

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
1. März 2007 (01.03.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2007/022858 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:  
*C07D 231/56* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 31/4188* (2006.01)

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/007650

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
2. August 2006 (02.08.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2005 039 541.4 22. August 2005 (22.08.2005) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **MEDERSKI, Werner** [DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg (DE). **GERICKE, Rolf** [DE/DE]; Mozartstrasse 19, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE). **KLEIN, Markus** [DE/DE]; Birkenweg 8, 64331 Weiterstadt (DE). **BEIER, Norbert** [DE/DE]; Maximilian-Kolbe-Strasse 11, 64354 Reinheim (DE). **LANG, Florian** [DE/DE]; Im Rotbad 52, 72076 Tuebingen (DE).

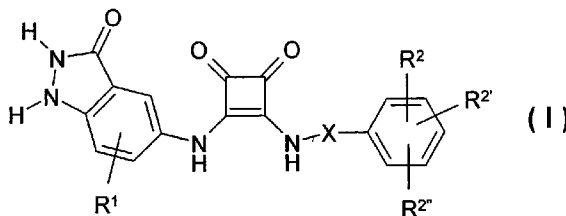
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 3-OXO-INDAZOLE-SQUARIC ACID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: 3-OXO-INDAZOL-QUADRATSÄUREDERIVATE



(57) Abstract: The invention relates to novel squaric acid compounds of formula (I), wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{2''}$  and X have the designations cited in patent claim 1. Said compounds can be inhibitors of CHK1, CHK2 and SGK kinases, and can be used to treat diseases and illnesses such as cancer, diabetes, obesity, metabolic syndrome (dyslipidaemia), systemic and pulmonary hypertension, cardiovascular diseases and kidney diseases, generally for all types of fibroses and inflammatory processes.

(57) Zusammenfassung: Neue Quadratsäureverbindungen der Formel (I), worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{2''}$  und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sind Inhibitoren der CHK1-, CHK2- und SGK-Kinasen und können zur Behandlung von Krankheiten und Leiden wie Krebs, Diabetes, Fettsucht, metabolisches Syndrom (Dyslipidämie), systemische und pulmonale Hypertonie, Herzkreislauferkrankungen und Nierenerkrankungen, allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen verwendet werden.

WO 2007/022858 A1

### 3-Oxo-indazol-quadratsäurederivate

#### HINTERGRUND DER ERFINDUNG

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

15 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation insbesondere der zellvolumenregulierten humanen Kinase h-sgk (human serum and glucocorticoid dependent kinase oder SGK), sowie der CHK1- und CHK2 - Kinase, eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen  
20 enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung CHK1-, CHK2- und SGK-bedingter Krankheiten.

25 Zellzyklus-Kontrollpunkte sind Regulationswege, die die Reihenfolge und den Zeitpunkt von Zellzyklusübergängen steuern. Sie gewährleisten, daß wichtige Ereignisse, wie DNA-Replikation und Chromosomensegregation, mit hoher Zuverlässigkeit abgeschlossen werden. Die Steuerung dieser Zellzyklus-Kontrollpunkte ist eine wichtige Determinante der Art und Weise, wie Tumorzellen auf viele Chemotherapien und Bestrahlung ant-  
30 worten. Viele effiziente Krebstherapien wirken, indem sie eine DNA-Schädigung hervorrufen; Resistenz gegen diese Mittel bleibt jedoch eine erhebliche Einschränkung bei der Behandlung von Krebs. Es gibt verschiedene Mechanismen der Arzneistoffresistenz; einen wichtigen führt man auf die Verhinderung der Zellzyklus-Progression aufgrund der  
35 Steuerung der kritischen Aktivierung eines Kontrollpunkt-Weges zurück,

der den Zellzyklus arretiert, um Zeit für die Reparatur bereitzustellen, und die Transkription von Genen induziert, so daß die Reparatur erleichtert und sofortiger Zelltod verhindert wird.

5 Im Zellzyklus gibt es zwei dieser Kontrollpunkte - den G1/S-Kontrollpunkt, der durch p53 gesteuert wird, und den G2/M-Kontrollpunkt, der durch die Ser/Thr-Kinase Checkpoint-Kinase 1 (CHK1) überwacht wird.

10 Gelänge es, Kontrollpunkt-Arretierungen, beispielsweise am G2-Kontrollpunkt, aufzuheben, ließe sich möglicherweise synergistisch der durch DNA-Schädigung induzierte Tumorzelltod verbessern und die Resistenz umgehen. (Shyjan et al., U.S.-Patent 6,723,498 (2004)). Humane CHK1 spielt eine Rolle bei der Steuerung der Zellzyklus-Arretierung, indem sie die Phosphatase cdc25 an Serin 216 phosphoryliert, was möglicherweise  
15 dazu beiträgt, die Aktivierung von cdc2/Cyclin B zu verhindern und die Mitose einzuleiten. (Sanchez et al., *Science*, 277:1497 (1997)). Daher sollte die Hemmung von CHK1 die Wirkung DNA-schädigender Substanzen verstärken, indem die Mitose eingeleitet wird, bevor die DNA-Reparatur abgeschlossen ist, und dadurch den Tumorzelltod hervorrufen.  
20 Ein Ansatz für das Design von Chemosensibilisatoren, die den G2/M-Kontrollpunkt aufheben, besteht darin, Inhibitoren der regulatorischen Schlüssel-G2/M-Kinase CHK1 zu entwickeln. In einer Reihe von Konzeptüberprüfungsstudien wurde gezeigt, daß dieser Ansatz funktioniert  
25 (Koniaras et al., *Oncogene*, 2001, 20:7453; Luo et al., *Neoplasia*, 2001, 3:411; Busby et al., *Cancer Res.*, 2000, 60:2108; Jackson et al., *Cancer Res.*, 2000, 60:566).

30 Eine weitere essentielle Checkpoint Kinase, die eine kritische Rolle bei der p53-abhängigen Apoptosis spielt, ist CHK2 zu nennen. Die Inhibierung von CHK2 kann normales empfindliches Gewebe gegen chemotherapeutische Agenzien schützen (B.-B S. Zhou et al., *Progress in Cell Cycle Research*, Vol. 5, 413-421, 2003).  
35

Für Verbindungen der Formel I kann gezeigt werden, daß sie die Checkpoint-Kinase-Aktivität hemmen. Für Inhibitoren der Checkpoint-Kinase kann gezeigt werden, daß sie es den Zellen ermöglichen, unangebracht zur Metaphase der Mitose voranzuschreiten, was zur Apoptose betroffener Zellen führt, und deshalb antiproliferative Wirkungen besitzen. Die Verbindungen der Formel I können zur Behandlung von neoplastischer Erkrankung verwendet werden können. Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze können gegen neoplastische Erkrankungen, wie Karzinom des Hirns, der Brust, der Eierstöcke, der Lunge, des Dickdarms, der Prostata, der Haut oder anderer Gewebe sowie gegen Leukämien und Lymphome, Tumoren des zentralen und peripheren Nervensystems und andere Tumortypen, wie Melanom, Sarkom, Fibrosarkom und Osteosarkom verwendet werden. Die Verbindungen der Formel I sind auch zur Behandlung anderer proliferativer Erkrankungen geeignet. Die Verbindungen der Formel I können auch in Kombination mit einem breiten Spektrum von DNA-schädigenden Mitteln verwendet werden, können aber auch als einzelne Substanz verwendet werden.

20

Die vorliegende Erfindung betrifft daher die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, bei denen eine Hemmung der CHK1- und/oder CHK2 - Aktivität vorteilhaft ist.

25

Wie CHK1 und CHK2 gehört SGK zu den Serin/Threonin-Kinasen.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen der Formel I, wobei insbesondere die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion der zellvolumenregulierten humanen Kinase h-sgk (human serum and glucocorticoid dependent kinase oder SGK) eine Rolle spielt, zur Behandlung SGK-bedingter Krankheiten.

35

Die SGK mit den Isoformen SGK-1, SGK-2 und SGK-3 sind eine Serin/Threonin-Proteinkinase Familie (WO 02/17893).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Inhibitoren der SGK-1. Ferner können sie Inhibitoren der SGK-2 und/oder SGK-3 sein.

5

Die vorliegende Erfindung betrifft somit die Verwendung der Verbindungen der Formel I, die die Signaltransduktion der SGK hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von SGK-bedingten Krankheiten und Leiden wie Diabetes (z.B. Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie), Fettsucht, metabolisches Syndrom (Dyslipidämie), systemische und pulmonale Hypertonie, Herzkrankheiten (z.B. kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz, Arteriosklerose) und Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulosklerose, Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie, Störung der Elektrolytausscheidung), allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen (z.B. Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermatitis, zystische Fibrose, Narbenbildung, Morbus Alzheimer).

10

15

20

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch das Wachstum von Tumorzellen und Tumormetastasen hemmen und sind deshalb für die Tumortherapie geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Koagulopathien, wie z.B. Dysfibrinogenämie, Hypoprokonvertinämie, Hämophilie B, Stuart-Prower-Defekt, Prothrombin-Komplex-Mangel, Verbrauchskoagulopathie, Hyperfibrinolyse, Immunkoagulopathie oder komplexer Koagulopathien, wie auch bei neuronaler Erregbarkeit, z.B. Epilepsie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch bei der Behandlung eines Glaukoms oder Katarakt therapeutisch eingesetzt werden.

30

35

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Behandlung bakterieller Infektionen sowie in einer antiinfektiösen Therapie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Steigerung der Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit therapeutisch eingesetzt werden.  
5 Darüberhinaus wirken die erfindungsgemäßen Verbindungen der Zellalterung und Stress entgegen und steigern somit die Lebenserwartung und die Fitness im Alter.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden ferner Verwendung bei der  
10 Behandlung von Tinnitus.

Die Identifikation von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der SGK hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher wünschenswert  
15 und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

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

So zeigen sie insbesondere inhibierende Eigenschaften der SGK.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der  
25 Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten  
30 Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer  
35 Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich

Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

5

Zur Identifizierung eines Signalübertragungswegs und zum Nachweis von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Signalübertragungswegen wurden von verschiedenen Wissenschaftlern geeignete Modelle oder Modellsysteme entwickelt, z.B. Zellkulturmodelle (z.B. Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) und Modelle transgener Tiere (z.B. White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Zur Bestimmung bestimmter Stufen in der Signalübertragungskaskade können wechselwirkende Verbindungen genutzt werden, um das Signal zu modulieren (z.B. Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Reagenzien zur Testung kinaseabhängiger Signalübertragungswege in Tieren und/oder Zellkulturmodellen oder in den in dieser Anmeldung genannten klinischen Erkrankungen verwendet werden.

10

15

20

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

25

30

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

35

5            dung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar.  
Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance  
Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-)  
Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular  
Screening, 2002, 191-214).

10            Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische  
Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das  
phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-  
konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemolumineszenz nachweisbar  
(Ross et al., Biochem. J., 2002, 366, 977-981).

#### 15            **STAND DER TECHNIK**

15            In der US 5,466,712 und US 5,605,909 sind andere N-Aryl- und N-  
Heteroaryl-1,2-diaminocyclobuten-3,4-dione als Relaxantien der glatten  
Muskulatur beschrieben.

20            Quadratsäure-amide als Stabilisatoren von synthetischen Harzen sind in  
US 4,170,588 und DE 1669798 beschrieben.

25            In der WO 02/083624, WO 02/076926, US 2003/0204085 und WO  
03/080053 sind 3,4-substituierte Cyclobuten-1,2-dione als CXC-Chemokin-  
Rezeptorliganden zur Behandlung von Chemokin-induzierten Krankheiten,  
wie Entzündungen oder Krebs, beschrieben.

30            Andere 3,4-substituierte Cyclobuten-1,2-dione zur Behandlung von  
Chemokin-(insbes. IL-8) induzierten Krankheiten, kennt man als IL-8  
Rezeptorantagonisten aus WO 01/92202 und WO 01/64208.

35            In der WO 00/62781 ist die Verwendung von Arzneimitteln enthaltend  
Hemmstoffe der zellvolumenregulierten humanen Kinase H-SGK  
beschrieben.

Die Verwendung von Kinase-Inhibitoren in der antiinfektiösen Therapie ist von C.Doerig in Cell. Mol. Biol. Lett. Vol.8, No. 2A, 2003, 524-525 beschrieben.

5 Die Verwendung von Kinase-Inhibitoren bei Fettsucht ist von N.Perrotti in J. Biol. Chem. 2001, März 23; 276(12):9406-9412 beschrieben.

In nachstehenden Literaturstellen wird die Verwendung von SGK-Hemmern bei der Behandlung von Krankheiten nahegelegt und/oder  
10 beschrieben:

1: Chung EJ, Sung YK, Farooq M, Kim Y, Im S, Tak WY, Hwang YJ, Kim YI, Han HS, Kim JC, Kim MK. Gene expression profile analysis in human  
15 hepatocellular carcinoma by cDNA microarray. Mol Cells. 2002;14:382-7.

2: Brickley DR, Mikosz CA, Hagan CR, Conzen SD. Ubiquitin modification of serum and glucocorticoid-induced protein kinase-1(SGK-1). J Biol  
20 Chem. 2002;277:43064-70.

3: Fillon S, Klingel K, Warntges S, Sauter M, Gabrysch S, Pestel S, Tanneur V, Waldegger S, Zipfel A, Viebahn R, Haussinger D, Broer S, Kandolf R, Lang F. Expression of the serine/threonine kinase hSGK1 in  
25 chronic viral hepatitis. Cell Physiol Biochem. 2002;12:47-54.

4: Brunet A, Park J, Tran H, Hu LS, Hemmings BA, Greenberg ME. Protein kinase SGK mediates survival signals by phosphorylating the forkhead  
30 transcription factor FKHL1 (FOXO3a). Mol Cell Biol 2001;21:952-65

5: Mikosz CA, Brickley DR, Sharkey MS, Moran TW, Conzen SD. Glucocorticoid receptor-mediated protection from apoptosis is associated with induction of the serine/threonine survival kinase gene, sgk-1. J Biol  
35 Chem. 2001;276:16649-54.

6: Zuo Z, Urban G, Scammell JG, Dean NM, McLean TK, Aragon I, Honkanen RE. Ser/Thr protein phosphatase type 5 (PP5) is a negative regulator of glucocorticoid receptor-mediated growth arrest. *Biochemistry*. 1999;38:8849-57.

5

7: Buse P, Tran SH, Luther E, Phu PT, Aponte GW, Firestone GL. Cell cycle and hormonal control of nuclear-cytoplasmic localization of the serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase, Sgk, in mammary tumor cells. A novel convergence point of anti-proliferative and proliferative cell signalling pathways. *J Biol Chem*. 1999;274:7253-63.

10

8: M. Hertweck, C. Göbel, R. Baumeister: *C.elegans* SGK-1 is the critical component in the Akt/PKB Kinase complex to control stress response and life span. *Developmental Cell*, Vol. 6, 577-588, April, 2004.

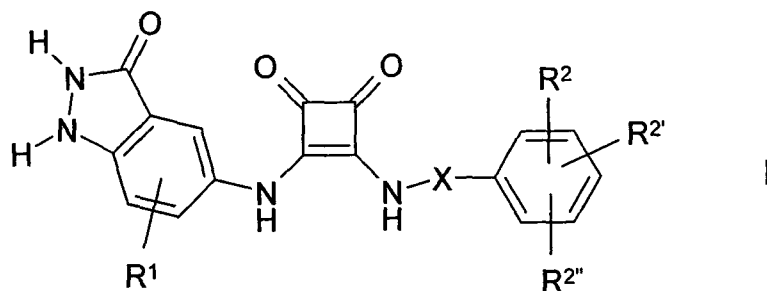
15

## ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

20

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

25

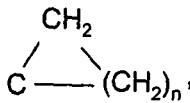


worin

30

- $R^1$  H, A, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, C(=O)A, CHO, CH(OH)A, NH<sub>2</sub>, NH(C=O)A, COOH, COOA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar oder Het,
- $R^2$  OH, OA, Hal, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHAc oder NHSO<sub>2</sub>A,
- $R^2, R^{2''}$  jeweils unabhängig voneinander H oder Hal,
- 35 Ac Acetyl,

- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, NHCOA, NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> und/oder S(O)<sub>m</sub>A substituiertes Phenyl,
- Het unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OH und/oder OA substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl, Thiazolyl oder Indolyl,
- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

X fehlt, CH<sub>2</sub>, CHA, CA<sub>2</sub> oder ,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 0, 1 oder 2,

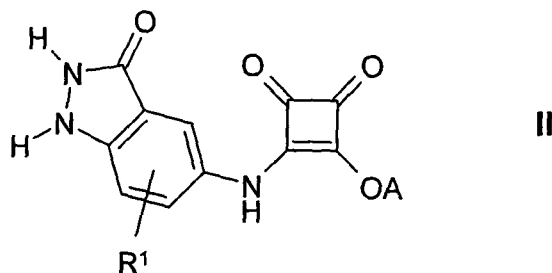
n 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

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

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

a) eine Verbindung der Formel II



worin

A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet

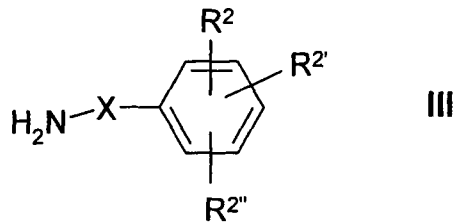
und

R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

5

mit einer Verbindung der Formel III

10



worin

15

X, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup> und R<sup>2''</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

20

oder

b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest R<sup>2</sup> in einen anderen Rest R<sup>2'</sup> umwandelt,

25

indem man einen Ether spaltet,

und/oder

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

30

Gegenstand der Erfindung sind auch die Stereoisomeren, Tautomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen

35

Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

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

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

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

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

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

30 verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

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

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

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

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

10 Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^2'$ ,  $R^2''$  und X die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

15 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-,  
20 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-  
25 Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

Ac bedeutet Acetyl.

30 Ar bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-  
35 Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-,

m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Ureidophenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Ar bedeutet besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal substituiertes Phenyl. Ar bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl.

Het bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OH und/oder OA substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl, Thiazolyl oder Indolyl. Het bedeutet ganz besonders bevorzugt Pyridyl.

X bedeutet besonders bevorzugt CH<sub>2</sub> oder CHA, wobei A vorzugsweise Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet.

R<sup>1</sup> bedeutet vorzugsweise H, A, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, CH(OH)A, C(=O)A, COOH, COOA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, Benzyl, Phenyl oder Pyridyl; besonders bevorzugt H oder A.

In einer weiteren Ausführungsform bedeutet  $R^1$  vorzugsweise H, A, Ar oder Het.

5  $R^2$  bedeutet vorzugsweise OH,  $OCH_3$ , Hal,  $CF_3$ ,  $SO_2NH_2$ , NHAc oder  $NHSO_2A$ , wie z.B.  $NHSO_2CH_3$ .

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

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

20 in Ia  $R^1$  H, A, Ar oder Het bedeutet;

25 in Ib A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F ersetzt sein können, bedeutet;

30 in Ic Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal substituiertes Phenyl, bedeutet;

35 in Id Het unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OH und/oder OA substituiertes Furyl, Thienyl,

Pyrrolyl, Imidazoly, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazoly,  
Thiazoly oder Indoly,

bedeutet;

5	in le	R <sup>1</sup>	H	bedeutet;
	in lf	Ar	Phenyl	bedeutet;
10	in lg	Het	Pyridyl	bedeutet;
15	in lh	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> R <sup>2'</sup> , R <sup>2''</sup> Ar	H, A, Ar oder Het, OH, OA, Hal, CF <sub>3</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , NHAc oder NHSO <sub>2</sub> A, jeweils unabhängig voneinander H oder Hal, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal substituiertes Phenyl,	
20		Het	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OH und/oder OA substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazoly, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazoly, Thiazoly oder Indoly,	
25		A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C- Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F ersetzt sein können,	
		X	fehlt, CH <sub>2</sub> , CHA oder CA <sub>2</sub> ,	
30		Hal	F, Cl, Br oder I	
			bedeuten;	
	in li	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> R <sup>2'</sup> , R <sup>2''</sup>	H, OH, OA, Hal, CF <sub>3</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , NHAc oder NHSO <sub>2</sub> A, jeweils unabhängig voneinander H oder Hal,	
35				

- 5
- |     |   |
|-----|---|
| A   | unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F ersetzt sein können, |
| X   | CH <sub>2</sub> , CHA oder CA <sub>2</sub> ,  |
| Hal | F, Cl, Br oder I  |
- bedeuten;

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

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

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort  
25 weiter zu den erfindungsgemäßen Verbindungen umsetzt.

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

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

35 Die Umsetzung erfolgt nach Methoden, die dem Fachmann bekannt sind. Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel.

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

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa  
20  $-30^{\circ}$  und  $140^{\circ}$ , normalerweise zwischen  $-10^{\circ}$  und  $110^{\circ}$ , insbesondere zwischen etwa  $20^{\circ}$  und etwa  $100^{\circ}$ .

Die Spaltung eines Ethers erfolgt unter Methoden, wie sie dem Fachmann bekannt sind.  
25

Eine Standardmethode zur Etherspaltung ist die Verwendung von Bortribromid.

### 30 Pharmazeutische Salze und andere Formen

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche  
35

Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Campherat, Camphersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat,

Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

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

30 Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylhalogeniden, z.B.  
35 Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen

können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

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

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

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

Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer  
35 ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch

In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

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

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

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

5 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

10 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere  
15 Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

25 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen  
30 in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

35

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

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

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

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

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

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

30 Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süß-  
35 stoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol,

Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dicalciumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialien benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

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

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

25  
30  
Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomenzuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

35  
Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete

Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyrane, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

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

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

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

Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in

einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

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

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

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

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

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

Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektions-  
35 lösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden

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

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

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

Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

5

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

10

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

15

(a) einer wirksamen Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Tautomere, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

20

und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

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

25

30

35

## VERWENDUNG

1. Die offenbarten Verbindungen der Formel I sind bei therapeu-  
5 tischen Anwendungen in Verbindung mit einer durch CHK1 vermittelten  
Störung geeignet. Wie hier verwendet, umfasst der Begriff "durch CHK1  
vermittelte Störung" jede Störung, jede Erkrankung oder jeden Zustand,  
die/der durch einen Anstieg der CHK1-Expression oder -Aktivität verur-  
10 sacht wird oder gekennzeichnet ist oder der CHK1-Aktivität erfordert. Der  
Begriff "durch CHK1 vermittelte Störung" umfasst ferner jede Störung, jede  
Erkrankung oder jeden Zustand, bei der/dem eine Hemmung der CHK1-  
Aktivität vorteilhaft ist.

15 CHK1-Hemmung kann dazu verwendet werden, eine günstige therapeuti-  
sche oder prophylaktische Wirkung, beispielsweise bei Patienten mit einer  
proliferativen Störung, zu erzielen. Nichtbeschränkende Beispiele für proli-  
ferative Störungen sind u.a. chronische entzündliche proliferative  
20 Störungen, z.B. Psoriasis und rheumatoide Arthritis, proliferative Augen-  
störungen, z.B. diabetische Retinopathie, gutartige proliferative Störungen,  
z.B. Hämangiome, sowie Krebs. Wie hier verwendet, betrifft der Begriff  
"Krebs" eine zelluläre Störung, die durch eine unkontrollierte oder falsch  
25 regulierte Zellproliferation, verringerte Zelldifferenzierung, die unange-  
messene Fähigkeit, in umgebendes Gewebe einzudringen, und/oder die  
Fähigkeit, neues Wachstum an ektopischen Stellen zu etablieren, gekenn-  
zeichnet ist. Der Begriff "Krebs" umfasst, ist aber nicht beschränkt auf,  
solide Tumoren und im Blut entstehende Tumoren. Der Begriff "Krebs"  
30 umfasst Erkrankungen von Haut, Geweben, Organen, Knochen, Knorpel,  
Blut und Gefäßen. Der Begriff "Krebs" umfasst ferner primäre und  
metastasierende Krebserkrankungen.

35 Nichtbeschränkende Beispiele für solide Tumoren, die mit den offenbarten  
CHK1-Inhibitoren behandelt werden können, sind u.a. Pankreaskrebs,

5 Blasenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, einschließlich metastasierendem Brustkrebs, Prostatakrebs, einschließlich androgenabhängigem und androgenunabhängigem Prostatakrebs, Nierenkrebs, einschließlich z.B. metastasierendem Nierenzellkarzinom, Leberzellkrebs, Lungenkrebs, einschließlich z.B. nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC),  
Bronchioloalveolarkarzinom (BAC) und Adenokarzinom der Lunge,  
Ovarkrebs, einschließlich z.B. progressivem epithelialeem oder primären Peritonealkrebs, Gebärmutterhalskrebs, Magenkrebs, Speiseröhrenkrebs,  
10 Kopf- und Halskrebs, einschließlich z.B. Schuppenzellkarzinom des Kopfes und des Halses, Melanom, neuroendokriner Krebs, einschließlich metastasierender neuroendokriner Tumoren, Hirntumoren, einschließlich z.B. Gliom, anaplastischem Oligodendrogliom, Glioblastoma multiforme  
15 bei Erwachsenen und anaplastischem Astrozytom bei Erwachsenen, Knochenkrebs und Weichgewebesarkom.

20 Nichtbeschränkende Beispiele für hämatologische Malignitäten, die mit den offenbarten CHK1-Inhibitoren behandelt werden können, sind u.a. akute myeloische Leukämie (AML), chronische myelogene Leukämie (CML), einschließlich beschleunigter CML und CML-Blastenphase (CML-BP), akute lymphoblastische Leukämie (ALL), chronische lymphozytische Leukämie (CLL), Hodgkin-Erkrankung (HD), Non-Hodgkin-Lymphom  
25 (NHL), einschließlich folliculärem Lymphom und Mantelzelllymphom, B-Zell-Lymphom, T-Zell-Lymphom, multiples Myelom (MM), Waldenström-Makroglobulinämie, myelodysplastische Syndrome (MDS), einschließlich refraktärer Anämie (RA), refraktärer Anämie mit Ringsideroblasten  
30 (RARS), refraktärer Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB) und RAEB in Transformation (RAEB-T), sowie myeloproliferative Syndrome.

35 Die offenbarten Verbindungen der Formel I eignen sich zur Behandlung von Krebsarten oder Zelltypen, bei denen CHK1-Protein oder -Aktivität hochreguliert ist, einschließlich, ohne Beschränkung, schnell proliferierender Zellen und arzneistoffresistenter Zellen (Shyjan et al., U.S.-

Patent Nr. 6,723,498 (2004)) sowie Retinoblastomen, wie Rb-negative oder inaktivierte Zellen (Gottifredi et al., Mol. Cell Biol., 21:1066 (2001)), oder bei denen der ARF<sup>p14/p19</sup>-Locus inaktiviert oder falsch reguliert ist. Die offenbarten CHK1-Inhibitoren eignen sich auch besonders zur Behandlung von Krebsarten oder Zelltypen, bei denen ein anderer Kontrollpunkt-Weg mutiert oder aufgehoben ist, einschließlich, ohne Beschränkung, Krebsarten oder Zelltypen, bei denen p53 oder der p53-Weg inaktiviert oder aufgehoben ist.

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

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

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

Teniposid, Amsacrin, Topotecan, Irinotecan und Camptothecin) und zell-differenzierende Mittel (zum Beispiel all-trans-Retinsäure, 13-cis-Retinsäure und Fenretinid);

- 5 (ii) zytostatische Mittel, wie Anti-Östrogene (z.B. Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen, Droloxifen und Iodoxyfen), den Östrogenrezeptor nach unten regulierende Mittel (zum Beispiel Fulvestrant), Anti-Androgene (z.B. Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid und Cyproteronacetat), LHRH-Antagonisten oder LHRH-Agonisten (zum Beispiel Goserelin, Leuprorelin  
10 und Buserelin), Progesterone (zum Beispiel Megestrolacetat), Aromatase-Inhibitoren (zum Beispiel Anastrozol, Letrozol, Vorazol und Exemestan) und Inhibitoren der  $5\alpha$ -Reduktase, wie Finasterid;
- (iii) Mittel, die die Invasion von Krebszellen hemmen (zum Beispiel  
15 Metalloproteinase-Inhibitoren, wie Marimastat und Inhibitoren der Urokinase-Plasminogenaktivator-Rezeptor-Funktion);
- (iv) Inhibitoren der Wachstumsfaktor-Funktion, zum Beispiel umfassen solche Inhibitoren Wachstumsfaktor-Antikörper, Wachstumsfaktor-  
20 Rezeptor-Antikörper (zum Beispiel den Anti-erbb2-Antikörper Trastuzumab [Herceptin™] und den Anti-erbb1-Antikörper Cetuximab [C225]), Farnesyltransferase-Inhibitoren, Tyrosinkinase-Inhibitoren und Serin / Threonin-Kinase-Inhibitoren, zum Beispiel Inhibitoren der epidermalen Wachstumsfaktor-Familie (zum Beispiel Inhibitoren der Tyrosinkinasen der EGFR-  
25 Familie, wie N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)chinazolin-4-amin (Gefitinib, AZD1839), N-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-amin (Erlotinib, OSI-774) und 6-Acrylamido-N-(3-chlor-4-fluorphenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)chinazolin-4-amin (CI  
30 1033)), zum Beispiel Inhibitoren der von Plättchen abstammenden Wachstumsfaktor-Familie und zum Beispiel Inhibitoren der Hepatozytenwachstumsfaktor-Familie;
- (v) antiangiogene Mittel, wie solche, die die Wirkungen des  
35 vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors hemmen (zum Beispiel der Antikörper gegen den vaskulären Endothelzell-Wachstumsfaktor

- 5 Bevacizumab [Avastin™], Verbindungen, wie die in den veröffentlichten internationalen Patentanmeldungen WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 und WO 98/13354 offenbaren) und Verbindungen, die durch andere Mechanismen wirken (zum Beispiel Linomid, Inhibitoren der Integrin- $\alpha v \beta 3$ -Funktion und Angiostatin);
- 10 (vi) gefäßschädigende Mittel, wie Combretastatin A4 und in den internationalen Patentanmeldungen WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 und WO 02/08213 offenbarte Verbindungen;
- (vii) Antisense-Therapien, zum Beispiel diejenigen, die gegen die vorstehend aufgelisteten Ziele gerichtet sind, wie ISIS 2503, ein anti-Ras-Antisense;
- 15 (viii) Genetherapieansätze, einschließlich beispielsweise Ansätze zum Ersetzen von veränderten Genen, wie verändertem p53 oder verändertem BRCA1 oder BRCA2, GDEPT- (gene-directed enzyme pro-drug-Therapie-) Ansätze, die diejenigen, die Cytosindesaminase, Thymidinkinase oder ein bakterielles Nitroreduktase-Enzym verwenden, sowie Ansätze zur Erhöhung der Patiententoleranz gegenüber Chemotherapie oder Strahlungstherapie, wie Multi-Drug-Resistance-Gen-Therapie; und
- 20 (ix) Immuntherapieansätze, einschließlich beispielsweise Ex-vivo- und In-vivo-Ansätzen zur Erhöhung der Immunogenität von Patiententumorzellen, wie Transfektion mit Cytokinen, wie Interleukin 2, Interleukin 4 oder Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor, Ansätze zur Verringerung der T-Zell-Anergie, Ansätze unter Verwendung transfizierter Immunzellen, wie mit Cytokin transfizierter dendritischer Zellen, Ansätze unter Verwendung mit Cytokin transfizierter Tumorzelllinien und Ansätze unter Verwendung anti-idiotypischer Antikörper.
- 25
- 30

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

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

	Rebeccamycin-Analogon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
5	Antitumor- Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholino- doxorubicin Mitoxantron (Novantron)
10		Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoxantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
15		
20	Antimitotische Mittel	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastin Vincristin Vinorelbin Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner- Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)
25		SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXIGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
30		
35		

	Aromatase-Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
5	Thymidylat-synthase-Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
10	DNA-Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
15	Farnesyltransferase-Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
20	Pumpen-Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrat (Vertex)
	Histonacetyltransferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
25	Metalloproteinase-Inhibitoren Ribonucleosidreduktase-Inhibitoren	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
30	TNF-alpha-Agonisten / Antagonisten	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
35	Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)

	Retinsäure-rezeptor-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
5	Immun-modulatoren	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
15	Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteron-caproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
30	Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
35	Tyrosinkinase-Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium)

5	Erlotinib (Oncogene Science) Canertj nib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline)	PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)	
10	EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)		
15	Verschiedene Mittel	SR-27897 (CCK-A-Inhibitor, Sanofi-Synthelabo) Tocladesin (cyclisches-AMP-Agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibitor, Ivy Medical) P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm) CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic) GCS-100 (gal3-Antagonist, GlycoGenesys) G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Aphton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Heparanase-Inhibitor, Progen) Tesimalifen (Histamin-Antagonist, YM BioSciences) Histamin (Histamin-H2-Rezeptor-Agonist, Maxim) Tiazofurin (IMPDH-Inhibitor, Ribapharm) Cilengitid (Integrin-Antagonist, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1-	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease-Stimulans, Alfacell) Galarubicin (RNA-Synthese-Inhibitor, Dong-A) Tirapazamin (Reduktionsmittel, SRI International) N-Acetylcystein (Reduktionsmittel, Zambon) R-Flurbiprofen (NF-kappaB-Inhibitor, Encore) 3CPA (NF-kappaB-Inhibitor, Active Biotech) Seocalcitol (Vitamin-D-Rezeptor-Agonist, Leo) 131-I-TM-601 (DNA-Antagonist, TransMolecular) Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology) Minodronsäure (Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi) Indisulam (p53-Stimulans, Eisai) Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar) Rituximab (CD20-
20			
25			
30			
35			

