-1-on-oxim,
 5-[5-[1-(4-Methylpiperazin-1-yl)methanoyl]-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl]indan-1-on-oxim,
 5-(5-{1-[4-(2-Oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)piperazin-1-yl]methanoyl}-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl)indan-1-on-oxim,
 4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-4-dimethylaminobenzylamid,
 4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)ethylamid,
 4-[(1-[4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-yl]methanoyl)amino)-methyl]piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester,
 4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid,
 5-(2-Pyridin-4-yl-5-{1-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)piperazin-1-yl]methanoyl}furan-3-yl)indan-1-on-oxim,
 4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(1-piperidin-4-ylcyclohexylmethyl)amid,
 4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]amid,
 4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amid,
 4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amid,
 5-[2-Pyridin-4-yl-5-[1-(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)methanoyl]furan-3-yl]indan-1-on-oxim,
 5-(5-{1-[4-(2-Dimethylaminoethyl)piperazin-1-yl]methanoyl}-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl)indan-1-on-oxim,
 4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-diisopropylaminoethyl)amid,
 5-(5-{1-[4-(2-Dimethylaminoethyl)piperazin-1-yl]methanoyl}-2-pyridin-4-ylfuran-3-yl)indan-1-on-oxim,
 4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-((1R,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amid,
 4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-((1R,5S)-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)amid,
 4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-methylpiperidin-4-ylamid,
 5-[5-(1-Piperazin-1-ylmethanoyl)-2-pyridin-4-yl]furan-3-yl]indan-1-on-oxim,
 4-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-5-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-methylpiperidin-4-ylamid,
 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)methylamid,
 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-methyl-(1-methylpiperidin-4-yl)amid,
 5-[5-(1-[1,4']-Bipiperidinyl-1'-ylmethanoyl)-3-pyridin-4-ylfuran-2-yl]indan-1-on-oxim,
 5-(5-{1-[4-(4-Chlorbenzyl)piperazin-1-yl]methanoyl}-3-pyridin-4-ylfuran-2-yl)indan-1-on-oxim,
 5-[5-[1-(4-Cyclohexylpiperazin-1-yl)methanoyl]-3-pyridin-4-ylfuran-2-yl]indan-1-on-oxim,
 5-[5-[1-(4-Methylpiperazin-1-yl)methanoyl]-3-pyridin-4-ylfuran-2-yl]indan-1-on-oxim,
 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-4-dimethylaminobenzylamid,
 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amid,
 5-(5-{1-[4-(2-Oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)piperazin-1-yl]methanoyl}-3-pyridin-4-ylfuran-2-yl)indan-1-on-oxim,
 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-diisopropylaminoethyl)amid,
 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-diisopropylaminoethyl)amid;
 4-[(1-[5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-yl]methanoyl)amino)-methyl]piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester,
 5-(3-Pyridin-4-yl-5-{1-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)piperazin-1-yl]methanoyl}furan-2-yl)indan-1-on-oxim,
 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-hydroxyethyl)amid,
 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amid,
 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid,
 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amid,
 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(1-piperidin-1-ylcyclohexylmethyl)amid,
 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]amid,
 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(3-dimethylaminopropyl)amid,
 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-piperidin-1-ylethyl)amid,
 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäure-(2-aminoethyl)amid,
 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäurepiperidin-4-ylamid, (+/-)-5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylfuran-2-carbonsäurepyrrolidin-3-ylamid, und
 5-(1-Hydroxyiminoindan-5-yl)-4-pyridin-4-ylthiophen-2-carbonsäure-methyl-(1-methylpiperidin-4-yl)amid.

6. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

7. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung eines jeglichen Krankheitszustandes in einem Menschen oder einem anderen Säuger, welcher durch ein neurotraumatisches Ereignis verschlimmert oder verursacht wird.

8. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung von Krebs.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, wobei der Krebs kolorektal ist oder ein Melanom ist.

10. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung von chronischen neurodegenerativen Erkrankungen, Schmerz, Migräne oder Herzhypertrophie.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen