



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 06 947 T2 2005.11.10

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 313 732 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 06 947.1

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US01/20703

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 950 642.7

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 02/020524

(86) PCT-Anmeldetag: 28.06.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 14.03.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 28.05.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 03.11.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 10.11.2005

(51) Int Cl.⁷: C07D 471/04

A61K 31/437, A61P 35/00

(30) Unionspriorität:

230241 P 01.09.2000 US

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

DICKERSON, Howard, Scott, Research Triangle
Park, US; DREWRY, Harold, David, Research
Triangle Park, US; LINN, Andrew, James,
Research Triangle Park, US

(54) Bezeichnung: Oxindolderivate

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

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

Beschreibung**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Oxindolderivate, Verfahren zur Herstellung von solchen Oxindolen und die Verwendung von solchen Oxindolen bei der Behandlung von bestimmten Erkrankungen oder Zuständen. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Oxindolderivate, welche als cyclinabhängige Kinaseinhibitoren nützlich sind, und die Verwendung der Oxindole in der Behandlung von durch unangebrachte cyclinabhängige Kinaseaktivität vermittelte Leiden.

[0002] Proteinkinasen katalysieren die Phosphorylierung von verschiedenen Resten in Proteinen, einschließlich in Proteinen, welche in die Regulation von Zellwachstum und -differenzierung einbezogen sind. Zellwachstum, -differenzierung, -metabolismus und -funktion werden in höheren Eukaryoten sehr streng kontrolliert. Die Fähigkeit einer Zelle, schnell und angemessen auf die Menge von externen und internen Signalen, welche sie ständig erhält, zu antworten, ist von kritischer Wichtigkeit bei der Aufrechterhaltung eines Ausgleichs zwischen diesen Vorgängen (Rozengurt, Current Opinion in Cell Biology 1992, 4, 161–5; Wilks, Progress in Growth Factor Research 1990, 2, 97–111). Der Verlust der Kontrolle über die Zellregulation kann oft zu einer abweichen den Zellfunktion oder zum Tod führen, wobei dies oft in einem Erkrankungszustand im Stammorganismus resultiert. Proteinkinasen spielen eine kritische Rolle bei der Kontrolle von Zellwachstum und -differenzierung und sind Schlüsselvermittler von Zellsignalen, welche zur Produktion von Wachstumsfaktoren und Zytokinen führen. Siehe zum Beispiel Schlessinger und Ullrich, Neuron 1992, 9, 383. Beispiele von solchen Kinasen schließen abl, ATK, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, JNK, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, tie1, tie2, TRK, UL97, VEGF-R 1, VEGF-R 2, Yes und Zap70 ein.

[0003] Unangebrachte Proteinkinaseaktivität wurde mit einer großen Vielzahl an Erkrankungszuständen in Zusammenhang gebracht und dementsprechend wurden solche Kinasen als Zielobjekte bei der Behandlung derselben identifiziert. Zum Beispiel wurden Proteinkinasen als Zielobjekte bei Leiden des zentralen Nervensystems, wie Alzheimer-Krankheit, (Mandelkow, E.M. et al., FEBS Lett. 1992, 314, 315. Sengupta, A. et al., Mol. Cell. Biochem. 1997, 167, 99), Schmerzempfindung (Yashpal, K., J. Neuosci. 1995, 15, 3263–72), Entzündungsleiden, wie Arthritis, (Badger, J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 279, 1453), Psoriasis (Dvir et al., J. Cell Biol. 1991, 113, 857), Knochenerkrankungen, wie Osteoporose, (Tanaka et al., Nature, 1996, 383, 528), Krebs (Hunter und Pines, Cell 1994, 79, 573), Atherosklerose (Hajjar und Pomerantz, FASEB J. 1992, 6, 2933), Thrombose (Safari, FEBS 1990, 263, 104), Stoffwechselstörungen, wie Diabetes, (Borthwick, A.C. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995, 210, 738), proliferative Leiden von Blutgefäßen, wie Angiogenese, (Strawn et al., Cancer Res. 1996, 56, 3540; Jackson et al., J. Pharm. Exp. Ther. 1998, 284, 687), Restenose (Buchdunger et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1991, 92, 2258), Autoimmunerkrankungen und Transplantatabstoßung (Bolen und Brugge, Ann. Rev. Immunol. 1997, 15, 371) und Infektionserkrankungen, wie viralen Infektionen (Littler, E., Nature 1992, 358, 160) und Pilzinfektionen (Lum, R.T., PCT Int. Anm., WO 98/05335 A1 980212), in Verbindung gebracht.

[0004] Es wurde auch gezeigt, dass die Signale, welche über Proteinkinasen vermittelt werden, das Wachstum, den Tod und die Differenzierung der Zelle über die Regulation der Vorgänge des Zellzyklus kontrollieren (Massague und Roberts, Current Opinion in Cell Biology 1995, 7, 769–72). Die Weiterentwicklung über den eukaryotischen Zellzyklus wird durch eine Familie von Proteinkinasen, welche als cyclinabhängige Kinasen (CDKs) bezeichnet werden, und durch ihre Wechselwirkung mit einer Familie von Proteinen, welche als Cycline bezeichnet werden, kontrolliert (Myerson et al., EMBO Journal 1992, 11, 2909–17). Die koordinierte Aktivierung und Inaktivierung von unterschiedlichen Cyclin/CDK-Komplexen ist für eine normale Weiterentwicklung über den Zellzyklus notwendig (Pines, Trends in Biochemical Sciences 1993, 18, 195–7; Sherr, Cell 1993, 73, 1059–65). Sowohl die kritischen G1-S- als auch die G2-M- Übergänge werden über die Aktivierung von unterschiedlichen Cyclin/CDK-Aktivitäten kontrolliert. Man nimmt an, dass in G1 sowohl Cyclin D/CDK4 als auch Cyclin E/CDK2 das Einsetzen der S-Phase vermitteln. Eine kontrollierte Weiterentwicklung über die G1-Phase des Zellzyklus ist von der Aktivierung von CDK4 durch Cyclin D abhängig. Diese Aktivierung resultiert in der Phosphorylierung des Retinoblastomproteins (pRb), welches dann von seinem Bindungspartner E2F abdissoziert. Die Freisetzung von E2F von dem inaktiven pRb-E2F- Komplex ermöglicht, dass E2F die Transkription von vielen Genen reguliert welche für die DNA-Synthese erforderlich sind. Unter normalen physiologischen Bedingungen wird der pRb-Weg streng durch Proteine (p16^{INK4A}, p27, p21) reguliert, welche die katalytische Aktivität des CDK4/Cyclin D-Komplexes blockieren. Ein genetischer Nachweis beim Menschen unterstützt die Annahme, dass dieses p16^{INK4A}/CDK4/Cyclin D/pRb-Signal einen Tumorsuppressorweg dar-

stellt, welcher häufig bei vielen Krebserkrankungen des Menschen dereguliert ist.

[0005] Viele Mechanismen der Deregulation von pRb wurden beschrieben. Diese schließen Gendeletion des p16^{INK4A}-Locus und Regulation der p16^{INK4A}-Genexpression nach unten ein. Das p16^{INK4A}-Protein ist ein natürlich vorkommender intrazellulärer CDK4-Inhibitor, welcher als ein Tumorsuppressorgene wirkt. Ein zusätzlicher Mechanismus der Deregulation dieses Weges ist die Überexpression von Cyclin D1, der Aktivierungsuntereinheit von CDK4. Die vorgeschlagene Gesamtwirkung ist ein Anstieg der CDK4-Aktivität und hyperphosphoryliertes pRb.

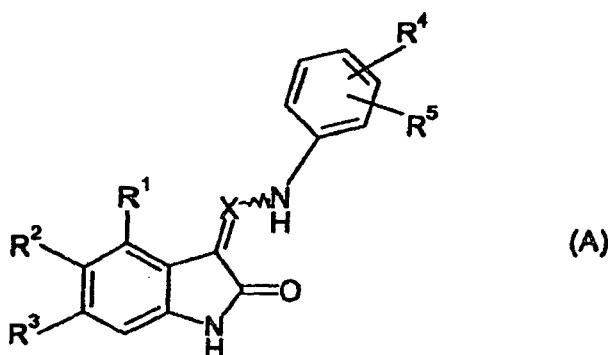
[0006] Ein Verfahren zur Inhibition der CDK4-Aktivität in einem Säuger, welcher an einem empfindlichen Tumor leidet, würde pRb wieder zu einem aktiven Tumorsuppressorzustand machen. Die Konsequenzen der Wiederherstellung der pRb-Funktion wären, dass ein Anhalten des Zellzyklus in normalen Zellen verursacht würde, während Tumorzellen in dem Säuger Apoptose unterliegen würden. Hypophosphoryliertes pRb-Protein reguliert die apoptotische Funktion von p53 positiv über eine Wechselwirkung mit mdm2 (J.-K., Hsieh et al., Molecular Cell 3, 181, 1999). Hypophosphoryliertes pRb verhindert den mdm2-vermittelten Abbau von p53, was in der Aktivierung von p53 und der Apoptose von Tumorzellen resultiert.

[0007] Ein Verfahren zur Inhibition der CDK4-Aktivität würde deshalb vermutlich zum selektiven Abtöten von Tumoren des Menschen mit Rb-Wildtypstatus, in welchen p16^{INK4A}/CDK4/Cyclin D/pRb dereguliert ist, dienen. Eine Verabreichung eines Mittels, welches zur selektiven Inhibition der Aktivität von CDK4 in der Lage ist, sollte eine Behandlung von Rb-positiven Krebserkrankungen des Menschen mit einem Verlust von p16^{INK4A}-Expression und/oder einer Überexpression von Cyclin D1-Protein bereitstellen und deshalb das Überleben von Tumorzellen blockieren.

[0008] Antisense-Konstrukte zu Cyclin D1 machen Tumorzellen des Menschen gegenüber einer Chemotherapie empfindlich, was darauf hinweist, dass eine CDK4-Aktivität für das Überleben von Tumorzellen als Antwort auf einen DNA-Schaden notwendig ist. (Korman et al., Cancer Research, 59, 3505 1999). Zusätzlich macht eine Überexpression von p16^{INK4A}-Protein Tumorzellen für Bestrahlung empfindlich (X.Y., Fu et al., J Cancer Res Clin Oncol 124, 621 1998).

[0009] Es besteht ein fort dauernder Bedarf auf dem Gebiet der Onkologie für neue und wirksamere Behandlungen von Krebs. Da CDK4 als ein allgemeiner Aktivator der Zellteilung dienen kann und zur Suppression der Apoptose von Tumorzellen führt, können spezielle Inhibitoren von CDK4 eine wirksame Behandlung von Krebs und anderen hyperproliferativen Leiden bereitstellen. Momentan besteht ein nicht befriedigter Bedarf für kleine Molekülverbindungen, welche einfach synthetisiert werden können und potente Inhibitoren von CDK4/Cyclin-Komplexen sind. Die Erfinder haben nun neue Oxindolderivat-Verbindungen entdeckt, welche selektiv die katalytische Aktivität von CDK4/Cyclin D und/oder CDK2/Cyclin E inhibieren, wobei neue Behandlungsstrategien für jene bereitgestellt werden, welche von Krebs und anderen durch unangebrachte cyclinabhängige Kinaseaktivität vermittelte Leiden betroffen sind.

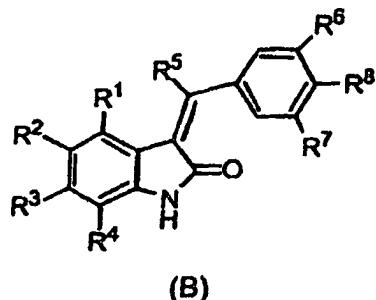
[0010] WO 99/15500 offenbart Verbindungen der Formel (A):



wobei X N, CH, CCF₃ oder ein Rest C(aliphatischer C₁₋₁₂-Rest) ist; R⁴ ein Sulfonsäure-, (aliphatischer C₁₋₁₂-Rest)-sulfonyl-, Sulfonyl-(aliphatischer C₁₋₁₂-Rest)-, (aliphatischer C₁₋₁₂-Rest)-sulfonyl-(aliphatischer C₁₋₆-Rest)-, (aliphatischer C₁₋₆-Rest)-amino-, R⁷-Sulfonyl-, R⁷-Sulfonyl-(aliphatischer C₁₋₁₂-Rest)-, R⁷-Aminosulfonyl-, R⁷-Aminosulfonyl-(aliphatischer C₁₋₁₂-Rest)-, R⁷-Sulfonylamino-, R⁷-Sulfonylamino-(aliphatischer C₁₋₁₂-Rest)-, Aminosulfonylamino-, Di-(aliphatischer C₁₋₁₂-Rest)-amino-, Di-(aliphatischer C₁₋₁₂-Rest)-aminocarbonyl-, Di-(aliphatischer C₁₋₁₂-Rest)-aminosulfonyl-, Di-(aliphatischer C₁₋₁₂-Rest)-aminosulfonyl-(aliphatischer C₁₋₁₂-Rest)-, (R⁸)₁₋₃-Arylamino-, (R⁸)₁₋₃-Arylsulfonyl-, (R⁸)₁₋₃-Arylaminosulfonyl-, (R⁸)₁₋₃-Arylsulfonylamino-,

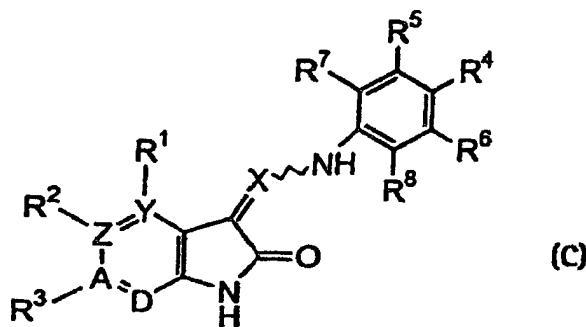
Het-amino-, Het-sulfonyl-, Het-aminosulfonyl-, Aminoiminoamino- oder Aminoiminoaminosulfonylrest ist; R⁵ ein Wasserstoffatom ist; und weiter, wobei R⁴ und R⁵ gegebenenfalls verbunden sind, um einen kondensierten Ring zu bilden; und R¹ bis R³ wie darin beschrieben sind; pharmazeutische Formulierungen, welche diese umfassen, und ihre Verwendung bei der Therapie, insbesondere bei der Behandlung von durch CDK2-Aktivität vermittelten Erkrankungen, wie Alopecia, welche durch Krebschemotherapie oder Radiotherapie hervorgerufen wird.

[0011] WO 99/10325 offenbart Verbindungen der allgemeinen Formel (B):



wobei R¹ H ist oder gegebenenfalls mit R² verbunden ist, um einen kondensierten Ring, ausgewählt aus fünf- bis zehngliedrigen Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclringen, zu bilden; R² und R³ unabhängig H, HET, ein Arylrest, ein aliphatischer C₁₋₁₂-Rest, CN, NO₂, ein Halogenatom, R¹⁰, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -SO₂R¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²COR¹¹, -NR¹²CO₂R¹¹, -NR¹²CONR¹¹R¹², -NR¹²SO₂R¹¹, -NR¹²C(NR¹²)NHR¹¹, -COR¹¹, -CO₂R¹¹, -CONR¹²R¹¹, -SO₂NR¹²R¹¹, -OCONR¹²R¹¹, C(NR¹²)NR¹²R¹¹ sind; R⁶ und R⁷ unabhängig ein Halogenatom, CN, NO₂, -CONR¹⁰R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹ oder -OR¹¹ sind; R⁸ OH, NHSO₂R¹² oder NHCOCF₃ ist; und HET, R⁴, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹ und R¹² wie darin definiert sind; und ihre Verwendung bei der Therapie, insbesondere bei der Behandlung von durch cRaf1-Kinase vermittelten Leiden.

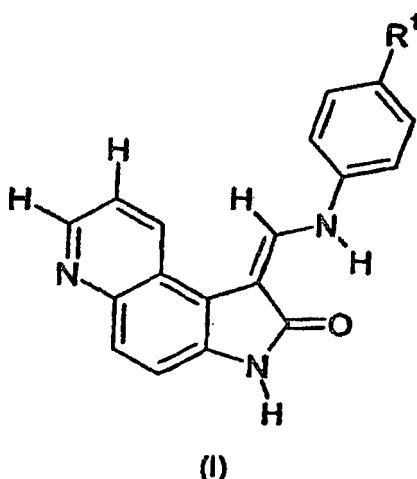
[0012] WO 00/56710 offenbart Verbindungen der Formel (C):



wobei R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, A, D, X, Y und Z darin definiert sind, welche Proteintyrosinkinase- und Proteinserin/threoninkinase-Inhibitoraktivität aufweisen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0013] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung der Formel I bereitgestellt



oder ein Salz, Solvat oder pharmazeutisch verträglicher Ester oder pharmazeutisch verträgliches Amid davon:
wobei:

R¹ ein Rest $-(CR^4R^5)_nNR^2R^3$ ist;

n gleich 1 oder 2 ist;

R² und R³ unabhängig ein Wasserstoffatom, ein C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₁₋₆-Alkoxy-, C₁₋₆-alkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycl-, Benzyl-, Phenyl, Naphthyl-, Heteroaryl-, Heteroaryl-C₁₋₆-alkylrest sind, oder R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring oder einen 5- bis 7-gliedrigen Heteroarylring bilden, wobei beide Ringe gegebenenfalls 1 oder 2 zusätzliche Sauerstoffatome, Schwefelatome, S(O)_m-Gruppen oder Stickstoffatome enthalten, wobei die 1 oder 2 zusätzlichen Stickstoffatome gegebenenfalls mit einem C₁₋₆-Alkyl- oder Arylrest substituiert sind;

m gleich 0, 1 oder 2 ist;

R⁴ und R⁵ unabhängig ein Wasserstoffatom oder ein C₁₋₆-Alkylrest sind; und

wobei jeder der C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-, Cycloalkyl- oder heterocyclischen Reste, Benzyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Heteroaryl- und Heteroaryl-C₁₋₆-alkylreste gegebenenfalls mit bis zu drei Substituenten, ausgewählt aus einem Halogenatom, einer Hydroxylgruppe, CF₃ und N(CH₃)₂, substituiert sein kann.

[0014] In einem zweiten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Arzneimittel bereitgestellt, welches eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I oder eines Salzes, Solvates oder eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids davon und einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Träger, Verdünnungsmittel und Exzipienten einschließt.

[0015] In einem vierten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung der Formel I oder ein Salz, Solvat oder ein pharmazeutisch verträglicher Ester oder pharmazeutisch verträgliches Amid davon zur Verwendung in der Therapie bereitgestellt.

[0016] In einem fünften Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines Salzes, Solvates oder eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids davon zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung eines durch unangebrachte CDK4-Aktivität vermittelten Leidens bereitgestellt.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0017] Wie hier verwendet, bedeutet der Ausdruck „wirksame Menge“ die Menge eines Arzneistoffes oder eines pharmazeutischen Mittels, welche die biologische oder medizinische Antwort eines Gewebes, Systems, Tieres oder Menschen auslöst, die zum Beispiel von einem Forscher oder Kliniker gesucht wird. Darüber hinaus bedeutet der Ausdruck „therapeutisch wirksame Menge“ jedwede Menge, welche zu einer verbesserten Behandlung, Heilung, Vorbeugung oder Besserung einer Erkrankung, eines Leidens oder einer Nebenwirkung oder zu einer Abnahme bei der Geschwindigkeit des Fortschreitens einer Erkrankung oder eines Leidens, verglichen mit einem entsprechenden Patienten, der keine solche Menge erhalten hat, führt. Der Ausdruck schließt innerhalb seines Umfangs auch Mengen ein, welche bei der Verbesserung einer normalen physiologischen Funktion wirksam sind.

[0018] Wie hier verwendet, bezieht sich der Ausdruck „Alkyl“ auf einen gerad- oder verzweigtketten Kohlenwasserstoffrest, welcher gegebenenfalls mit bis zu drei Substituenten, ausgewählt aus einem Halogenatom,

einer Hydroxylgruppe, $-CF_3$ und $N(CH_3)_2$, substituiert sein kann, und enthält die spezifizierte Anzahl an Kohlenstoffatomen. Zum Beispiel bedeutet C_{1-6} -Alkyl einen gerad- oder verzweigtketigen Alkylrest, welcher mindestens 1 und höchstens 6 Kohlenstoffatome enthält. Beispiele von „Alkyl“-Resten, wie hier verwendet, schließen eine Methyl-, Ethyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Methoxyethyl-, n-Butyl-, n-Pentyl-, Isobutyl- oder Isopropylgruppe ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0019] Wie hier verwendet, bezieht sich der Ausdruck „Alkenyl“ auf einen gerad- oder verzweigtketigen Kohlenwasserstoffrest mit mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, gegebenenfalls substituiert mit bis zu drei Substituenten, ausgewählt aus einem Halogenatom, einer Hydroxylgruppe, $-CF_3$ und $N(CH_3)_2$, und enthält die spezifizierte Anzahl an Kohlenstoffatomen. Zum Beispiel bedeutet C_{1-6} -Alkenyl einen gerad- oder verzweigtketigen Alkenylrest, welcher mindestens 1 und höchstens 6 Kohlenstoffatome enthält. Beispiele von „Alkenyl“-Resten schließen eine Ethenyl-, Propenyl- und Butenylgruppe ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0020] Wie hier verwendet, bezieht sich der Ausdruck „Cycloalkyl“ auf einen nicht-aromatischen cyclischen Kohlenwasserstoffring mit drei bis 12 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert mit bis zu drei Substituenten, ausgewählt aus einem Halogenatom, einer Hydroxylgruppe, $-CF_3$ und $-N(CH_3)_2$. „Cycloalkyl“ schließt eine Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl- oder Cyclooctylgruppe ein, ist aber nicht darauf beschränkt.

[0021] Wie hier verwendet, bezieht sich der Ausdruck „heterocyclisch“ oder der Ausdruck „Heterocycl“ auf ein gesättigtes oder partiell gesättigtes nicht-aromatisches cyclisches Kohlenwasserstoffsyste mit drei mit 12 Kohlenstoffatomen, welches auch mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S oder N, enthält. Das Ringsystem kann gegebenenfalls mit bis zu drei Substituenten, ausgewählt aus einem Halogenatom, einer Hydroxylgruppe, $-CF_3$ und $-N(CH_3)_2$, substituiert sein. Beispiele von „Heterocyclen“ schließen Tetrahydrofuran-, Dihydropyran-, Tetrahydropyran-, Pyran-, Oxetan-, Thietan-, 1,4-Dioxan-, 1,3-Dioxan-, 1,3-Dioxalan-, Piperidin-, 4-Hydroxy-1-piperidin-, Piperazin-, Tetrahydropyrimidin-, Pyrrolidin-, Morpholin-, Thiomorpholin-, Thiazolidin-, Oxazolidin-, Tetrahydrothiopyran- oder Tetrahydrothiophengruppen ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0022] Wie hier verwendet, bezieht sich der Ausdruck „Heteroaryl“ auf einen monocyclischen fünf- bis siebengliedrigen aromatischen Ring oder auf ein kondensiertes bicyclisches aromatisches Ringsystem, welches zwei solcher monocyclischen fünf- bis siebengliedrigen aromatischen Ringe enthält. Diese Heteroarylringe enthalten ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffheteroatome, wobei N-Oxide und Schwefeloxide und -dioxide zulässige Heteroatomsubstitutionen sind, und können gegebenenfalls mit bis zu drei Substituenten, ausgewählt aus einem Halogenatom, einer Hydroxylgruppe, $-CF_3$ und $-N(CH_3)_2$, substituiert sein. Beispiele von „Heteroaryl“-Resten, welche hier verwendet werden, schließen Furan-, Thiophen-, Pyrrol-, Imidazol-, Pyrazol-, Triazol-, Tetrazol-, Thiazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Oxadiazol-, Thiadiazol-, Isothiazol-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrazin-, Pyrimidin-, Chinolin-, Isochinolin-, Benzofuran-, Benzothiophen-, Indol- und Indazolgruppen ein.

[0023] Wie hier verwendet, bezieht sich der Ausdruck „Heteroarylalkyl“ auf einen Heteroarylrest, wie vorstehend beschrieben, substituiert mit einem Alkylrest, welcher die spezifizierte Anzahl an Kohlenstoffatomen enthält. Der „Heteroarylalkyl“-Rest kann gegebenenfalls mit bis zu drei Substituenten, ausgewählt aus einem Halogenatom, einer Hydroxylgruppe, $-CF_3$ und $-N(CH_3)_2$, substituiert sein. Ein Beispiel eines „Heteroarylalkyl“, wie hier verwendet, schließt eine 4-Pyridinylmethylgruppe ein, ist aber nicht darauf beschränkt.

[0024] Wie hier verwendet, bezieht sich der Ausdruck „Alkoxy“ auf die Gruppe R_aO- , wobei R_a ein Alkylrest ist, der gegebenenfalls mit bis zu drei Substituenten, ausgewählt aus einem Halogenatom, einer Hydroxylgruppe, $-CF_3$ und $-N(CH_3)_2$, substituiert ist und die spezifizierte Anzahl an Kohlenstoffatomen enthält.

[0025] Wie hier verwendet, bezieht sich der Ausdruck „Alkoxyalkyl“ auf die Gruppe R_aOR_b- , wobei R_b ein Alkylrest und R_aO ein Alkoxyrest, wie vorstehend beschrieben, sind, gegebenenfalls substituiert mit bis zu drei Substituenten, ausgewählt aus einem Halogenatom, einer Hydroxylgruppe, $-CF_3$ und $N(CH_3)_2$, und beide davon enthalten die spezifizierte Anzahl an Kohlenstoffatomen.

[0026] Wie hier verwendet, bedeutet der Ausdruck „gegebenenfalls“, dass das/die darauffolgend beschriebene(n) Ereignis(se) stattfinden oder nicht stattfinden kann/können und schließt sowohl (ein) Ereignis(se), welche(s) stattfindet/stattfinden, als auch Ereignisse, welche nicht stattfinden, ein.

[0027] Die Verbindungen der Erfindung schließen bestimmte pharmazeutisch verträgliche Derivate ein, wel-

che ein Ester oder ein Amid einer Verbindung der Formel (I) sind. Solche Derivate sind für den Fachmann ohne übermäßiges Experimentieren und mit Bezug auf die Lehre von Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5. Ausgabe, Band 1: Principles and Practice klar.

[0028] Wie hier verwendet, bezieht sich der Ausdruck „Solvat“ auf einen Komplex von variabler Stöchiometrie, welcher aus einem gelösten Stoff (in dieser Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz oder physiologisch funktionelles Derivat davon) und einem Lösungsmittel gebildet wird. Solche Lösungsmittel dürfen für den Zweck der Erfindung nicht die biologische Aktivität des gelösten Stoffes beeinflussen. Beispiele von geeigneten Lösungsmitteln schließen Wasser, Methanol, Ethanol und Essigsäure ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Bevorzugt ist das verwendete Lösungsmittel ein pharmazeutisch verträgliches Lösungsmittel. Beispiele von geeigneten pharmazeutisch verträglichen Lösungsmitteln schließen Wasser, Ethanol und Essigsäure ein. Am stärksten bevorzugt ist das verwendete Lösungsmittel Wasser.

[0029] Wie hier verwendet, bezieht sich der Ausdruck „substituiert“ auf eine Substitution mit dem genannten Substituenten oder den genannten Substituenten, wobei ein Umfang von mehrfacher Substitution möglich ist, wenn nichts anderes angegeben ist.

[0030] Bestimmte der hier beschriebenen Verbindungen enthalten ein oder mehrere chirale Atome oder können ansonsten als zwei Enantiomere vorkommen. Die Verbindungen dieser Erfindung schließen Gemische von Enantiomeren sowie gereinigte Enantiomere oder enantiomer angereicherte Gemische ein. Innerhalb des Umfangs der Erfindung sind auch die einzelnen Isomere der durch Formel (I) vorstehend dargestellten Verbindungen eingeschlossen sowie jedwede vollständig oder teilweise äquilibrierten Gemische davon. Die vorliegende Erfindung deckt auch die einzelnen Isomere der durch die vorstehenden Formeln dargestellten Verbindungen als Gemische mit Isomeren davon bei welchen eines oder mehrere chirale Zentren invertiert sind, ab.

[0031] In einer Ausführungsform sind R² und R³ jeweils ein C₁₋₆-Alkylrest. In einer bevorzugten Ausführungsform ist R² eine Methylgruppe und R³ ist eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, Hydroxyethyl-, Methoxyethyl-, Benzyl- oder Methylpiperidinylgruppe.

[0032] In einer anderen Ausführungsform bilden R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring, wobei der Ring gegebenenfalls 1 oder 2 zusätzliche Stickstoffatome, C₁₋₆-alkylsubstituierte Stickstoffatome, Sauerstoffatome oder S(O)_m-Atome enthält. In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Ring ein Piperidin-, Morphin- oder Piperazinring. In einer alternativen bevorzugten Ausführungsform bilden R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Piperazinring, wobei das zusätzliche Stickstoffatom mit einer Methylgruppe substituiert ist.

[0033] In einer anderen Ausführungsform bilden R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heteroarylring, wobei der Ring gegebenenfalls 1 oder 2 zusätzliche Stickstoffatome, C₁₋₆-alkylsubstituierte Stickstoffatome, Sauerstoffatome oder S(O)_m-Atome enthält. In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Ring ein Imidazolring.

[0034] In einer Ausführungsform sind R⁴ und R⁵ unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe. In einer bevorzugten Ausführungsform sind R⁴ und R⁵ jeweils ein Wasserstoffatom.

[0035] In einer anderen Ausführungsform sind R² und R³ jeweils ein C₁₋₆-Alkylrest und R⁴ und R⁵ sind unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe. In einer bevorzugten Ausführungsform ist R² eine Methylgruppe; R³ ist eine Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, Hydroxyethyl-, Methoxyethyl-, Benzyl- oder Methylpiperidinylgruppe und R⁴ und R⁵ sind jeweils ein Wasserstoffatom.

[0036] In einer anderen Ausführungsform bilden R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring oder einen 5- bis 7-gliedrigen Heteroarylring, welche gegebenenfalls ein zusätzliches Stickstoffatom oder ein C₁₋₆-alkylsubstituiertes Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder eine S(O)_m-Gruppe enthalten, und R⁴ und R⁵ sind unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe. In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Ring ein Piperidin-, Morphin- oder Piperazinring und R⁴ und R⁵ sind ein Wasserstoffatom. In einer alternativen bevorzugten Ausführungsform bilden R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Piperazinring, wobei das zusätzliche Stickstoffatom mit einer Methylgruppe substituiert ist, und R⁴ und R⁵ sind jeweils ein Wasserstoffatom.

[0037] In einer anderen Ausführungsform bilden R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heteroarylring, wobei der Ring gegebenenfalls 1 oder 2 zusätzliche

Stickstoffatome, C₁₋₆-alkylsubstituierte Stickstoffatome, Sauerstoffatome oder S(O)_m-Atome enthält, und R⁴ und R⁵ sind unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe. In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Ring ein Imidazolring und R⁴ und R⁵ sind unabhängig jeweils ein Wasserstoffatom.

[0038] Salze der Verbindungen der vorliegenden Erfindung können Säureadditionssalze, abgeleitet von einem Stickstoffatom an einem Substituenten in der Verbindung der Formel (I), umfassen. Salze, welche im Ausdruck „pharmazeutisch verträgliche Salze“ eingeschlossen sind, beziehen sich auf nicht-toxische Salze der Verbindungen dieser Erfindung. Repräsentative Salze schließen die folgenden Salze ein: Acetat, Benzolsulfonat, Benzoat, Bicarbonat, Bisulfat, Bitartrat, Borat, Bromid, Calciumedetat, Camsylat, Carbonat, Chlorid, Clavulanat, Citrat, Dihydrochlorid, Edetat, Edisylat, Estolat, Esylat, Fumarat, Gluceptat, Gluconat, Glutamat, Glycolylarsanilat, Hexylresorcinat, Hydrabamin, Hydrobromid, Hydrochlorid, Hydroxynaphthoat, Iodid, Isethionat, Lactat, Lactobionat, Laurat, Malat, Maleat, Mandelat, Mesylat, Methylbromid, Methylnitrat, Methylsulfat, Monokaliummaleat, Mucat, Napsylat, Nitrat, N-Methylglucamin, Oxalat, Pamoat (Embonat), Palmitat, Pantothensäure, Phosphat/Diphosphat, Polygalacturonat, Kalium, Salicylat, Natrium, Stearat, Subacetat, Succinat, Tannat, Tartrat, Teoclat, Tosylat, Triethiodid, Trimethylammonium und Valerat. Andere Salze, welche nicht pharmazeutisch verträglich sind, können bei der Herstellung der Verbindungen dieser Erfindung nützlich sein und diese stellen eine weitere Ausführungsform der Erfindung dar.

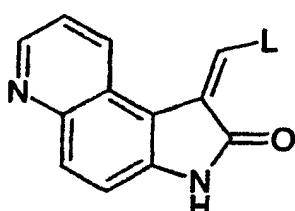
[0039] Spezielle Beispiele der Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen die folgenden ein:

1-[(Z)-(4-Dimethylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
 1-[(Z)-(4-Diethylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
 1-[(Z)-(4-(N-Methyl)ethylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
 1-[(Z)-(4-(N-Methyl)propylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
 1-[(Z)-(4-(N-Methyl)-2-propylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
 1-[(Z)-(4-(N-Methyl)-2-methylpropylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
 1-[(Z)-(4-(N-Methyl)benzylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
 1-[(Z)-(4-(N-Methyl)-2-hydroxyethylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
 1-[(Z)-(4-(N-Methyl)-2-methoxyethylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
 1-[(Z)-(4-(4-Morpholinyl)methylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
 1-[(Z)-(4-(1-Piperidinyl)methylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
 1-[(Z)-(4-(4-Hydroxy-1-piperidinyl)methylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
 1-[(Z)-(4-(4-Methyl-1-piperazinyl)methylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
 1-[(Z)-(4-(1-Imidazoyl)methylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
 1-[(Z)-(4-(N-Methyl)-(1-methyl-4-piperidinyl)aminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on; und

Salze, insbesondere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und pharmazeutisch verträgliche Ester oder Amide davon.

[0040] Die Verbindungen dieser Erfindung können über eine Vielzahl an Verfahren, einschließlich Standardchemie, hergestellt werden. Jedwede vorstehend definierte Variable hat weiterhin die vorstehend definierte Bedeutung, wenn nichts anderes angegeben ist. Veranschaulichende allgemeine Syntheseverfahren werden nachstehend aufgeführt und dann werden spezielle Verbindungen der Erfindung in den Arbeitsbeispielen hergestellt.

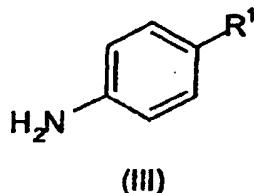
[0041] Zum Beispiel bezieht ein allgemeines Verfahren (A) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (II)



(II)

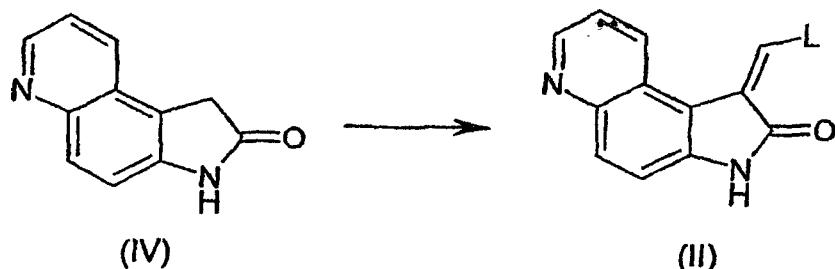
wobei L eine Abgangsgruppe, wie eine Dimethylamino- oder Ethoxygruppe, ist, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

meinen Formel (III) ein

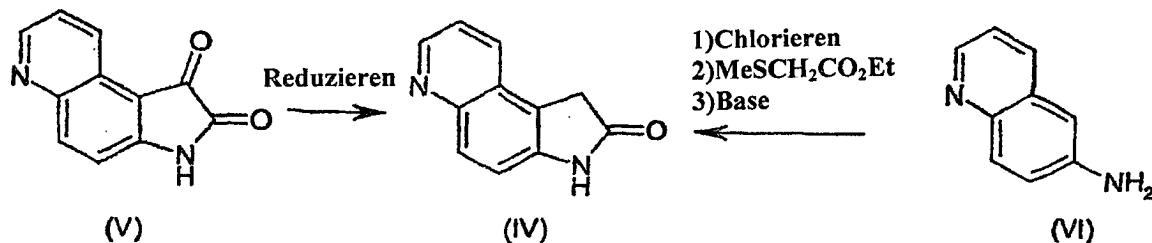


wobei R^1 wie vorstehend definiert ist.

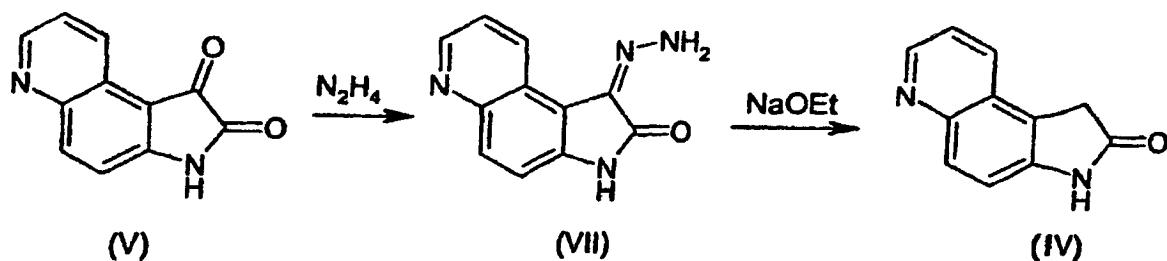
[0042] Das allgemeine Verfahren (A) kann einfach über Mischen einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) in einem geeigneten Lösungsmittel, Zugabe einer Säure und gegebenenfalls Erwärmen des Gemisches durchgeführt werden. Typischerweise ist das Lösungsmittel ein niedriger Alkohol, wie Methanol, Ethanol, 2-Propanol und dergleichen, und die Säure kann zum Beispiel Salzsäure oder Methansulfonsäure sein.



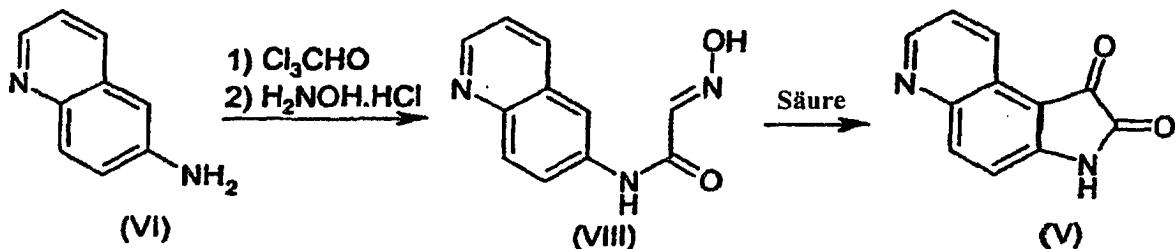
[0043] Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können über Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV) mit einem Dimethylformamiddialkylacetal, um Verbindungen der Formel (II) zu ergeben, wobei L Me₂N ist, oder mit einem Trialkylorthoformiat oder einem Dialkoxymethylacetat, um Verbindungen der Formel (II) zu ergeben, wobei L ein Alkoxyrest ist, erhalten werden. Praktischerweise ist ein Dimethylformamiddialkylacetal Dimethyl-formamiddimethylacetal oder Dimethylformamidi-tert-butylacetal und die Reaktion wird über Mischen der Verbindung der allgemeinen Formel (IV) mit dem Dimethylformamiddialkylacetal und gegebenenfalls Erwärmen der Reaktion durchgeführt. Bevorzugte Trialkylorthoformate schließen Trimethylorthoformiat und Triethylorthoformiat ein. In einer ähnlichen Weise kann Diethoxymethylacetat zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II), wobei L EtO- ist, verwendet werden.



[0044] Verbindungen, wie jene der Formel (IV), können unter Verwendung von in der Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Lactame, welche ähnlich zu den Verbindungen der Formel (IV) sind, wurden über Wolff-Kischner-Reduktion von Carbonylderivaten, wie jenen der Formel (V), erhalten. Alternativ können Verbindungen der Formel (IV) über ein Verfahren erhalten werden, welches die Behandlung eines Amins, wie jenes der Formel (VI), mit einem Chlorierungsmittel, gefolgt von Ethylmethylthioacetat und einer Base, um ein Methylthioderivat zu ergeben, einbezieht. Eine Desulfurierung unter Verwendung von zum Beispiel aktiviertem Zink ergibt Verbindungen, wie jene der Formel (IV).



[0045] Ein bevorzugtes Verfahren bezieht das Behandeln eines Ketonderivats, wie das der Formel (V), mit Hydrazin in einem Alkohollösungsmittel, wie Ethanol, und Erwärmen des Gemisches, um ein Hydrazon, wie das der Formel (VII), zu ergeben, ein. Eine Behandlung eines Hydrazons, wie das der Formel (VII), mit einer Base in einem Alkohollösungsmittel und Erwärmen des Gemisches liefert das Lactam, wie das der Formel (IV). Typischerweise ist die Base ein Alkoxid, wie Natriummethoxid, und das Lösungsmittel ist Ethanol.



[0046] Ketone, wie jene der Formel (V), können aus Aminen, wie jenen der Formel (VI), über ein Verfahren erhalten werden, das eine Behandlung des Amins mit Chloral, gefolgt von Hydroxylamin-Hydrochlorid, einbezieht. Das resultierende Hydroxyiminoacetamid der Formel (VIII) wird dann in Schwefelsäure erwärmt, um das Keton der Formel (V) zu ergeben.

[0047] Man nimmt an, dass die Verbindungen der Formel (I) und die Salze, Solvate und pharmazeutisch verträglichen Ester und Amide davon eine Aktivität gegen Krebs aufweisen, als ein Ergebnis der Inhibierung der Proteinkinase CDK4 und ihrer Wirkung auf ausgewählte Zelllinien, deren Wachstum von der CDK4-Proteinkinaseaktivität abhängig ist.

[0048] Die vorliegende Erfindung stellt folglich auch Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch verträgliche Salze oder Solvate davon oder pharmazeutisch verträgliche Ester und Amide davon zur Verwendung in der medizinischen Therapie und insbesondere bei der Behandlung von durch unangebrachte CDK4-Aktivität vermittelte Leiden bereit.

[0049] Die unangebrachte CDK4-Aktivität, auf welche hier Bezug genommen wird, ist jedwede CDK4-Aktivität, welche von der normalen CDK4-Aktivität, die bei einem besonderen Säuger erwartet wird, abweicht. Eine unangebrachte CDK4-Aktivität kann die Form zum Beispiel einer anomalen Zunahme der Aktivität oder einer Abweichung beim Zeitpunkt und/oder der Kontrolle der CDK4-Aktivität annehmen. Eine solche unangebrachte Aktivität kann dann zum Beispiel aus einer Überexpression oder Mutation der Proteinkinase resultieren, was zu einer unangebrachten oder unkontrollierten Aktivierung führt. Außerdem ist es auch selbstverständlich, dass eine unerwünschte CDK4-Aktivität in einer anomalen Quelle, wie einem Malignom, vorkommen kann. Das heißt, der Level der CDK4-Aktivität muss nicht anomal sein, um als unangebracht angesehen zu werden, da sich vielmehr die Aktivität von einer anomalen Quelle ableitet.

[0050] Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Regulierung, Modulierung oder Inhibition von CDK4 für die Verhinderung und/oder Behandlung von Leiden, welche mit unregulierter CDK4-Aktivität in Beziehung stehen, einschließlich Störungen der Zellproliferation, Stoffwechselstörungen und Störungen mit Cytokin-Überschussproduktion. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch bei der Behandlung von bestimmten Formen von Krebs verwendet werden, können zur Bereitstellung von Zusatz- oder synergistischen Wirkungen bei bestimmten vorhandenen Krebschemotherapien verwendet werden und/oder können zur Wiederherstellung der Wirksamkeit von bestimmten vorhandenen Krebschemotherapien und Bestrahlung verwendet werden.

[0051] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind zusätzlich bei der Behandlung von einer oder mehreren Säger betreffenden Erkrankungen, welche durch Zellproliferation gekennzeichnet sind, auf den Gebieten proliferativer Leiden von Blutgefäßen, fibrotischer Leiden, proliferativer Leiden von Mesangialzellen und Stoffwechselerkrankungen nützlich. Proliferative Leiden von Blutgefäßen schließen Arthritis und Restenose ein. Fibrotische Leiden schließen Leberzirrhose und Atherosklerose ein. Proliferative Leiden von Mesangialzellen schließen Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische Mikroangiopathien, Organtransplantatabstoßung und Glomerulopathien ein. Stoffwechselerkrankungen schließen Psoriasis, Diabetes mellitus, chronische Wundheilung, Entzündung und neurodegenerative Erkrankungen ein.

[0052] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Solvates davon oder eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines durch unangebrachte

CDK4-Aktivität charakterisierten Leidens bereit. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Leiden Krebs.

[0053] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Solvates davon oder eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs und malignen Tumoren bereit.

[0054] Der Säuger, welcher einer Behandlung mit einer Verbindung der vorliegenden Erfindung bedarf, ist typischerweise ein Mensch.

[0055] Obwohl es zur Verwendung in der Therapie möglich ist, dass therapeutisch wirksame Mengen einer Verbindung der Formel I sowie von Salzen, Solvaten und physiologisch funktionellen Derivaten davon als die Rohchemikalie verabreicht werden, ist es möglich den Wirkstoffbestandteil als ein Arzneimittel bereit zu stellen. Demgemäß stellt die Erfindung weiter Arzneimittel bereit, welche therapeutisch wirksame Mengen der Verbindungen der Formel I und von Salzen, Solvaten und pharmazeutisch verträglichen Estern oder Amiden davon und einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Träger, Verdünnungsmittel oder Exzipienten einschließen. Die Verbindungen der Formel I und die Salze, Solvate und pharmazeutisch verträglichen Ester oder Amide davon sind wie vorstehend beschrieben. Der/die Träger, das/die Verdünnungsmittel oder der/die Exzipienten müssen verträglich sein, im dem Sinne, dass sie mit anderen Bestandteilen der Formulierung kompatibel und nicht für den Empfänger davon schädlich sind. Gemäß einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird auch ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung bereitgestellt, welches Mischen einer Verbindung der Formel I oder von Salzen, Solvaten und physiologisch funktionellen Derivaten davon mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern, Verdünnungsmitteln oder Exzipienten einschließt.

[0056] Pharmazeutische Formulierungen können in Einheitsdosisformen bereitgestellt werden, welche eine vorher bestimmte Menge an Wirkstoffbestandteil pro Einheitsdosis enthalten. Eine solche Einheit kann zum Beispiel 0,5 mg bis 1 g, bevorzugt 70 mg bis 700 mg, stärker bevorzugt 5 mg bis 100 mg, einer Verbindung der Formel (I) enthalten, abhängig von dem behandelten Zustand, dem Weg der Verabreichung und dem Alter, Gewicht und dem Zustand des Patienten. Bevorzugte Einheitsdosierungsformulierungen sind jene, welche eine tägliche Dosis oder Subdosis, wie hier vorstehend aufgeführt, oder einen angemessenen Anteil eines Wirkstoffbestandteils davon enthalten. Darüber hinaus können solche pharmazeutischen Formulierungen über jedwedes auf dem Fachgebiet der Pharmazie gut bekannte Verfahren hergestellt werden.

[0057] Pharmazeutische Formulierungen können zur Verabreichung über jedweden angemessen Weg, zum Beispiel über den oralen (einschließlich bukkalen oder sublingualen), rektalen, nasalen, topischen (einschließlich bukkalen, sublingualen oder transdermalen), vaginalen oder parenteralen (einschließlich subkutanen, intramuskulären, intravenösen oder intradermalen) Weg, angepasst werden. Solche Formulierungen können über jedwedes auf dem Fachgebiet der Pharmazie bekannte Verfahren, zum Beispiel über in Verbindung bringen des Wirkstoffbestandteils mit dem/den Träger(n) oder Exzipienten, hergestellt werden.

[0058] Pharmazeutische Formulierungen, welche für orale Verabreichung angepasst sind, können als getrennte Einheiten, wie Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeiten; essbare Schäume oder Cremes; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen, bereitgestellt werden.

[0059] Zum Beispiel kann für orale Verabreichung in der Form einer Tablette oder Kapsel die aktive Arzneistoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen pharmazeutisch verträglichen inerten Träger, wie Ethanol, Glycerin, Wasser und dergleichen, kombiniert sein. Pulver werden durch Zerkleinern der Verbindung auf eine geeignete feine Größe und Mischen mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Träger, wie einem essbaren Kohlenhydrat, wie zum Beispiel Stärke oder Mannitol, hergestellt. Auch können ein geschmackgebendes, konservierendes, dispersierendes und farbgebendes Mittel vorhanden sein.

[0060] Kapseln werden über Herstellen eines Pulvergemisches, wie vorstehend beschrieben, und Einfüllen in geformte Gelatinehülsen hergestellt. Gleitsubstanzen und Gleitmittel, wie kolloidale Kieselsäure, Talk, Magnesiumstearat, Calciumstearat oder festes Polyethylenglycol, können zu dem Pulvergemisch vor dem Einfüllvorgang gegeben werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie Agar-Agar, Calciumcarbonat oder Natriumcarbonat, können auch zugegeben werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments zu verbessern, wenn die Kapsel verdaut ist.

[0061] Zusätzlich, wenn gewünscht oder notwendig, können auch geeignete Bindemittel, Gleitmittel, Sprengmittel und fargebende Mittel in das Gemisch eingebracht werden. Geeignete Bindemittel schließen Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie Glucose oder beta-Laktose, Maissüßstoffe, natürliche und synthetische Gumme, wie Gummiarabikum, Tragant oder Natriumalginat, Carboxymethylcellulose, Polyethylenglycol, Wachse und dergleichen ein. Gleitmittel, welche in diesen Dosierungsformen verwendet werden, schließen Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid und dergleichen ein. Sprengmittel schließen ohne Einschränkung Stärke, Methylcellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi und dergleichen ein. Tabletten werden zum Beispiel über Herstellen eines Pulvergemisches, Granulieren oder Zerstoßen, Zugeben eines Gleitmittels und Sprengmittels und Pressen zu Tabletten formuliert. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Grundlage, wie vorstehend beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie Carboxymethylcellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverzögerungsmittel, wie Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie einem quartären Salz, und/oder einem Absorptionsmittel, wie Bentonit, Kaolin oder Dicalciumphosphat, gemischt wird. Das Pulvergemisch kann über Benetzen mit einem Bindemittel, wie Sirup, Stärkeleim, Acadiapflanzenschleim oder Lösungen von Cellulose- oder Polymermaterialien, und Passieren durch ein Sieb granuliert werden. Als eine Alternative zum Granulieren kann man das Pulvergemisch durch die Tablettenmaschine laufen lassen und das Ergebnis sind nicht perfekt geformte Rohteile, welche zu Granulat zerbrochen sind. Das Granulat kann über die Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talk oder Mineralöl gleitfähig gemacht werden, um ein Anhaften an den Tablettenformwerkzeugen zu verhindern. Das gleitfähige Gemisch wird dann zu Tabletten gepresst. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch mit einem frei fließenden inerten Träger kombiniert und direkt zu Tabletten gepresst werden, ohne die Schritte von Granulieren oder Zerstoßen zu durchlaufen. Ein klarer oder lichtundurchlässiger Schutzüberzug, welcher aus einer Versiegelungsbeschichtung aus Schellack besteht, ein Überzug aus Zucker oder Polymermaterial und ein Glanzüberzug aus Wachs können bereitgestellt werden. Farbstoffe können zu diesen Überzügen gegeben werden, um unterschiedliche Einheitsdosierungen zu unterscheiden.

[0062] Orale Fluide, wie Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Dosierungseinheitsform hergestellt werden, so dass eine gegebene Menge eine vorher bestimmte Menge der Verbindung enthält. Sirupe können über Lösen der Verbindung in einer geeigneten, mit einem geschmackgebenden Mittel versehenen, wässrigen Lösung hergestellt werden, während Elixiere durch die Verwendung eines nicht-toxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können über Dispergieren der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgatoren, wie ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylen-sorbitether, Konservierungsstoffe, Geschmackszusatzstoffe, wie Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe und dergleichen können auch zugegeben werden.

[0063] Wo angemessen, können Dosierungseinheitsformulierungen für orale Verabreichung mikroverkapselt sein. Die Formulierungen können auch hergestellt sein, um die Freisetzung zu verlängern oder zu verzögern, wie zum Beispiel über Beschichten oder Einbetten von teilchenförmigem Material in Polymere, Wachse oder dergleichen.

[0064] Die Verbindungen der Formel I und Salze, Solvate und pharmazeutisch verträgliche Ester oder Amide davon können auch in der Form von Liposom-Abgabesystemen, wie kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreicht werden. Liposome können aus einer Vielzahl von Phospholipiden, wie Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen gebildet werden.

[0065] Die Verbindungen der Formel I und Salze, Solvate und pharmazeutisch verträgliche Ester oder Amide davon können auch über die Verwendung von monoklonalen Antikörpern als einzelne Träger, an welche die Verbindungs moleküle gekoppelt sind, abgegeben werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zu einem zielgerichteten Vorgang befähigte Arzneistoffträger gekoppelt sein. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyrancopolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysins substituiert mit Palmitoylresten einschließen. Darüber hinaus können die Verbindungen an eine Klasse von bioabbaubaren Polymeren gekoppelt sein, welche bei der Erlangung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffes nützlich sind, zum Beispiel Polymilchsäure, Poly-epsilon-caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydropyrane, Polycyanoacrylate und vernetzte oder amphipatische Blockcopolymeren von Hydrogelen.

[0066] Pharmazeutische Formulierungen, welche für transdermale Verabreichung angepasst sind, können als einzelne Pflaster bereitgestellt werden, wobei beabsichtigt ist, dass sie für einen ausgedehnten Zeitraum in innigem Kontakt mit der Epidermis des Empfängers bleiben. Zum Beispiel kann der Wirkstoffbestandteil von dem Pflaster über Iontophorese abgegeben werden, wie allgemein in Pharmaceutical Research, 3(6),

318(1986) beschrieben wird.

[0067] Pharmazeutische Formulierungen, welche für topische Verabreichung angepasst sind, können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert werden.

[0068] Für Behandlungen des Auges oder anderer externer Gewebe, zum Beispiel des Mundes und der Haut, werden die Formulierungen bevorzugt als eine topische Salbe oder Creme aufgetragen. Wenn er in einer Salbe formuliert ist, kann der Wirkstoffbestandteil mit entweder einer Paraffin- oder einer mit Wasser mischbaren Salbengrundlage verwendet werden. Alternativ kann der Wirkstoffbestandteil in einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremegrundlage oder einer Wasser-in-Öl-Grundlage formuliert sein.

[0069] Pharmazeutische Formulierungen, welche für topische Verabreichungen in das Auge angepasst sind, schließen Augentropfen ein, wobei der Wirkstoffbestandteil in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wässrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert wird.

[0070] Pharmazeutische Formulierungen, welche für topische Verabreichung im Mund angepasst sind, schließen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülungen ein.

[0071] Pharmazeutische Formulierungen, welche für rektale Verabreichung angepasst sind, können als Zäpfchen oder als Einläufe bereitgestellt werden.

[0072] Pharmazeutische Formulierungen, welche für nasale Verabreichung angepasst sind, wobei der Träger ein Feststoff ist, schließen ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße zum Beispiel im Bereich von 20 bis 500 Mikron ein, das in einer Weise verabreicht wird, bei welcher eine Prise genommen wird, d.h. durch schnelle Inhalation über den Naseninnenbereich von einem Behälter des Pulvers, welcher nahe zur Nase gehalten wird. Geeignete Formulierungen, wobei der Träger eine Flüssigkeit ist, zur Verabreichung als ein Nasenspray oder als Nasentropfen schließen wässrige oder Öllösungen des Wirkstoffbestandteils ein.

[0073] Pharmazeutische Formulierungen, welche für Verabreichung über Inhalation angepasst sind, schließen Stäube oder Nebel von feinen Teilchen ein, welche über verschiedene Typen von unter Druck stehenden Aerosolen, Zerstäubern oder Einblasvorrichtungen mit festgelegter Dosierung erzeugt werden können.

[0074] Pharmazeutische Formulierungen, welche für vaginale Verabreichung angepasst sind, können als Vaginalzäpfchen, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen bereitgestellt werden.

[0075] Pharmazeutische Formulierungen, welche für parenterale Verabreichung angepasst sind, schließen wässrige und nicht-wässrige sterile Injektionslösungen, welche Antioxidationsmittel, Puffer, Bakteriostatika und gelöste Stoffe, welche die Formulierung mit dem Blut des beabsichtigten Empfängers isotonisch machen, enthalten; und wässrige und nicht-wässrige sterile Suspensionen, welche Suspendiermittel und Verdickungsmittel einschließen können, ein. Die Formulierungen können in Einheitsdosis- oder Mehrfachdosisbehälter bereitgestellt werden, zum Beispiel in versiegelten Ampullen und Fläschchen, und können in einem gefriergetrockneten (lyophilisierten) Zustand gelagert werden, welcher nur die Zugabe des sterilen flüssigen Trägers, zum Beispiel Wasser für Injektionen, kurz vor der Verwendung erfordert. Sofortinjektionslösungen und -suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

[0076] Es gilt als vereinbart, dass zusätzlich zu den Bestandteilen, insbesondere zu den vorstehend erwähnten, die Formulierungen andere auf dem Fachgebiet herkömmliche Mittel in Bezug auf die Frage des Typs der Formulierung einschließen können, zum Beispiel können jene, welche für orale Verabreichung geeignet sind, geschmackgebende Mittel einschließen.

[0077] Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung wird von einer Anzahl von Faktoren abhängen, einschließlich zum Beispiel dem Alter und dem Gewicht des Tieres, dem genaueren Zustand, der eine Behandlung erfordert, und seiner Ernsthaftigkeit, der Natur der Formulierung und dem Weg der Verabreichung, und wird letztendlich dem Ermessen des behandelnden Arztes oder Tierarztes unterliegen. Jedoch wird eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) zur Behandlung von neoplastischem Wachstum, zum Beispiel von Darm- oder Brustkarzinomen, im Allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und gewöhnlicher im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag liegen. Folglich wäre für einen erwachsenen Säuger mit 70 kg die wirkliche Menge pro Tag normalerweise 70 bis 700 mg und diese Menge kann in einer einzelnen Dosis pro Tag oder gewöhnlicher in

einer Anzahl (wie zwei, drei, vier, fünf oder sechs) von Subdosen pro Tag, so dass die tägliche Gesamtdosis die gleiche ist, gegeben werden. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvates oder von pharmazeutisch verträglichen Estern oder Amiden davon kann an sich als ein Anteil der wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) bestimmt werden. Es ist vorstellbar, dass ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen Zustände, auf welche vorstehend Bezug genommen wurde, angemessen wären.

[0078] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und ihre Salze und Solvate und pharmazeutisch verträglichen Ester oder Amide davon können alleine oder in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln zur Behandlung der vorstehend erwähnten Zustände verwendet werden. Insbesondere bei einer Therapie gegen Krebs ist eine Kombination mit anderen Chemotherapeutika, hormonellen Mitteln und Antikörpern vorstellbar, genauso wie eine Kombination mit operativer Therapie und Strahlentherapie. Kombinationstherapien gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen folglich die Verabreichung von mindestens einer Verbindung der Formel (I) oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Solvat davon oder einem pharmazeutisch verträglichen Ester oder Amid davon und die Verwendung von mindestens einem anderen Krebsbehandlungsverfahren. Bevorzugt umfassen Kombinationstherapien gemäß der vorliegenden Erfindung die Verabreichung von mindestens einer Verbindung der Formel (I) oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Solvat davon oder einem pharmazeutisch verträglichen Ester oder Amid davon und mindestens eines anderen pharmazeutischen Wirkstoffbestandteils, bevorzugt eines antineoplastischen Mittels. Die Verbindungen) der Formel (I) und der/die andere(n) pharmazeutische(n) Wirkstoffbestandteil(e) können zusammen oder getrennt verabreicht werden und, wenn sie getrennt verabreicht werden, kann dies gleichzeitig oder aufeinanderfolgend in jedweder Reihenfolge stattfinden. Die Mengen der Verbindungen) der Formel (I) und des/der anderen pharmazeutischen Wirkstoffbestandteils/Wirkstoffbestandteile und die relativen Zeiten der Verabreichung werden gewählt, um die gewünschte kombinierte therapeutische Wirkung zu erlangen.

[0079] Die Verbindungen der Formel I oder Salze, Solvate oder pharmazeutisch verträgliche Ester oder Amide davon und mindestens eine zusätzliche Krebsbehandlungstherapie können in Kombination gleichzeitig oder aufeinanderfolgend in jedweder therapeutisch angemessenen Kombination mit solchen anderen Therapien gegen Krebs verwendet werden. In einer Ausführungsform ist die andere Therapie gegen Krebs mindestens eine zusätzliche chemotherapeutische Therapie, einschließlich der Verabreichung von mindestens einem antineoplastischen Mittel. Die Verabreichung in Kombination einer Verbindung der Formel I oder von Salzen, Solvaten oder pharmazeutisch verträglichen Estern oder Amiden davon mit anderen antineoplastischen Mitteln kann in Kombination gemäß der Erfindung durch gleichzeitige Verabreichung in (1) einem einheitlichen Arzneimittel, welches beide Verbindungen einschließt, oder (2) getrennten Arzneimitteln, wobei jedes eine der Verbindungen einschließt, erfolgen. Alternativ kann die Kombination getrennt in einer aufeinanderfolgenden Weise verabreicht werden, wobei ein antineoplastisches Mittel zuerst verabreicht wird und das andere als zweites oder umgekehrt. Eine solche aufeinanderfolgende Verabreichung kann zu nahe beieinander liegenden oder zu weit auseinander liegenden Zeitpunkten erfolgen.

[0080] Antineoplastische Mittel können antineoplastische Wirkungen in einer Zellzyklus spezifischen Weise auslösen, d.h. sie sind phasenspezifisch und wirken in einer speziellen Phase des Zellzyklus, oder sie binden DNA und wirken in einer nicht Zellzyklus spezifischen Weise, d.h. sie sind nicht Zellzyklus spezifisch und arbeiten über andere Mechanismen.

[0081] Antineoplastische Mittel, welche in Kombination mit den Verbindungen der Formel I und Salzen, Solvaten oder pharmazeutisch verträglichen Estern oder Amiden davon nützlich sind, schließen die folgenden Mittel ein:

- (1) Zellzyklus spezifische antineoplastische Mittel, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Diterpenoide, wie Paclitaxel und sein Analogon Docetaxel; Vincaalkaloide, wie Vinblastin, Vincristin, Vindesin und Vinorelbine; Epipodophyllotoxine, wie Etoposid und Teniposid; Fluoropyrimidine, wie 5-Fluoruracil und Fluorodeoxyuridin; Antimetabolite, wie Allopurinol, Fludurabin, Methotrexat, Cladrabin, Cytarabin, Mercaptopurin und Thioguanin; und Kamptothekine, wie 9-Aminokamptothekin, Irinotecan, CPT-11 und die verschiedenen optischen Formen von 7-(4-Methylpiperazinomethylen)-10,11-ethylendioxy-20-kamptothekin;
- (2) zytotoxische chemotherapeutische Mittel, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Alkylierungsmittel, wie Melphalan, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Mechlorethamin, Hexamethylmelamin, Busulfan, Carmustin, Lomustin und Dacarbazine; Antitumorantibiotika, wie Doxorubicin, Daunomycin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin-C, Dactinomycin und Mithramycin; und Platinkoordinationskomplexe, wie Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin; und
- (3) andere chemotherapeutische Mittel, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Antiestrogene, wie Tamoxifen, Toremifene, Raloxifen, Droloxifen und Iodoxyfen; Progestogene, wie Megestrolacetat; Aromataseinhibitoren, wie Anastrozol, Letrazol, Vorazol und Exemestan; Antiandrogene, wie Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid und Finasterid; und Androgenrezeptorantagonisten, wie Abiraterone und Enzalutamide.

lutamid und Cyproteronacetat; LHRH-Agonisten und -Antagonisten, wie Goserelinacetat und Luprolid; Testosteron-5 α -dihydroreduktase-Inhibitoren, wie Finasterid; Metallproteinase-Inhibitoren, wie Marimastat; Antiprogestogene; Inhibitoren der Funktionen von Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptoren; Inhibitoren der Funktionen von Wachstumsfaktoren, wie Inhibitoren der Funktionen des Hepatozytwachstumsfaktors; von erb-B2, erb-B4, des Epidermiswachstumsfaktors (EGFr), des von Plättchen abgeleiteten Wachstumsfaktorrezeptors (PDGFr), des Wachstumsfaktorrezeptors des vaskulären Endothels (VEGFr), und von TIE-2; und andere Tyrosinkinase-Inhibitoren, wie Inhibitoren von CDK2- und CDK-4-Inhibitoren, verschiedenen von jenen, welche in der vorliegenden Erfindung beschrieben sind.