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p>	<p>Antagonist, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>CCI-779 (mTOR-Kinase-Inhibitor, Wyeth)</p> <p>Exisulind (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)</p> <p>CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)</p> <p>AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer)</p> <p>WX-UK1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor, Willex)</p> <p>PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences)</p> <p>Bortezomib (Proteasom-Inhibitor, Millennium)</p> <p>SRL-172 (T-Zell-Stimulans, SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (Glutathion-S-Transferase-Inhibitor, Telik)</p> <p>PT-100 (Wachstumsfaktor-Agonist, Point Therapeutics)</p> <p>Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis)</p> <p>Bryostatin-1 (PKC-Stimulans, GPC Biotech)</p> <p>CDA-II (Apoptose-Förderer, Everlife)</p> <p>SDX-101 (Apoptose-Förderer, Salmedix)</p> <p>Ceflatonin (Apoptose-Förderer, ChemGenex)</p>	<p>Antikörper, Genentech)</p> <p>Gemtuzumab (CD33-Antikörper, Wyeth Ayerst)</p> <p>PG2 (Hämatopoese-Verstärker, Pharmagenesis)</p> <p>Immunol™ (Triclosan-Oralspülung, Endo)</p> <p>Triacetyluridin (Uridin-Prodrug, Wellstat)</p> <p>SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience)</p> <p>TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)</p> <p>PCK-3145 (Apoptose-Förderer, Procyon)</p> <p>Doranidazol (Apoptose-Förderer, Pola)</p> <p>CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo)</p> <p>trans-Retinsäure (Differentiator, NIH)</p> <p>MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA)</p> <p>Apomin (Apoptose-Förderer, ILEX Oncology)</p> <p>Urocidin (Apoptose-Förderer, Bioniche)</p> <p>Ro-31-7453 (Apoptose-Förderer, La Roche)</p> <p>Brostallicin (Apoptose-Förderer, Pharmacia)</p>
<p>30</p> <p>35</p>	<p>Alkylierungsmittel</p> <p>Cyclophosphamid</p> <p>Busulfan</p> <p>Ifosfamid</p> <p>Melphalan</p> <p>Hexamethylmelamin</p> <p>Thiotepa</p> <p>Chlorambucil</p> <p>Dacarbazin</p> <p>Carmustin</p>	<p>Lomustin</p> <p>Procarbazin</p> <p>Altretamin</p> <p>Estramustinphosphat</p> <p>Mechlorethamin</p> <p>Streptozocin</p> <p>Temozolomid</p> <p>Semustin</p>

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

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

	Thymidylatsynthase-Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
5	DNA-Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
10	Farnesyltransferase-Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
15	Pumpen-Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrat (Vertex)
20	Histonacetyltransferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
25	Metalloproteinase-Inhibitoren Ribonucleosidreduktase-Inhibitoren	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
30	TNF-alpha-Agonisten/Antagonisten	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
	Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
35	Retinsäurerezeptor-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)

5	Immun- modulatoren	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) I3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
15	Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteroncaproa t Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
30	Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin

5	Tyrosinkinase-Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
15	Verschiedene Mittel	SR-27897 (CCK-A-Inhibitor, Sanofi-Synthelabo) Tocladesin (cyclisches-AMP-Agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibitor, Ivy Medical) P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm) CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic) GCS-100 (gal3-Antagonist, GlycoGenesys) G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Aphton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Heparanase-Inhibitor, Progen) Tescmilifen (Histamin-Antagonist, YM BioSciences) Histamin (Histamin-H2-Rezeptor- Agonist,	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease-Stimulans, Alfacell) Galarubicin (RNA-Synthese-Inhibitor, Dong-A) Tirapazamin (Reduktionsmittel, SRI International) N-Acetylcystein (Reduktionsmittel, Zambon) R-Flurbiprofen (NF-kappaB-Inhibitor, Encore) 3CPA (NF-kappaB-Inhibitor, Active Biotech) Seocalcitol (Vitamin-D-Rezeptor-Agonist, Leo) 131-I-TM-601 (DNA-Antagonist, TransMolecular) Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology) Minodronsäure (Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi) Indisulam (p53-Stimulans, Eisai) Aplidin (PPT-Inhibitor,
20			
25			
30			
35			

5

10

15

20

25

30

35

	Maxim)	PharmaMar)
	Tiazofurin (IMPDH-	Rituximab (CD20-
	Inhibitor, Ribapharm)	Antikörper, Genentech)
	Cilengitid (Integrin-	Gemtuzumab (CD33-
	Antagonist, Merck KGaA)	Antikörper, Wyeth Ayerst)
	SR-31747 (IL-1-	PG2 (Hämatopoese-
	Antagonist, Sanofi-	Verstärker,
	Synthelabo)	Pharmagenesis)
	CCI-779 (mTOR-Kinase-	Immunol™ (Triclosan-
	Inhibitor, Wyeth)	Oralspülung, Endo)
	Exisulind (PDE-V-	Triacetyluridin (Uridin-
	Inhibitor, Cell Pathways)	Prodrug, Wellstat)
	CP-461 (PDE-V-Inhibitor,	SN-4071 (Sarkom-Mittel,
	Cell Pathways)	Signature BioScience)
	AG-2037 (GART-Inhibitor,	TransMID-107™
	Pfizer)	(Immunotoxin, KS
	WX-UK1	Biomedix)
	(Plasminogenaktivator-	PCK-3145 (Apoptose-
	Inhibitor, Willex)	Förderer, Procyon)
	PBI-1402 (PMN-	Doranidazol (Apoptose-
	Stimulans, ProMetic	Förderer, Pola)
	LifeSciences)	CHS-828 (cytotoxisches
	Bortezomib (Proteasom-	Mittel, Leo)
	Inhibitor, Millennium)	trans-Retinsäure
	SRL-172 (T-Zell-	(Differentiator, NIH)
	Stimulans, SR Pharma)	MX6 (Apoptose-Förderer,
	TLK-286 (Glutathion-S-	MAXIA)
	Transferase-Inhibitor,	Apomin (Apoptose-
	Telik)	Förderer, ILEX Oncology)
	PT-100	Urocidin (Apoptose-
	(Wachstumsfaktor-	Förderer, Bioniche)
	Agonist, Point	Ro-31-7453 (Apoptose-
	Therapeutics)	Förderer, La Roche)
	Midostaurin (PKC-	Brostallicin (Apoptose-
	Inhibitor, Novartis)	Förderer, Pharmacia)
	Bryostatin-1 (PKC-	
	Stimulans, GPC Biotech)	
	CDA-II (Apoptose-	
	Förderer, Everlife)	
	SDX-101 (Apoptose-	
	Förderer, Salmedix)	
	Ceflatonin (Apoptose-	
	Förderer, ChemGenex)	

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

5

2. Die vorliegenden Verbindungen der Formel I eignen sich insbesondere als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung von SGK-bedingten Krankheiten.

10

Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

15

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

20

25

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Diabetes (z.B. Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie), Fettsucht, metabolisches Syndrom (Dyslipidämie), systemische und pulmonale Hypertonie, Herz-Kreislaufkrankungen (z.B. kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz, Arteriosklerose) und Nierener-

30

35

krankungen (z.B. Glomerulosklerose, Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie, Störung der Elektrolytausscheidung), allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen (z.B. Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermis, zystische Fibrose, Narbenbildung, Morbus Alzheimer).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch das Wachstum von Krebs, Tumorzellen und Tumormetastasen hemmen und sind deshalb für die Tumorthherapie geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Koagulopathien, wie z.B. Dysfibrinogenämie, Hypoprotrombinämie, Hämophilie B, Stuart-Prower-Defekt, Prothrombin-Komplex-Mangel, Verbrauchskoagulopathie, Hyperfibrinolyse, Immunkoagulopathie oder komplexer Koagulopathien, wie auch bei neuronaler Erregbarkeit, z.B. Epilepsie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch bei der Behandlung eines Glaukoms oder Katarakt therapeutisch eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Behandlung bakterieller Infektionen sowie in einer antiinfektiösen Therapie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Steigerung der Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit therapeutisch eingesetzt werden.

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Diabetes, Fettsucht, metabolischem Syndrom (Dyslipidämie), systemischer und pulmonaler Hypertonie, Herz-Kreislauf-erkrankungen und Nierenerkrankungen, allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen, Krebs, Tumorzellen, Tumormetastasen, Koagulopathien, neuronaler Erregbarkeit, Glaukom, Katarakt, bakteriellen Infektionen sowie

in einer antiinfektiösen Therapie, zur Steigerung der Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit, sowie zur Behandlung und Prophylaxe von Zellalterung und Stress.

5 Bei Diabetes handelt es sich vorzugsweise um Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie.

10 Bei Herz-Kreislaufkrankungen handelt es sich vorzugsweise um kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie, Herzinsuffizienz und Arteriosklerose.