[0082] In einer anderen Ausführungsform können therapeutisch wirksame Mengen der Verbindungen der Formel I oder der Salze, Solvate oder pharmazeutisch verträglichen Ester oder Amide davon und der Mittel, welche die Funktion von Wachstumsfaktorrezeptoren inhibieren, in Kombination an einen Säuger zur Behandlung eines durch unangebrachte CDK4-Aktivität vermittelten Leidens, zum Beispiel in der Behandlung von Krebs, verabreicht werden. Solche Wachstumsfaktorrezeptoren schließen zum Beispiel EGFr, PDGFr, erb-B2, VEGFr oder TIE-2 ein. Wachstumsfaktorrezeptoren und Mittel, welche die Funktion von Wachstumsfaktorrezeptoren inhibieren, werden zum Beispiel in Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6): 803–818 und in Shawver et al., DDT Band 2, Nr. 2 Februar 1997 beschrieben.

[0083] Die Verbindungen der Formel I oder Salze, Solvate oder pharmazeutisch verträgliche Ester oder Amide davon und die Mittel zur Inhibition der Funktion von Wachstumsfaktorrezeptoren können in Kombination gleichzeitig oder aufeinanderfolgend in jedweder therapeutisch angemessenen Kombination verwendet werden. Die Kombination kann in Kombination gemäß der Erfindung über gleichzeitige Verabreichung in (1) einem einheitlichen Arzneimittel, welches beide Verbindungen einschließt, oder (2) getrennten Arzneimitteln, wobei jedes eine der Verbindungen einschließt, verwendet werden. Alternativ kann die Kombination getrennt in einer aufeinanderfolgenden Weise verabreicht werden, wobei ein Mittel zuerst verabreicht wird und das andere als zweites oder umgekehrt. Eine solche aufeinanderfolgende Verabreichung kann zu nahe beieinander liegenden oder zu weit auseinander liegenden Zeitpunkten erfolgen.

[0084] In einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines Salzes, Solvates oder eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids davon zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung eines Leidens bei einem Säuger bereitgestellt, wobei das Leiden über unangebrachte cyclinabhängige Kinaseaktivität vermittelt wird. In einer Ausführungsform kommt die unangebrachte cyclinabhängige Kinaseaktivität aufgrund mindestens einer unangebrachten CDK2- oder CDK4-Aktivität zustande. In einer anderen Ausführungsform kommt die unangebrachte cyclinabhängige Kinaseaktivität aufgrund von unangebrachter CDK2- und CDK4-Aktivität zustande. In einer weiteren Ausführungsform schließt die Verwendung weiter die Verwendung eines CDK2-Inhibitors ein, um das Medikament herzustellen.

[0085] Die Kombination einer Verbindung der Formel I oder von Salzen, Solvaten oder pharmazeutisch verträglichen Estern oder Amiden davon mit einem CDK2-Inhibitor kann in Kombination gemäß der Erfindung über gleichzeitige Verabreichung in (1) einem einheitlichen Arzneimittel, welches beide Verbindungen einschließt, oder (2) getrennten Arzneimitteln, wobei jedes eine der Verbindungen einschließt, verwendet werden. Alternativ kann die Kombination getrennt in einer aufeinanderfolgenden Weise verabreicht werden, wobei ein Mittel zuerst verabreicht wird und das andere als zweites oder umgekehrt. Eine solche aufeinanderfolgende Verabreichung kann zu nahe beieinander liegenden oder zu weit auseinander liegenden Zeitpunkten erfolgen.

[0086] Nur bestimmte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden nun über ein Beispiel veranschaulicht. Die physikalischen Daten, welche für die beispielhaft angegebenen Verbindungen gegeben sind, sind mit der angegebenen Struktur von jenen Verbindungen im Einklang.

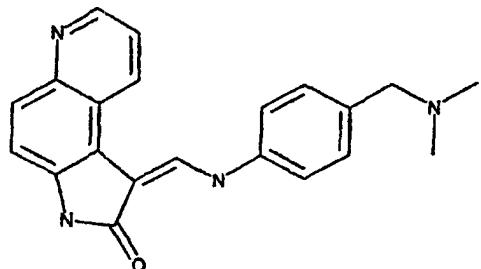
Beispiele

[0087] Die folgenden Beispiele sind veranschaulichende Ausführungsformen der Erfindung, welche den Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken. Die Reagenzien sind kommerziell verfügbar oder werden gemäß Verfahren aus der Literatur hergestellt. Die Beispielennummern beziehen sich auf jene Verbindungen, welche vorstehend in den Tabellen aufgeführt sind. ^1H -NMR-Spektren wurden an VARIAN Unity Plus NMR Spektrophotometern bei 300 oder 400 MHz erhalten. Massenspektren wurden an Micromass Platform II Massenspektrometern von Micromass Ltd. Altrincham, UK unter Verwendung von entweder atmosphärischer chemischer Ionisation (APCI) oder Elektrospray-Ionisation (ESI) erhalten. Analytische Dünnschichtchromatographie (TLC) wurde zur Bestätigung der Reinheit von einigen Zwischenstufen, welche nicht isoliert werden konnten

oder welche für eine vollständige Charakterisierung zu instabil waren, und zur Verfolgung des Fortschreitens der Reaktionen verwendet. Wenn nicht Anderweitiges angegeben ist, wurde dies unter Verwendung von Kieselsäuregel (Merck Silica Gel 60 F254) durchgeführt. Wenn nicht Anderweitiges angegeben ist, wurde für eine Säulenchromatographie zur Reinigung von einigen Verbindungen Merck Silica Gel 60 (230 bis 400 mesh) und das angegebene Lösungsmittelsystem unter Druck verwendet.

Beispiel 1

1-[(Z)-(4-Dimethylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on



[0088] a) Ein Gemisch von Dimethylaminomethyliden-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on (0,1 mmol), 4-Dimethylaminomethylanilin (0,1 mmol) und konz. Salzsäure (0,02 ml) in Ethanol (1 ml) wurde unter Rückfluss erwärmt, bis die Reaktion vollständig war, wie über TLC-Analyse bestimmt wurde. Man ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand wurde unter Verwendung von Kieselsäuregelchromatographie gereinigt, wobei die Titelverbindung als orange-brauner Feststoff, 15 mg (42%), erhalten wurde. ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 6H), 3,17 (s, 2H), 7,31–7,51 (m, 6H), 7,74 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,74 (d, J=3,3 Hz, 1H), 8,83 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J=12 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H), 11,80 (d, J=12 Hz, 1H); APESI+MS m/z 345 (M+1)⁺.

b) Dimethylaminomethyliden-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on

Ein Gemisch von 3-H-Pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on (13 mmol) und Dimethylformamiddi-t-butylacetal (15 mmol) in DMF wurde bei Raumtemperatur für 3 Std. gerührt. Ethylacetat (25 ml) wurde zugegeben und der resultierende Feststoff wurde über Filtration gesammelt und man ließ an Luft trocknen. Die gewünschte Verbindung wurde erhalten (70%) und direkt im nächsten Schritt verwendet.

c) 3-H-Pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on

Eine Lösung von 2,3 g (12 mmol) 3-H-Pyrrolo[3,2-f]chinolin-1,2-dion und 2,0 ml (0,06 mol) Hydrazin in 50 ml DMF und 50 ml Ethanol wurde unter Rückfluss für 2 Std. gerührt. Man ließ die resultierende Suspension auf Umgebungstemperatur abkühlen und es wurde dann in einem Eisbad gekühlt und filtriert. Der Feststoff wurde mit einem kleinen Volumen an Ethanol gewaschen und man ließ an Luft trocknen, wobei 1-Hydrazono-1,3-dihydropyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on als ein orangefarbener Feststoff (1,8 g, 73%) erhalten wurde: ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 7,37 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J=8,4, 4,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,71 (dd, J=4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 9,90 (br d, J=14,7 Hz, 1H), 10,89 (br d, J=14,7 Hz, 1H), 10,95 (br s, 1H); ESI-MS m/z 213 (M+H)⁺. Eine Lösung von 1,8 g (8,5 mmol) 1-Hydrazono-1,3-dihydropyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on in 50 ml frisch hergestellter 0,5 M Natriummethoxid-Lösung wurde unter Rückfluss für 3 Std. gerührt. Die Lösung wurde mit 50 ml Wasser verdünnt, mit Essigsäure neutralisiert und an einem Rotationsverdampfer bis zur Eintrübung konzentriert. Die Lösung wurde über Nacht in einem Kühlschrank gelagert. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat wurde mit drei Portionen von jeweils 80 ml EtOAc extrahiert. Eine Lösung des Feststoffes in MeOH/EtOAc wurde mit den Extrakten kombiniert und man ließ durch ein kurzes Pad aus Kieselsäuregel laufen, wobei mit EtOAc eluiert wurde. Die Lösung wurde dann auf ein kleines Volumen an einem Rotationsverdampfer konzentriert und die resultierende Suspension wurde mit einem gleichen Volumen an Ethanol verdünnt, Ultraschall ausgesetzt und filtriert, wobei 3-H-Pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on als ein hellgrüner Feststoff (0,52 g, 33%) erhalten wurde ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 3,80 (s, 2H), 7,35 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J=8,4, 4,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,70 (dd, J=4,2, 1,6 Hz, 1H), 10,57 (br s, 1H); APCI-MS m/z 183 (M-H)⁻.

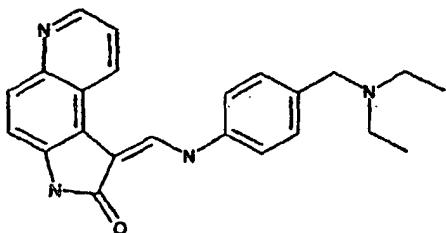
d) 3-H-Pyrrolo[3,2-f]chinolin-1,2-dion

Zu einem Kolben mit 1 l wurde Natriumsulfat (0,6 mol) und Wasser (100 ml) gegeben und das Gemisch wurde gerührt, bis die Feststoffe gelöst waren. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 6-Aminochinolin (0,033 mol) in 1 N wässriger Salzsäure (50 ml) und Ethanol (10 ml) gegeben. Das Gemisch wurde gerührt und Chloral (0,036 mol) wurde zugegeben. Zu der resultierenden Lösung wurde eine Lösung von Hydroxylamin-Hydrochlorid (0,108 mol) in Wasser (30 ml) gegeben. Dieses Gemisch wurde bis zu sanftem Rückfluss erwärmt, bis alle Feststoffe gelöst waren, und es wurde dann für weitere 15 Min. erwärmt. Der Kolben wurde von der Wärmequelle entfernt und die Lösung wurde unter Röhren auf Eis (500 g) gegossen. Der resultierende Feststoff wurde

über Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und an Luft getrocknet, wobei N-Chinolin-6-yl-2-hydroxyiminoacetamid (94%) erhalten wurde. Zu einem 3-Hals-Kolben mit 1 l wurde konzentrierte Schwefelsäure (100 ml) gegeben. Die Säure wurde gerührt und auf 100°C erwärmt. N-Chinolin-6-yl-2-hydroxyiminoacetamid (45 mmol) wurde langsam zugegeben und die resultierende Lösung wurde für 1 Std. erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig auf Eis/Wasser (750 ml) gegossen und für etwa 1 Std. gerührt. Die Feststoffe wurden über Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und an Luft getrocknet, wobei die gewünschte Verbindung (46%) erhalten wurde.

Beispiel 2

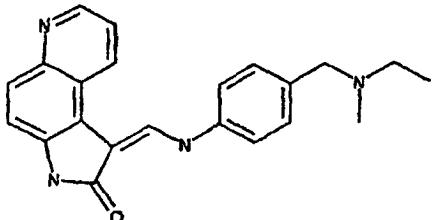
1-[(Z)-(4-Diethylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on



[0089] In einer ähnlichen Weise wie für Beispiel 1(a) beschrieben wurde aus 4-Diethylaminomethylanilin die Titelverbindung als ein orange-gelber Feststoff, 8,6 mg (22%), erhalten. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,93–0,96 (m, 6H), 3,12–3,14 (m, 4H), 4,04–4,08 (m, 2H), 7,29–7,46 (m, 6H), 7,69 (d, J =8,6 Hz, 1H), 8,70 (d, J =2,9 Hz, 1H), 8,79 (d, J =7,9 Hz, 1H), 8,82 (d, J =12 Hz, 1H), 10,92 (s, 1H), 11,76 (d, J =12 Hz, 1H); APESI+MS m/z 373 ($\text{M}+1$) $^+$.

Beispiel 3

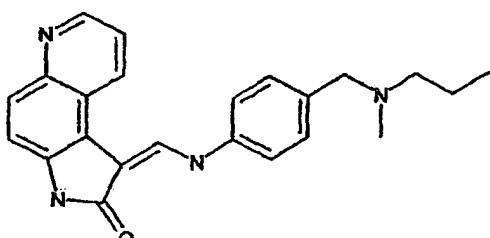
1-[(Z)-(4-(N-Methyl)ethylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on



[0090] In einer ähnlichen Weise wie für Beispiel 1(a) beschrieben wurde aus 4-[N-(Methyl)ethylaminomethyl]anilin die Titelverbindung als ein gelber Feststoff, 13 mg (35%), erhalten. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,04 (t, 3H), 1,48 (m, 2H), 2,13 (bs, 3H), 2,40 (bs, 2H), 3,46 (bs, 2H), 7,33–7,51 (m, 6H), 7,74 (d, J =8,8 Hz, 1H), 8,74 (s, J =3,3 Hz, 1H), 8,82 (d, J =5,8 Hz, 1H), 8,85 (d, J =12 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H), 11,81 (d, J =12 Hz, 1H); APESI+MS m/z 359 ($\text{M}+1$) $^+$.

Beispiel 4

1-[(Z)-(4-(N-Methyl)propylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on

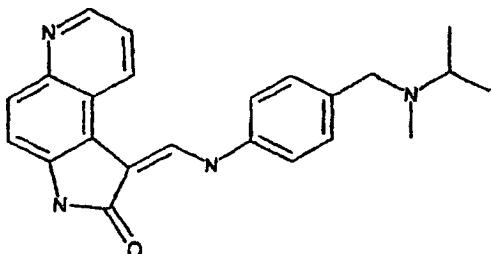


[0091] In einer ähnlichen Weise wie für Beispiel 1(a) beschrieben wurde aus 4-[N-(Methyl)propylaminomethyl]anilin die Titelverbindung als ein gelb-brauner Feststoff, 7,2 mg (19%), erhalten. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,86 (t, 3H), 1,48 (m, 2H), 2,13 (bs, 3H), 2,29 (bs, 2H), 3,45 (bs, 2H), 7,35–7,51 (m, 6H), 7,74 (d, J =8,7 Hz,

1H), 8,74 (s, 1H), 8,83 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,86 (d, J=9,6 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H), 11,81 (d, J=12 Hz, 1H); APESI+MS m/z 373 (M+1)⁺.

Beispiel 5

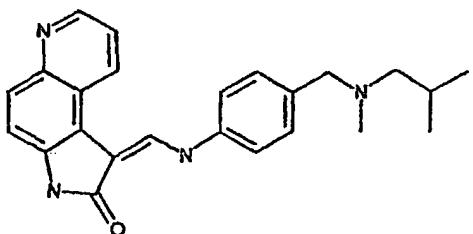
1-[(Z)-(4-(N-Methyl)-2-propylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on



[0092] In einer ähnlichen Weise wie für Beispiel 1(a) beschrieben wurde aus 4-[N-(Methyl)isopropylaminomethyl]anilin die Titelverbindung als ein gelber Feststoff, 16 mg (41%), erhalten. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,02 (d, J=5,2 Hz, 6H), 2,07 (bs, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,48 (bs, 2H), 7,36–7,49 (m, 6H), 7,74 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,74 (d, J=3,4 Hz, 1H), 8,82 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J=9,4 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H), 11,81 (d, J=12 Hz, 1H); APESI+MS m/z 373 (M+1)⁺.

Beispiel 6

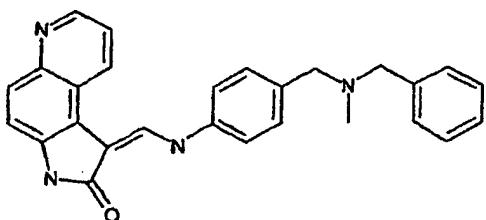
1-[(Z)-(4-(N-Methyl)-2-methylpropylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on



[0093] In einer ähnlichen Weise wie für Beispiel 1(a) beschrieben wurde aus 4-[N-(Methyl)-2-methylpropylaminomethyl]anilin die Titelverbindung als ein gelb-brauner Feststoff, 11 mg (27%), erhalten. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,87 (d, J=6,5 Hz, 6H), 1,81 (m, 1H), 2,07 (d, J=7,1 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 7,32–7,50 (m, 6H), 7,74 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,74 (d, J=3,1 Hz, 1H), 8,82 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,85 (d, J=12 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H), 11,81 (d, J=12 Hz, 1H); APESI+MS m/z 387 (M+1)⁺.

Beispiel 7

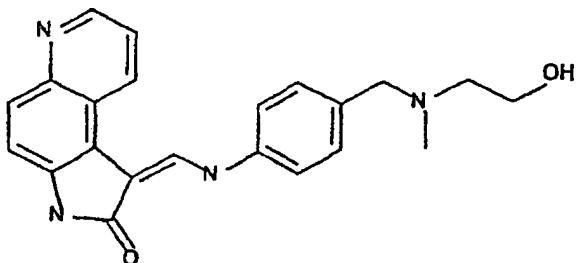
1-[(Z)-(4-(N-Methyl)benzylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on



[0094] In einer ähnlichen Weise wie für Beispiel 1(a) beschrieben wurde aus 4-[N-(Methyl)benzylaminomethyl]anilin die Titelverbindung als ein gelber Feststoff, 18 mg (41%), erhalten. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,10 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 7,27–7,52 (m, 11H), 7,74 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,74 (s, J=4,0 Hz, 1H), 8,83 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J=12 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H), 11,80 (d, J=12 Hz, 1H); APESI+MS m/z 421 (M+1)⁺.

Beispiel 8

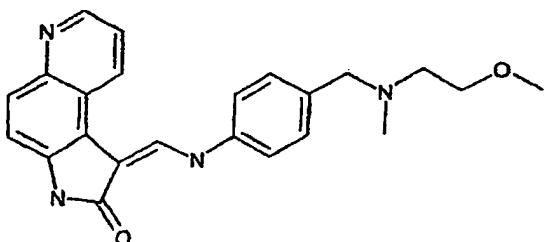
1-[(Z)-(4-(N-Methyl)-2-hydroxyethylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on



[0095] In einer ähnlichen Weise wie für Beispiel 1(a) beschrieben wurde aus 4-[N-(Methyl)-2-hydroxyethylaminomethyl]anilin die Titelverbindung als ein gelber Feststoff, 10 mg (26%), erhalten. ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3H), 2,44 (t, 2H), 3,49 (m, 2H), 4,40 (t, 1H), 7,33–7,50 (m, 6H), 7,74 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,83 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,86 (d, J=9,6 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H), 11,81 (d, J=12 Hz, 1H); APESI+MS m/z 375 (M+1)⁺.

Beispiel 9

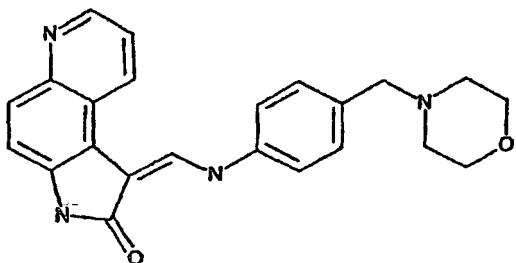
1-[(Z)-(4-(N-Methyl)-2-methoxyethylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on



[0096] In einer ähnlichen Weise wie für Beispiel 1(a) beschrieben wurde aus 4-[N-(Methyl)-2-methoxyethylaminomethyl]anilin die Titelverbindung als ein gelber Feststoff, 18 mg (41%), erhalten. ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 2,18 (bs, 3H), 2,54 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 3,50 (s, 2H), 7,32–7,51 (m, 6H), 7,74 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,73 (s, J=3,2 Hz, 1H), 8,82 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,85 (d, J=12 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H), 11,81 (d, J=12 Hz, 1H); APESI+MS m/z 389 (M+1)⁺.

Beispiel 10

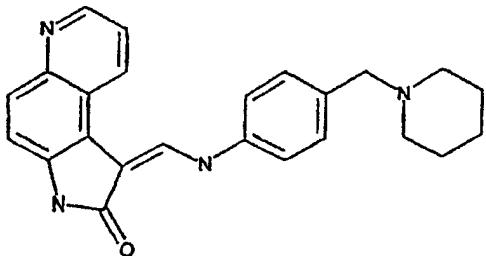
1-[(Z)-(4-(4-Morpholiny)methylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on



[0097] In einer ähnlichen Weise wie für Beispiel 1(a) beschrieben wurde aus 4-(4-Morpholiny)methylanilin die Titelverbindung als ein gelb-brauner Feststoff, 19 mg (47%), erhalten. ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 2,36 (bs, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,58 (bs, 4H), 7,33–7,51 (m, 6H), 7,74 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,74 (d, J=3,0 Hz, 1H), 8,82 (d, J=4,3 Hz, 1H), 8,85 (d, J=12 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H), 11,80 (d, J=12 Hz, 1H); APESI+MS m/z 387 (M+1)⁺.

Beispiel 11

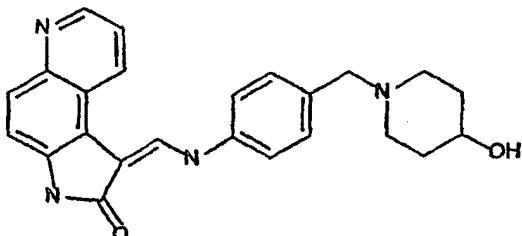
1-[(Z)-(4-(1-Piperidinyl)methylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on



[0098] In einer ähnlichen Weise wie für Beispiel 1(a) beschrieben wurde aus 4-(1-Piperidinyl)methylanilin die Titelverbindung als ein khakifarberner Feststoff, 24 mg (60%), erhalten. ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 1,40 (bs, 2H), 1,51 (bs, 4H), 2,33 (bs, 4H), 3,42 (bs, 2H), 7,32–7,49 (m, 6H), 7,74 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,73 (d, J=3,2 Hz, 1H), 8,82 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,86 (d, J=8,5 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H), 11,80 (d, J=12 Hz, 1H); APESI+MS m/z 385 (M+1)⁺.

Beispiel 12

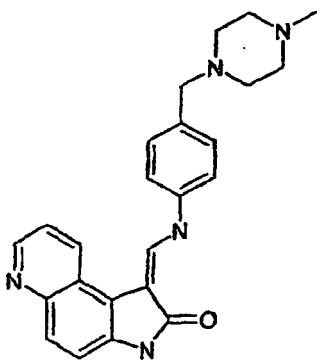
1-[(Z)-(4-(4-Hydroxy-1-piperidinyl)methylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on



[0099] In einer ähnlichen Weise wie für Beispiel 1(a) beschrieben wurde aus 4-(4-Hydroxy-1-piperidinyl)methylanilin die Titelverbindung als ein gelb-orangefarbener Feststoff, 2,6 mg (6%), erhalten. ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 1,40 (bs, 2H), 1,69 (bs, 2H), 2,02 (bs, 2H), 2,65 (bs, 2H), 3,43 (bs, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,53 (bs, 1H), 7,34–7,49 (m, 6H), 7,74 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,82 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,85 (d, J=12 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H), 11,80 (d, J=12 Hz, 1H); APESI+MS m/z 401 (M+1)⁺.

Beispiel 13

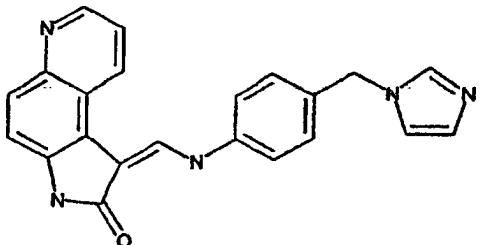
1-[(Z)-(4-(4-Methyl-1-piperazinyl)methylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on



[0100] In einer ähnlichen Weise wie für Beispiel 1(a) beschrieben wurde aus 4-(4-Methyl-1-piperazinyl)methylanilin die Titelverbindung als ein dunkel-kastanienbrauner Feststoff, 77 mg (78%), Bishydrochloridsalz, erhalten. ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 2,79 (s, 4H), 3,3–3,5 (bs, 4H), 4,18 (bs, 2H), 7,6–7,7 (m, 3H), 7,70 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, J=4,8 Hz, 8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,63 (bs, 1H), 8,98 (d, J=3,4 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,40 (d, 6,5 Hz, 1H), 9,75 (bs, 2H), 11,34 (s, 1H), 11,96 (d, J=12 Hz, 1H); APESI+MS m/z 400 (M+1)⁺.

Beispiel 14

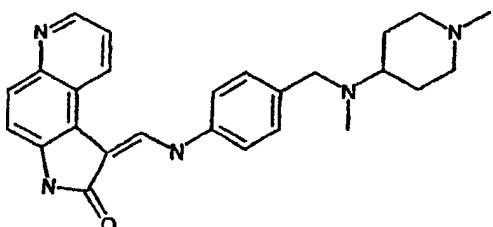
1-[(Z)-(4-(1-Imidazoyl)methylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on



[0101] In einer ähnlichen Weise wie für Beispiel 1(a) beschrieben wurde aus 4-(1-Imidazoyl)methylanilin die Titelverbindung als ein rostfarbener Feststoff, 28 mg (73%), erhalten. ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 5,18 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,32–7,54 (m, 6H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (d, J=4,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J=3,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,84 (d, J=4,5 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H), 11,80 (d, J=12 Hz, 1H); APESI+MS m/z 368 (M+1)⁺.