15 Bei Nierenerkrankungen handelt es sich vorzugsweise um Glomerulosklerose, Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie und Störung der Elektrolytausscheidung.

20 Bei Fibrosen und entzündlichen Prozessen handelt es sich vorzugsweise um Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermis, zystische Fibrose, Narbenbildung, Morbus Alzheimer.

25

### ASSAYS

30 Die in den Beispielen beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in den unten beschriebenen Assays geprüft, und es wurde gefunden, dass sie eine kinasehemmende Wirkung aufweisen. Weitere Assays sind aus der Literatur bekannt und könnten vom Fachmann leicht durchgeführt werden (siehe z.B. Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 35 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538-549).

### Messung der CHK1 Kinaseaktivität

5 Die CHK1 Kinase wird zum Zweck der Proteinproduktion in Insektenzellen (Sf21; *S. frugiperda*) und der anschließenden affinitätschromatographischen Aufreinigung als Fusionsprotein mit Glutathion S-Transferase in einem Baculovirus-Expressionsvektor exprimiert. Die Kultivierung, Infektion und der Aufschluss der Zellen, sowie die säulenchromatographische Aufreinigung des Fusionsproteins erfolgen entsprechend Hersteller-orientierter generischer Arbeitsanweisungen.

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

15  
20  
25  
30  
Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-Antikörper bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar (Ross et al., 2002, *Biochem. J.*).

#### Flashplate-Verfahren (CHK1):

35 Als Testplatten dienen 384-well Streptavidin-beschichtete Flashplates Plus<sup>R</sup> der Firma Perkin Elmer (Cat.No. SMP410A001PK). Die Assay Platte

wird 30 min vor Versuchsbeginn mit je 75 µl Assay-Puffer pro well equilibriert. Der Puffer wird vor Versuchsbeginn abgesaugt und die Komponenten der unten beschriebenen Kinasereaktion werden auf die Platte pipettiert.

5 Die CHK1 Kinase, ein biotinyliertes Substratpeptid (z. Bsp. CHKtide: KKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR) wird mit radioaktiv markiertem ATP in An- und Abwesenheit von Testsubstanzen bei 30° Celsius und einem Gesamtvolumen von 50 µl inkubiert. Die Reaktion wird mit 25µl einer 0,2 M  
10 EDTA-Lösung abgestoppt. Nach Inkubation für 30 min bei Raumtemperatur werden die Überstände abgesaugt und die wells dreimal mit je 100 µl 0,9% NaCl-Lösung gewaschen. Die Messung der gebundenen Radioaktivität erfolgt mittels eines Szintillationsmessgerätes (Topcount  
15 NXT, Fa. Perkin-Elmer).

Als Vollwert wird die Inhibitor-freie Kinasereaktion verwendet. Dieser sollte ca. im Bereich von 3000-4000 cpm liegen. Als pharmakologischer Nullwert wird Staurosporin in einer Endkonzentration von 0,1 µM verwendet. Eine  
20 Bestimmung der Hemmwerte (IC50) erfolgt unter Verwendung des Programms RS1\_MTS ().

Kinase-Reaktionsbedingungen pro well:

5-20 mU CHK1 Kinase  
25 0,15 µg CHKtide (KKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR)  
8 µM ATP, kalt  
0,2 µCi <sup>33</sup>P-ATP  
50 µl Gesamtvolumen (1-fach Assaypuffer-Reaktionsbedingungen)

30 Verwendete Lösungen:

- Assay-Puffer:  
50 mM Tris  
0,1 mM Titriplex VI (EGTA)  
35 10 mM Magnesiumacetat  
0,1 % Mercaptoethanol

0,02% Brij35

pH= 7,5 (einzustellen mit Salzsäure)

Die Zugabe von Rinderserumalbumin (Endkonzentration 0,1%) erfolgt erst kurz vor Verwendung.

5

- Stopp-Lösung:

0,2 M TitriplexIII (EDTA)

10

- <sup>33</sup>P-ATP (Perkin-Elmer)

- CHK1 Kinasepräparationen: spezifische Aktivität > 50 U/mg

- CHKTide-Lösung: biotinyliertes Peptidsubstrat (Firma Biotrend) als Stocklösung (Konzentration 0,15 mg/ml) aufbewahrt.

15

#### Filterbindungs-Verfahren (CHK1):

5-20 mU CHK1 Kinase (verdünnt in 20 mM MOPS pH7.5, 1 mM EDTA, 0,1% β-Mercaptoethanol, 0,01% Brij-35, 5% Glycerin, 1 mg/ml BSA)

20

werden in Gegenwart von 30-200 μM CHKTide in 25,5 μl in 1-fach

Reaktionspuffer (8 mM MOPS pH7, 0,2 mM EDTA, 10 mM

Magnesiumacetat, 0,02 mM <sup>33</sup>P-ATP [500-1000 cpm/pmol]) für 30 min bei

Raumtemperatur inkubiert. Die Reaktion wird mit 5 μl 0,5 M ortho-

Phosphorsäure gestoppt und durch P81 Filterplatten filtriert. Nach

25

mehrmaligem Waschen der Filterplatten erfolgt die Bestimmung der gebundenen Radioaktivität im Szintillationszähler.

#### **Messung der CHK2 Kinaseaktivität**

30

#### Filterbindungs-Verfahren (CHK2):

5-20 mU CHK2 Kinase (verdünnt in 20 mM MOPS pH7.5, 1 mM EDTA, 0,1% β-Mercaptoethanol, 0,01% Brij-35, 5% Glycerin, 1 mg/ml BSA)

werden in Gegenwart von 30-200 μM CHKTide

35

(KKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR) in 25,5 μl in 1-fach Reaktionspuffer (8 mM MOPS pH7, 0,2 mM EDTA, 10 mM Magnesiumacetat, 0,02 mM

5 <sup>33</sup>P-ATP [500-1000 cpm/pmol]) für 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Die Reaktion wird mit 5 µl 0,5 M ortho-Phosphorsäure gestoppt und durch P81 Filterplatten filtriert. Nach mehrmaligem Waschen der Filterplatten erfolgt die Bestimmung der gebundenen Radioaktivität im Szintillationszähler.

10 Die Hemmung der SGK1 Proteinkinase kann im Filterbindungsverfahren (analog zu CHK1, CHK2) bestimmt werden.

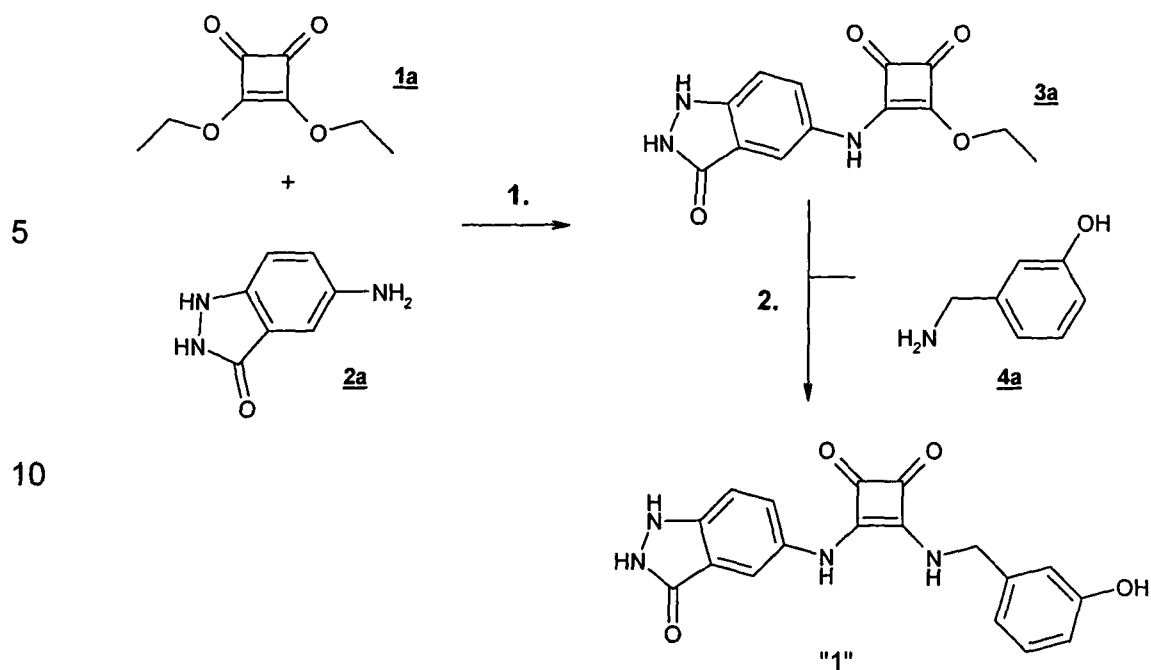
15 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat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

20 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M<sup>+</sup>  
FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)<sup>+</sup>  
ESI (Electrospray Ionization) (M+H)<sup>+</sup> (wenn nichts anderes angegeben)

25 **Beispiel 1**

30 Die Herstellung von 3-(3-Oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-ylamino)-4-(3-hydroxy-benzylamino)-cyclobut-3-en-1,2-dion ("1") erfolgt analog nachstehendem Schema:

35



1. Die Darstellung des 5-Amino-1,2-dihydro-indazol-3-ons **2a** ist von Kenner und Witham in *J. Chem. Soc.* **1921**, 119, 1057 und von Pfannstiel und Janecke in *Chem. Ber.* **1942**, 75, 1096 und 1104 beschrieben.

20

2. 1,597 g (9,39 mmol) 3,4-Diethoxy-3-cyclobuten-1,2-dion **1a** werden in 20 mL Ethanol gelöst, mit 1,4 g (9,39 mmol) **2a** versetzt und 20 h bei 75°C gerührt. Danach arbeitet man wie üblich auf und so erhält man 1,77 g (69%) 3-Ethoxy-4-(3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-ylamino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **3a**; MS-FAB ( $M+H^+$ ) = 274.

25

200 mg (0,732 mmol) **3a** werden in 2 mL Ethanol gelöst, mit 112,7 mg (0,915 mmol) 3-Aminomethyl-phenol **4a** versetzt und 48 h bei 75°C gerührt. Danach arbeitet man wie üblich auf und so erhält man 188 mg "1"; MS-FAB ( $M+H^+$ ) = 351.

30

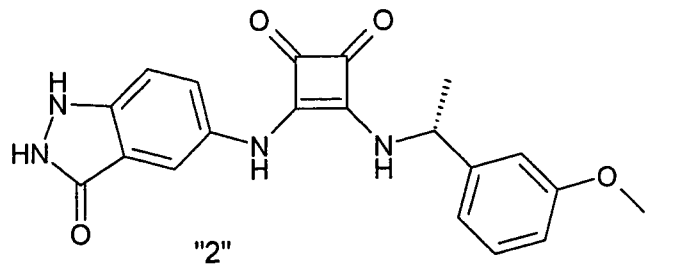
35

Analog erhält man

3-(3-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-5-ylamino)-4-[(*R*)-1-(3-methoxy-phenyl)-ethylamino]-cyclobut-3-en-1,2-dion ("2"), MS-FAB ( $M+H^+$ ) = 379

5

10



15

3-(3-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-5-ylamino)-4-[(*R*)-1-(3-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-cyclobut-3-en-1,2-dion ("3"), MS-FAB ( $M+H^+$ ) = 365;

3-(3-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-5-ylamino)-4-[(*R*)-1-(3-fluor-phenyl)-ethylamino]-cyclobut-3-en-1,2-dion ("4"),

20

3-(3-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-5-ylamino)-4-(3-fluor-benzylamino)-cyclobut-3-en-1,2-dion ("5"),

3-(3-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-5-ylamino)-4-(3-acetamido-benzylamino)-cyclobut-3-en-1,2-dion ("6"),

25

3-(3-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-5-ylamino)-4-(3-methylsulfonamido-benzylamino)-cyclobut-3-en-1,2-dion ("7"),

3-(3-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-5-ylamino)-4-(2,3-difluor-benzylamino)-cyclobut-3-en-1,2-dion ("8"),

30

3-(3-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-5-ylamino)-4-(3-chlor-benzylamino)-cyclobut-3-en-1,2-dion ("9").

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5

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

10

**Beispiel B: Suppositorien**

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

15

**Beispiel C: Lösung**

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

20

25

**Beispiel D: Salbe**

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

30

**Beispiel E: Tabletten**

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

35

**Beispiel F: Dragees**

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

5

**Beispiel G: Kapseln**

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

10

**Beispiel H: Ampullen**

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

15

20

25

30

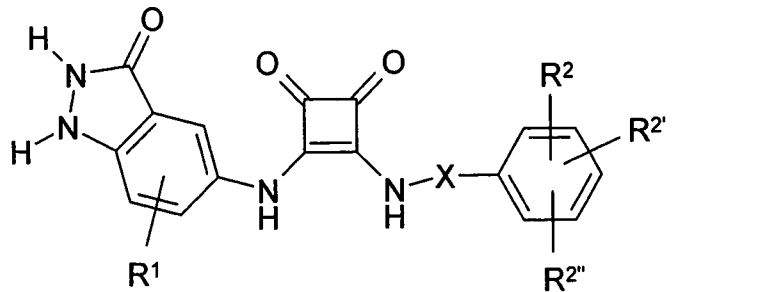
35

## Patentansprüche

### 1. Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15

$R^1$  H, A, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, C(=O)A, CHO, CH(OH)A, NH<sub>2</sub>,  
NH(C=O)A, COOH, COOA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar oder Het,

$R^2$  OH, OA, Hal, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHAc oder NHSO<sub>2</sub>A,

$R^2, R^{2''}$  jeweils unabhängig voneinander H oder Hal,

Ac Acetyl,

20

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  
OH, OA, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, NHCOA,  
NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> und/oder S(O)<sub>m</sub>A  
substituiertes Phenyl,

25

Het unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal,  
OH und/oder OA substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl,  
Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl, Thiazolyl oder  
Indolyl,

30

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  
worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

X fehlt, CH<sub>2</sub>, CHA, CA<sub>2</sub> oder  $\begin{matrix} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \text{---} (\text{CH}_2)_n \end{matrix}$ ,

35

Hal F, Cl, Br oder I,

m 0, 1 oder 2,

- n 1, 2, 3 oder 4,  
bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Tautomere,  
Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen  
in allen Verhältnissen.
- 5
2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin  
R<sup>1</sup> H, A, Ar oder Het bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Tautomere,  
Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen  
in allen Verhältnissen.
- 10
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin  
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
worin 1-5 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Tautomere,  
Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen  
in allen Verhältnissen.
- 15
- 20
4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin  
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal  
substituiertes Phenyl,  
bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Tautomere,  
Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen  
in allen Verhältnissen.
- 25
- 30
5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin  
Het unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal,  
OH und/oder OA substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl,
- 35

Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl, Thiazolyl oder  
Indolyl,

bedeutet,

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

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

15 7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin  
Ar Phenyl bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Tautomere,  
20 Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen  
in allen Verhältnissen.

25 8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin  
Het Pyridyl bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Tautomere,  
Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen  
in allen Verhältnissen.

30 9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin  
 $R^1$  H, A, Ar oder Het,  
 $R^2$  OH, OA, Hal,  $CF_3$ ,  $SO_2NH_2$ , NHAc oder  $NHSO_2A$ ,  
 $R^{2'}$ ,  $R^{2''}$  jeweils unabhängig voneinander H oder Hal,  
35 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal  
substituiertes Phenyl,

5	Het	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OH und/oder OA substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl, Thiazolyl oder Indolyl,
	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F ersetzt sein können,
	X	fehlt, CH <sub>2</sub> , CHA oder CA <sub>2</sub> ,
	Hal	F, Cl, Br oder I

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

15 10. Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

- 20 3-(3-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-5-ylamino)-4-(3-hydroxy-benzylamino)-cyclobut-3-en-1,2-dion ("1"),
- 3-(3-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-5-ylamino)-4-[(*R*)-1-(3-methoxy-phenyl)-ethylamino]-cyclobut-3-en-1,2-dion ("2"),
- 3-(3-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-5-ylamino)-4-[(*R*)-1-(3-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-cyclobut-3-en-1,2-dion ("3"),
- 25 3-(3-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-5-ylamino)-4-[(*R*)-1-(3-fluor-phenyl)-ethylamino]-cyclobut-3-en-1,2-dion ("4"),
- 3-(3-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-5-ylamino)-4-(3-fluor-benzylamino)-cyclobut-3-en-1,2-dion ("5"),
- 30 3-(3-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-5-ylamino)-4-(3-acetamido-benzylamino)-cyclobut-3-en-1,2-dion ("6"),
- 3-(3-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-5-ylamino)-4-(3-methylsulfonamido-benzylamino)-cyclobut-3-en-1,2-dion ("7"),
- 35 3-(3-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-5-ylamino)-4-(2,3-difluor-benzylamino)-cyclobut-3-en-1,2-dion ("8"),

3-(3-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-5-ylamino)-4-(3-chlor-benzylamino)-cyclobut-3-en-1,2-dion ("9"),

5

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

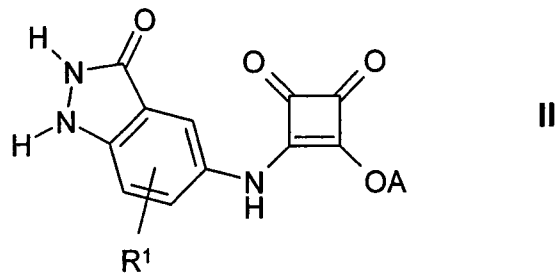
10

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-10 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Tautomere, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

15

a) eine Verbindung der Formel II

20



25

worin

A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet

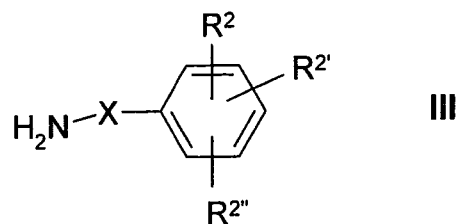
und

R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

30

mit einer Verbindung der Formel III

35



worin

$X$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$  und  $R^{2''}$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

5

umsetzt,

oder

10

- b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest  $R^2$  in einen anderen Rest  $R^2$  umwandelt, indem man einen Ether spaltet,

15

und/oder

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

20

12. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1-10 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Tautomere, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

25

13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

30

35

14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei die Kinasen ausgewählt sind aus der Gruppe der Serin- / Threoninkinasen.

15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei es sich bei den Serin- /  
Threoninkinasen um CHK1 und CHK2 handelt.
- 5 16. Verwendung nach Anspruch 15 von Verbindungen der Formel I nach  
Anspruch 1 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate,  
Salze, Solvate, Tautomere und Stereoisomeren, einschließlich deren  
Mischungen in allen Verhältnissen,  
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Krankheit,  
10 die durch Inhibierung der CHK1- und/oder der CHK2 - Kinase durch  
die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 beeinflusst wird.
17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei die zu behandelnde Krankheit  
15 eine proliferative Störung ist.
18. Verwendung nach Anspruch 17, wobei die proliferative Störung ein  
Krebs ist.
- 20 19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei es sich um einen Krebs  
handelt, bei dem ein Kontrollpunkt-Weg mutiert oder hochreguliert ist.
- 25 20. Verwendung nach Anspruch 19, wobei die Verbindung der Formel I  
in Kombination mit einem anderen Therapeutikum verabreicht wird.
- 30 21. Verwendung nach Anspruch 20, wobei die Verbindung der Formel I  
und das andere Therapeutikum als Teil der gleichen  
pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht werden.
- 35 22. Verwendung nach Anspruch 21, wobei die Verbindung der Formel I  
und das andere Therapeutikum als getrennte pharmazeutische  
Zusammensetzungen verabreicht werden und die Verbindung der  
Formel I vor, gleichzeitig mit oder nach der Verabreichung der  
anderen Substanz verabreicht wird.

23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei das andere Therapeutikum ein Antikrebsmittel ist.
- 5
24. Verwendung nach Anspruch 13, wobei es sich bei der Kinase um SGK handelt.
- 10
25. Verwendung nach Anspruch 24 von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der SGK durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden.
- 15
26. Verwendung nach Anspruch 25 von Verbindungen gemäß Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
- 20
- Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Diabetes, Fettsucht, metabolischem Syndrom (Dyslipidämie), systemischer und pulmonaler Hypertonie, Herz-Kreislaufkrankungen und Nierenerkrankungen, allgemein bei jeglicher
- 25
- Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen, Krebs, Tumorzellen, Tumormetastasen, Koagulopathien, neuronaler Erregbarkeit, Glaukom, Katarakt, bakteriellen Infektionen sowie in einer anti-infektiösen Therapie, zur Steigerung der Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit, sowie zur Behandlung und Prophylaxe von Zellalterung und
- 30
- Stress und zur Behandlung von Tinnitus.
27. Verwendung nach Anspruch 26, wobei es sich bei Diabetes um Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische
- 35
- Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie handelt.

28. Verwendung nach Anspruch 28, wobei es sich bei Herzkreislauf-  
erkrankungen um kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt,  
Herzhypertrophie, Herzinsuffizienz und Arteriosklerose handelt.
- 5
29. Verwendung nach Anspruch 26, wobei es sich bei  
Nierenerkrankungen um Glomerulosklerose, Nephrosklerose,  
Nephritis, Nephropathie und Störung der Elektrolytausscheidung  
handelt.
- 10
30. Verwendung nach Anspruch 28, wobei es sich bei Fibrosen und  
entzündlichen Prozessen um Leberzirrhose, Lungenfibrose,  
fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus  
Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermis,  
15 zystische Fibrose, Narbenbildung und Morbus Alzheimer handelt.
31. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- 20 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung gemäß  
Anspruch 1 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate,  
Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen,  
und
- 25 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren  
Arzneimittelwirkstoffs.
- 30
- 35

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/007650A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D231/56 A61K31/343 A61K31/4188 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004/014756 A1 (MICHAELIDES MICHAEL R [US] ET AL) 22 January 2004 (2004-01-22) the whole document	1-31
A	WO 2005/016909 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; ASHWELL SUSAN [US]; GERO) 24 February 2005 (2005-02-24) the whole document	1-31
A	WO 00/62781 A (LANG FLORIAN [DE]; WALDEGGER SIEGFRIED [DE]; WAGNER CARSTEN [DE]; BROE) 26 October 2000 (2000-10-26) cited in the application the whole document	1-31
P,A	DE 10 2005 001053 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 20 July 2006 (2006-07-20) the whole document	1-31

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 November 2006

Date of mailing of the international search report

15/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Nikolai, Joachim

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/007650

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004014756	A1	22-01-2004	NONE	
WO 2005016909	A	24-02-2005	AU 2004265140 A1 BR PI0413585 A CA 2535652 A1 EP 1660474 A1 KR 20060080918 A MX PA06001775 A	24-02-2005 17-10-2006 24-02-2005 31-05-2006 11-07-2006 17-05-2006
WO 0062781	A	26-10-2000	AU 779941 B2 AU 4297200 A BR 0009914 A CA 2369078 A1 CN 1351496 A CZ 20013778 A3 DE 19917990 A1 EP 1171131 A1 HU 0200819 A2 JP 2002542196 T MX PA01010588 A NO 20015054 A PL 352547 A1 SK 14972001 A3 ZA 200108610 A	17-02-2005 02-11-2000 08-01-2002 26-10-2000 29-05-2002 12-06-2002 02-11-2000 16-01-2002 29-07-2002 10-12-2002 06-09-2004 14-12-2001 25-08-2003 04-06-2002 02-01-2002
DE 102005001053	A1	20-07-2006	WO 2006072354 A1	13-07-2006

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2006/007650

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> INV. C07D231/56 A61K31/343 A61K31/4188 A61P35/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2004/014756 A1 (MICHAELIDES MICHAEL R [US] ET AL) 22. Januar 2004 (2004-01-22) das ganze Dokument	1-31
A	WO 2005/016909 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; ASHWELL SUSAN [US]; GERO) 24. Februar 2005 (2005-02-24) das ganze Dokument	1-31
A	WO 00/62781 A (LANG FLORIAN [DE]; WALDEGGER SIEGFRIED [DE]; WAGNER CARSTEN [DE]; BROE) 26. Oktober 2000 (2000-10-26) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-31
P,A	DE 10 2005 001053 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 20. Juli 2006 (2006-07-20) das ganze Dokument	1-31
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :		
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist		"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)		"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht		"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 7. November 2006		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 15/11/2006
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Nikolai, Joachim

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

**PCT/EP2006/007650**

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2004014756 A1	22-01-2004	KEINE	
WO 2005016909 A	24-02-2005	AU 2004265140 A1 BR PI0413585 A CA 2535652 A1 EP 1660474 A1 KR 20060080918 A MX PA06001775 A	24-02-2005 17-10-2006 24-02-2005 31-05-2006 11-07-2006 17-05-2006
WO 0062781 A	26-10-2000	AU 779941 B2 AU 4297200 A BR 0009914 A CA 2369078 A1 CN 1351496 A CZ 20013778 A3 DE 19917990 A1 EP 1171131 A1 HU 0200819 A2 JP 2002542196 T MX PA01010588 A NO 20015054 A PL 352547 A1 SK 14972001 A3 ZA 200108610 A	17-02-2005 02-11-2000 08-01-2002 26-10-2000 29-05-2002 12-06-2002 02-11-2000 16-01-2002 29-07-2002 10-12-2002 06-09-2004 14-12-2001 25-08-2003 04-06-2002 02-01-2002
DE 102005001053 A1	20-07-2006	WO 2006072354 A1	13-07-2006