Beispiel 15

1-[(Z)-(4-(N-Methyl)-(1-methyl-4-piperidinyl)aminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on



[0102] In einer ähnlichen Weise wie für Beispiel 1(a) beschrieben wurde aus 4-(N-Methyl)-(1-methyl-4-piperidinyl)aminomethylanilin die Titelverbindung als ein rostfarbener Feststoff, 7,7 mg (17%), erhalten. ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 1,55–1,85 (m, 4H), 2,11 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 4,40 (t, 1H), 7,32–7,49 (m, 6H), 7,74 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,84–8,87 (m, 2H), 10,95 (s, 1H), 11,81 (d, J=12 Hz, 1H); APESI+MS m/z 428 (M+1)⁺.

BIOLOGISCHE DATEN

[0103] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung haben wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Unterschiedliche Verbindungen dieser Klasse sind besonders bei der Inhibierung von CDK2- und/oder CDK4-Enzymen bei Konzentrationen, welche im Bereich von 0,0001 bis 1 μM liegen, wirksam und zeigen zusätzlich eine Spezifität relativ zu anderen Kinasen. Repräsentative Daten werden nachstehend in Tabelle 1 gezeigt. Substrat-Phosphorylierungstests wurden wie folgt durchgeführt:

CDK4

[0104] Cyclin D1 und cyclinabhängige Kinase 4 wurden unter Verwendung eines Baculovirus-Expressionsystems exprimiert. Die katalytische Aktivität des CDK4-Proteins wurde über Messen der Phosphorylierung von Rb-Protein getestet. Ein verkürztes Rb-Protein (Reste 773 bis 928 des nativen Retinoblastom-Proteins, gekoppelt an Glutathion S-Transferaze, um eine Reinigung zu ermöglichen) wurde als der Phosphorylakzeptor verwendet. Die Testbedingungen waren 100 mM HEPES (N-[2-Hydroxyethyl]piperazin-N'-[2-ethansulfonsäure]), pH-Wert 7,5, 0,5 μM GST-Rb-Protein, 1 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ [³³P]-ATP (1 nM bis 20 μM), 5 bis 20 mM MgCl₂, 2,5 mM EDTA, 1 mM Dithiothreitol, 0,2 mg/ml Serumalbumin des Rindes, 2% (v/v) Dimethylsulfoxid (DMSO), CDK4-Enzym (5 bis 50 nM) in einem Endvolumen von 50 μl . Die Reaktionen wurden für Zeiträume von 10 bis 60 Min. bei 30°C inkubiert und durch die Zugabe von 50 μl Abschreckmittel (1 mM ATP/100 mM EDTA, pH-Wert 7,0) abgebrochen. Der Nachweis der Proteinfosphorylierung wurde über Szintillationszählung, folgend dem Sammeln des Proteins in mit Glutathion beschichteten Platten mit 96 Vertiefungen oder dem Zurückhalten des Proteins auf Phosphocellulosefiltern, erreicht. Es wurde angenommen, dass die über diese Methoden nachgewiesenen Zählereignisse minus den angemessen Hintergrund proportional zu den Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten der Phosphorylierung sind.

digkeiten sind. Die IC_{50} -Werte wurden über Messen der Enzymaktivität in Gegenwart von unterschiedlichen Inhibitorkonzentrationen (0,1 nM bis 50 μ M) bestimmt. Die IC_{50} -Werte wurden über einen Fit nach der Methode der kleinsten Quadrate an der Gleichung $CPM = V_{max} * (1 - ([I]/(K+[I]))) + nsb$ bestimmt oder die pIC_{50} -Werte wurden über einen Fit an der Gleichung $CPM = nsb + (V_{max} - nsb) / (1 + (x/10^x \cdot pIC_{50}))$ bestimmt, wobei nsb die Hintergrundzählereignisse sind.

CDK2

[0105] Cyclinabhängige Proteinkinase 2-Tests verwendeten das Peptid Biotinaminohexyl-ARRPMSPK-KA-NH₂ als Phosphorylgruppenakzeptor. CDK2 wurde unter Verwendung eines Baculovirus-Expressionssystems exprimiert und wurde teilweise gereinigt, damit sie 20 bis 80% Gesamtprotein umfasste, mit keinen nachweisbaren vorhandenen Konkurrenzreaktionen. Typischerweise wurden Tests über Inkubieren von Enzym (0,2 bis 10 nM) mit und ohne Inhibitor, Peptidsubstrat (1 bis 10 nM), [g -³²P]ATP (1 bis 20 nM) und 10 bis 20 mM Mg²⁺ für Zeiträume von im Allgemeinen im Bereich von 10 bis 120 Minuten durchgeführt. Die Reaktionen wurden mit 0,2 bis 2 Volumenteilen von entweder 20%iger Essigsäure oder 50 bis 100 mM EDTA, gepuffert auf pH-Wert 7, (Substratverbrauch < 20%) abgebrochen. Der im Enzymtest verwendete Puffer war 100 mM HEPES, pH-Wert 7,5, welcher 0,1 mg/ml BSA und 5% DMSO enthielt. Die Inhibitoren wurden in 100% DMSO vor der Zugabe in den Test verdünnt. Der Nachweis der Peptidphosphorylierung wurde über Szintillationszählung, folgend entweder dem Sammeln des Peptids auf Phosphocellulosefiltern (für Reaktionen, welche mit Essigsäure abgestoppt wurden), dem Sammeln des Peptids in Vertiefungen von mit Streptavidin (Pierce) beschichteten Platten mit 96 Vertiefungen (die Reaktionen wurden mit EDTA abgestoppt) oder der Zugabe von mit Avi-din beschichteten imprägnierten Scintillant-Kügelchen (Scintillation Proximity Assays von Amersham, die Reaktionen wurden mit EDTA abgestoppt), erreicht. Es wurde angenommen, dass die über jedeweile dieser Methoden nachgewiesenen Zählereignisse minus dem angemessen Hintergrund (Tests mit zusätzlich 40 mM EDTA oder ohne Peptidsubstrat) proportional zu den Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten sind und die IC_{50} -Werte wurden über einen Fit nach der Methode der kleinsten Quadrate an der Gleichung $CPM = V_{max} * (1 - ([I]/(K+[I]))) + nsb$ bestimmt oder die $-pIC_{50}$ -Werte wurden über einen Fit an der Gleichung $CPM = nsb + (V_{max} - nsb) / (1 + (x/10^x \cdot pIC_{50}))$ bestimmt, wobei nsb die Hintergrundzählereignisse sind. Die Filter wurden viermal mit 75 mM Phosphorsäure gewaschen. Die Radioaktivität wurde über Flüssigkeitsszintillationszählung bestimmt.

Auf Zellen basierender Antiproliferationstest

[0106] Die antiproliferative Aktivität der Verbindungen wurde über Messen der Geschwindigkeit der DNA-Synthese über Einbringung von Bromdeoxyuridin (BrdU) in zelluläre DNA bestimmt. Die Menge von BrdU in zellulärer DNA wurde unter Verwendung eines anti-BrdU-Antikörpers in einem ELISA-Format, um einen schnellen Durchsatz zu ermöglichen, nachgewiesen. In der Log-Phase wachsende Tumorzellen des Menschen, welche entweder funktionelles Rb- (U2OS, MDA-MB-231) oder kein funktionelles Rb-Protein (SaOs-2, MDA-MB-468) enthalten, wurden in Medium in Platten mit 96 Vertiefungen ausgesät (1 bis 6×10^3 Zellen/100 μ l Medium/Vertiefung) und man ließ über Nacht für ~ 30 Std. inkubieren. Die Verbindungen (Konzentrationsbereich von 0,046 bis 100 μ M) wurden in Medium (Endkonzentration an DMSO (v/v) 0,8%) verdünnt, zu Vertiefungen, welche Zellen enthielten, gegeben, und für 18 Std. bei 37°C inkubiert. BrdU (100 μ M) wurde zugegeben und für 4 Std. inkubiert. Die Zellen wurden mit PBS gewaschen und die DNA wurde über Zugabe von Fixierungs/Denaturierungs-Lösung denaturiert. Anti-BrdU-Antikörper konjugiert an Meerrettichperoxidase in 1% BSA wurde für 2 Std. bei Raumtemperatur zugegeben. Die Zellen wurden gewaschen, das Chemolumineszenzreagenz wurde zugegeben und die Platten wurden im Luminometer ausgelesen. Typische IC_{50} -Werte für die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, wenn sie im Antiproliferationstest getestet wurden, lagen im Bereich von 0,05 bis 10 μ M.

Tabelle 1

Beispiel Nr.	CDK4-Inhibierung	CDK2-Inhibierung	Antiproliferative Aktivität
1	+++	++	++
6	+++	++	+++
10	+++	+++	++

Skala

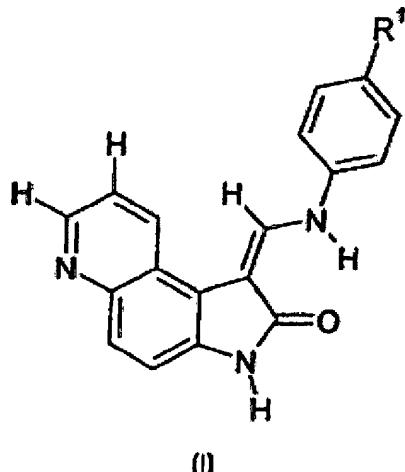
+++ = < 0,1 µM

++ = < 1,0 µM

+ = < 10 µM

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



oder ein Salz oder pharmazeutisch verträglicher Ester oder pharmazeutisch verträgliches Amid davon:
wobei:

R¹ ein Rest (CR⁴R⁵)_nNR²R³ ist;

n gleich 1 oder 2 ist;

R² und R³ unabhängig ein Wasserstoffatom, ein C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₁₋₆-Alkoxy-, C₁₋₆-alkyl-, Cycloalkyl-, Heterocyclyl-, Benzyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Heteroaryl-, Heteroaryl-C₁₋₆-alkylrest sind, oderR² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring oder einen 5- bis 7-gliedrigen Heteroarylring bilden, wobei beide Ringe gegebenenfalls 1 oder 2 zusätzliche Sauerstoffatome, Schwefelatome, S(O)_m-Gruppen oder Stickstoffatome enthalten, wobei das zusätzliche Stickstoffatom gegebenenfalls mit einem C₁₋₆-Alkyl- oder Arylrest substituiert ist;

m gleich 0, 1 oder 2 ist;

R⁴ und R⁵ unabhängig ein Wasserstoffatom oder ein C₁₋₆-Alkylrest sind; und wobei jeder der C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl-, Cycloalkyl-, Heterocyclyl-, Benzyl-, Phenyl-, Naphthyl- und Heteroaryl-C₁₋₆-alkylreste gegebenenfalls mit bis zu drei Substituenten, ausgewählt aus einem Halogenatom, einer Hydroxylgruppe, CF₃ und N(CH₃)₂, substituiert sein kann.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder ein Salz oder Solvat davon.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei R² eine Methylgruppe ist; R³ eine Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, Hydroxyethyl-, Methoxyethyl-, Benzyl- oder Methylpiperidinylgruppe ist; und R⁴ und R⁵ jeweils ein Wasserstoffatom sind.

4. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Stickstoffatom oder ein C₁₋₆-alkylsubstituiertes Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder eine S(O)_m-Gruppe enthält, und R⁴ und R⁵ unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe sind.

5. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Piperazinring bilden, wobei das zusätzliche Stickstoffatom mit einer Methylgruppe substituiert ist, und R⁴ und R⁵ ein Wasserstoffatom sind.

6. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Heteroarylring bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Stickstoffatom oder ein C₁₋₆-alkylsubstituiertes Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder eine S(O)_m-Gruppe enthält, und R⁴ und R⁵ unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe sind.

7. Verbindung gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus:

1-[(Z)-(4-Dimethylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
1-[(Z)-(4-Diethylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
1-[(Z)-(4-(N-Methyl)ethylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
1-[(Z)-(4-(N-Methyl)propylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
1-[(Z)-(4-(N-Methyl)-2-propylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
1-[(Z)-(4-(N-Methyl)-2-methylpropylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
1-[(Z)-(4-(N-Methyl)benzylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
1-[(Z)-(4-(N-Methyl)-2-hydroxyethylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
1-[(Z)-(4-(N-Methyl)-2-methoxyethylaminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
1-[(Z)-(4-(4-Morpholinyl)methylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
1-[(Z)-(4-(1-Piperidinyl)methylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
1-[(Z)-(4-(4-Hydroxy-1-piperidinyl)methylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
1-[(Z)-(4-(4-Methyl-1-piperazinyl)methylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
1-[(Z)-(4-(1-Imidazoyl)methylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on;
1-[(Z)-(4-(N-Methyl)-(1-methyl-4-piperidinyl)aminomethylanilino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2-on; und
Salzen, Solvaten oder pharmazeutisch verträglichen Estern oder Amiden davon.

8. Arzneimittel, umfassend: eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Träger, Verdünnungsmittel und Exzipienten.

9. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Verwendung in der Therapie.

10. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung eines durch unangebrachte CDK4-Aktivität vermittelten Leidens.

11. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung eines durch unangebrachte cyclinabhängige Kinaseaktivität vermittelten Leidens.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen