



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 102 37 423 A1 2004.02.19

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 102 37 423.6

(51) Int Cl.⁷: A61K 31/454

(22) Anmeldetag: 16.08.2002

A61K 31/4045

(43) Offenlegungstag: 19.02.2004

(71) Anmelder:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,
55218 Ingelheim, DE

(72) Erfinder:

Roth, Gerald Jürgen, Dr., 88400 Biberach, DE;
Heckel, Armin, Dr., 88400 Biberach, DE; Walter,
Rainer, Dr., 88400 Biberach, DE; Hilberg, Frank,
Dr., Wien, AT; Hauptmann, Rudolf, Dr.,
Ebreichsdorf, AT; Ernst, Steffen, Dr., Mölnlycke,
SE; Stefanic, Martin, Dr., 88447 Warthausen, DE;
Colbatzky, Florian, Dr., 88400 Biberach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: Verwendung von LCK-Inhibitoren für die Behandlung von immunologischen Erkrankungen

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von immunologischen Erkrankungen oder pathologischen Zuständen, die eine immunologische Komponente beinhalten, unter Verwendung bestimmter Lck-Inhibitoren, die bereits als Kinase-Inhibitoren für die Therapie in der Onkologie bekannt sind, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneistoffen, die ausgewählt sind unter NSAIDs, Steroiden, DMARDs, Immunsuppressiva, die biologische Reaktion modifizierenden Mitteln und Antiinfektiva, pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Lck-Inhibitoren zusammen mit den anderen Arzneistoffen umfassen, und die Verwendung der Lck-Inhibitoren für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung von immunologischen Erkrankungen oder pathologischen Zuständen, die eine immunologische Komponente beinhalten.

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von immunologischen Erkrankungen oder pathologischen Zuständen, die eine immunologische Komponente beinhalten, unter Verwendung einer Verbindung, die aus den Verbindungen (A) bis (AL) gemäß nachstehender Liste, die bereits als Kinase-Inhibitoren für die Therapie in der Onkologie bekannt sind, ausgewählt ist, sowie die Verwendung dieser Verbindungen für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung der immunologischen Erkrankungen oder pathologischen Zustände.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die Verbindungen (A) bis (AL) gemäß nachstehender Liste, ihre Herstellung sowie die pharmakologische Aktivität dieser Verbindungen auf der Basis der Inhibition von Kinasen, z.B. VEGFR-2, geeignet für die Therapie in der Onkologie, werden in WO 02/36564, WO 99/52869, WO 00/18734, WO 00/3297, WO 01/27080, WO 01/27081 und WO 01/32651 offenbart. Die zitierten Dokumente werden durch Inbezugnahme zum Gegenstand der vorliegenden Anmeldung im Hinblick auf jegliche offensichtlichen Aspekte gemacht, die diese spezifischen Verbindungen betreffen.

[0003] Lck, eine weitere Tyrosin-Kinase, die zur src-Familien der Tyrosin-Kinasen gehört, die in den vorstehend zitierten Druckschriften nicht erwähnt ist, ist funktionell erforderlich für die T-Zell-Aktivierung durch den T-Zell-Antigenrezeptor (TCR) (vgl. A.E. Nel: T-cell activation through antigen receptor. Part 1: Signaling components, signaling pathways, and signal integration at the T-cell antigen receptor synapse. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 109, 5, 758-770, 2002) und möglicherweise für das Überleben von T-Zellen (Seddon, B.; Legname, G.; Tomlinson, P.; Zamoyska, R.: Long-term survival but impaired homeostatic proliferation of naive T-cells in the absence of p56(lck). *Science* 290: 127-131, 2000). Daher weist ein Lck-Inhibitor ein großes mögliches therapeutisches Potential bei der Behandlung von T-Zell-vermittelten Erkrankungen, z.B. bei der Behandlung von immunologischen Erkrankungen, auf. Von bestimmten Autoimmunerkrankungen, wie entzündlichen Erkrankungen (z.B. entzündliche Darmerkrankung, rheumatoide Arthritis, Glomerulonephritis und Lungenfibrose, Psoriasis, Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, Arteriosklerose, Restenose, allergisches Asthma, Multiple Sklerose und Diabetes Typ 1), wird angenommen, dass sie mit einer inadäquaten T-Zellaktivierung assoziiert sind (J.H. Hanke et al., *Inflamm. Res.*, 1995, 357). Darüber hinaus können die akute Abstoßung transplantiertener Organe sowie die Graftversus-Host-Disease (GvHD) nach allogener Knochenmark- und Stammzell-Transplantation ebenfalls als Konsequenzen einer inadäquaten T-Zell-Aktivierung interpretiert werden. Lck-Inhibitoren bieten einen Ansatz für die Behandlung der vorstehend genannten Indikationen. Mittel dieser Art bieten möglicherweise eine Therapie für Transplantat-Abstoßung und Autoimmunerkrankungen, während sie toxische Eigenschaften, die mit den üblicherweise verwendeten, weniger selektiven Immunsuppressiva verbunden sind, vermeiden. Das hauptsächliche Mittel für die Prävention oder Behandlung einer Transplantatabstoßung ist Cyclosporin A, das, obwohl wirksam, oftmals mit Nebenwirkungen, wie Nierenschädigung und Bluthochdruck, in Verbindung gebracht wird, was zu einem Nierenversagen bei einer erheblichen Anzahl von Patienten führt. Es ist gegenwärtige Praxis, rheumatoide Arthritis zunächst mit Mitteln zur Erleichterung der Symptome, wie NSAIDs, zu behandeln, die keine Wirkung auf das Fortschreiten der Erkrankung haben und oftmals mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden sind. Ein die Krankheit modifizierendes Mittel auf rationaler Basis ohne derartige schädliche Nebenwirkungen würde daher erhebliche Vorteile bei der Prävention oder Behandlung der Transplantatabstoßung oder von Autoimmunzuständen, wie rheumatoider Arthritis, bieten.

[0004] Es gibt erhebliche Belege dafür, dass VEGF eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese bei rheumatoider Arthritis spielt, insbesondere bei der Bildung des Pannus (Paleolog EM, Arthritis Res. 2002; 4 Suppl. 3:S81-90, Pavonen et al., J. Rheumatol. 2002 Jan.; 29(1):39-45, Afuwape AO et al., Histol. Histopathol. 2002; 17(3):961-72). Es wird daher angenommen, dass die kombinierte Hemmung von VEGFR-Tyrosin-Kinasen und Lck möglicherweise einen grossen Vorteil für Patienten mit dieser Erkrankung bietet. Die gleichen Überlegungen können auf Psoriasis und entzündliche Darmerkrankung angewandt werden (Folkman J., Nat. Med. 1995 Jan.; 1(1):27-31. Review; Griga T. et al. Hepatogastroenterology 2002 Jan.-Feb.; 49(43): 116-23, Creamer D. et al., Arch. Dermatol. 2002 Jun.; 138(6):791-6).

KURZE ZUSAMMENFASSENDE DARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0005] Im Hinblick auf die vorstehend zitierten Arbeiten besteht ein klarer Bedarf an Verbindungen, die als Lck-Inhibitoren aktiv sind, um T-Zell-vermittelte Erkrankungen zu behandeln, z.B. bei der Behandlung von immunologischen Erkrankungen oder pathologischen Zuständen, die eine immunologische Komponente beinhalten.

[0006] Es ist daher eine Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren zur Behandlung von immunologischen Erkrankungen oder pathologischen Zuständen, die eine immunologische Komponente beinhalten, bereitzustellen, wobei das Verfahren die Verabreichung einer wirksamen Menge einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Verbindung umfasst, die unter den Verbindungen (A) bis (AL) ausgewählt ist, die bereits als Mittel für die Therapie in der Onkologie bekannt sind, an einen Patienten, der einer derartigen Behandlung bedarf, umfasst.

[0007] Eine zweite Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung, die unter den Verbindungen (A) bis (AL) ausgewählt ist, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Arzneistoffen, die unter nicht steroidalen entzündungshemmenden Arzneistoffen (NSAIDs), Steroiden, krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneistoffen (DMARDs), Immunsuppressiva, die biologische Reaktion modifizierenden Mitteln und Antiinfektiva ausgewählt sind, umfasst, für die Verwendung bei der Behandlung von immunologischen Erkrankungen oder pathologischen Zuständen, die eine immunologische Komponente beinhalten.

[0008] Eine dritte Aufgabe der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung, die unter den Verbindungen (A) bis (AL) ausgewählt ist, für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung von immunologischen Erkrankungen oder pathologischen Zuständen, die eine immunologische Komponente beinhalten.

AUSFÜHRLICHE DARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0009] Es ist nun überraschenderweise festgestellt worden, dass die Verbindungen:

- (A) (Z)-3-(1-(4-Piperidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(methylsulfonylamino)-2-indolinon;
- (B) (Z)-3-(1-(4-Piperidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(ethylsulfonylamino)-2-indolinon;
- (C) (Z)-3-(1-(4-Dimethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(ethylsulfonylamino)-2-indolinon;
- (D) (Z)-3-(1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(phenylsulfonylamino)-2-indolinon;
- (E) (Z)-3-(1-(4-Piperidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(4-aminophenylsulfonylamino)-2-indolinon;
- (F) (Z)-3-(1-(4-Pyrrolidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(ethylsulfonylamino)-2-indolinon;
- (G) (Z)-3-(1-(4-(3-Aminopropyl-piperidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenylmethylen)-5-(ethylsulfonylamino)-2-indolinon;
- (H)
- (Z)-3-(1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(phenylsulfonylamino)-2-indolinon;
- (I)
- (Z)-3-(1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenylsulfonyl-amino)-2-indolinon;
- (J)
- (Z)-3-(1-(4-(N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenylsulfonyl-amino)-2-indolinon;
- (K) (Z)-3-(1-(2-Benzimidazolyl-amino)-1-phenyl-methylen)-5-amido-2-indolinon;
- (L) (Z)-3-(1-(4-N-Methyl-propionylamino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-amido-2-indolinon;
- (M) (Z)-3-(1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon;
- (N) (Z)-3-(1-(4-(N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-propionyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon;
- (O) (Z)-3-(1-(4-Dimethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(butylcarbamoyl)-2-indolinon;
- (P) (Z)-3-(1-(4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(naphth-1-yl-methyl-carbamoyl)-2-indolinon;
- (Q) (Z)-3-(1-(4-Diomethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-butyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon;
- (R) (Z)-3-(1-(4-Dimethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(hexylcarbamoyl)-2-indolinon;
- (S) (Z)-3-(1-(4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon;
- (T)
- (Z)-3-(1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon;
- (U) (Z)-3-(1-(4-Butylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon;
- (V) (Z)-3-(1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon;
- (W) (Z)-3-(4-Diethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon;

(X) (Z)-3-(1-(4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon;

(Y) (Z)-3-(1-(4-(Diethanolaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(butylcarbamoyl)-2-indolinon;

(Z) (Z)-3-(1-(4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon;

(AA)

(Z)-3-(1-(4-(N-Acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenylmethylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon;

(AB) (Z)-3-(1-(4-(Butylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon;

(AC) (Z)-3-(1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon;

(AD) (Z)-3-(1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-butyl-N-methyl-aminosulfonyl)-2-indolinon;

(AE) (Z)-3-(1-(4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon;

(AF) (Z)-3-(1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon;

(AG) (Z)-3-(1-(4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon;

(AH) (Z)-3-(1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon;

(AI) (Z)-3-(1-(4-(N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon;

(AJ) (Z)-3-(1-(4-(Methylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon;

(AK)

(Z)-3-(1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon; und

(AL) (4-(4-Brom-2-fluoranilino)-6-methoxy-7-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)-chinazolin

sowie die Tautomeren, die Stereoisomeren und die physiologisch annehmbaren Salze davon wirksame Inhibitoren von Lck sind und daher besonders geeignet und wirksam für die Behandlung von immunologischen Erkrankungen oder pathologischen Zuständen, die eine immunologische Komponente beinhalten, sind.

[0010] Die Verbindungen (A) bis (J) werden in WO 02/36564 beschrieben; die Verbindungen (K) bis (L) werden in WO 99/52869 beschrieben; die Verbindungen (M) bis (N) werden in WO 00/18734 beschrieben; die Verbindungen (O) bis (AB) werden in WO 00/73297 beschrieben; die Verbindungen (AC) bis (AD) werden in WO 01/27080 beschrieben; die Verbindungen (AE) bis (AK) werden in WO 01/27081 beschrieben; die Verbindung (AL) wird in WO 01/32651 beschrieben.

[0011] Gemäß einem ersten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von immunologischen Erkrankungen oder pathologischen Zuständen, die eine immunologische Komponente beinhalten, bereit, wobei das Verfahren die Verabreichung einer wirksamen Menge einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Verbindung umfasst, die unter den Verbindungen (A) bis (AL), den Tautomeren, den Stereoisomeren und den physiologisch annehmbaren Salzen davon ausgewählt ist, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Arzneistoffen, die unter NSAIDs, Steroiden, DMARDs, Immunsuppressiva, die biologische Reaktion modifizierenden Mitteln und Antiinfektiva ausgewählt sind, an einen Patienten, der einer derartigen Behandlung bedarf, umfasst.

[0012] Der Ausdruck "Patient" soll den Menschen und den nicht-menschlichen Säugerpatienten umfassen.

[0013] Die Indikation "immunologische Erkrankung oder pathologischer Zustand, der eine immunologische Komponente beinhaltet" soll in nicht beschränkender Weise so verstanden werden, dass sie umfasst: Autoimmunerkrankungen, z.B. entzündliche Erkrankungen mit einer Immunkomponente, wie entzündliche Erkrankungen, ausgewählt unter entzündlicher Darmerkrankung (z.B. Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn), rheumatoider Arthritis, Glomerulonephritis und Lungenfibrose, ferner Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, Arteriosklerose, Restenose, Asthma, Multiple Sklerose und Diabetes Typ 1, und Indikationen, die einer Immunsuppressionstherapie bedürfen, z.B. Prävention oder Therapie von Gewebe- oder Organtransplantat-Abstoßung, z.B. akute oder chronische Graft-versus-Host-Disease, Allotransplantat- oder Xenotransplantat-Abstoßung und dgl. Bei dem transplantierten Organ kann es sich um Niere, Herz, Leber, Lunge, Knochenmark, periphere Blutstammzellen, Pankreas oder deren Inselzellen, Cornea, Dünndarm, Haut oder Herzklappe handeln.

[0014] Bevorzugte Indikationen, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren behandelt werden können, sind rheumatoide Arthritis,

entzündliche Darmerkrankung, wie Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn,

Psoriasis, Psoriasis-Arthritis,

Prävention oder Therapie der Gewebe- oder Organtransplantat-Abstoßung, akute oder chronische Graft-versus-Host-Disease, Allotransplantat- oder Xenotransplantat-Abstoßung,

allergisches Asthma, Multiple Sklerose und Diabetes Typ 1.

[0015] Eine weitere Untergruppe von Indikationen, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren behandelt werden kann und besonderer Erwähnung bedarf, umfasst Morbus Crohn, Lungenfibrose, Psoriasis-Arthritis, Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, Graft-versus-Host-Disease (akut und chronisch), Asthma, Multiple Sklerose und Diabetes Typ 1.

[0016] Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens umfasst die Verabreichung einer Verbindung, die ausgewählt ist unter den Verbindungen

(A), (B), (C), (D), (F), (G), (P), (T), (V), (X), (Z), (AA), (AE), (AI), (AK) und (AL),

den Tautomeren, den Stereoisomeren und den physiologisch annehmbaren Salzen davon, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneistoffen, ausgewählt unter NSAIDs, Steroiden, DMARDs, Immunsuppressiva, die biologische Reaktion modifizierenden Mitteln und Antiinfektiva.

[0017] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens umfasst die Verabreichung einer Verbindung, die ausgewählt ist unter den nachstehenden kombinierten Inhibitoren von VEGFR-2 und Lck

(M), (N), (O), (S), (T), (U), (V), (w), (X), (Y), (Z), (AA), (AB), (AE), (AF), (AG), (AH), (AI), (AJ), (AK) und (AL), den Tautomeren, den Stereoisomeren und den physiologisch annehmbaren Salzen davon, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneistoffen, ausgewählt unter NSAIDs, Steroiden, DMARDs, Immunsuppressiva, die biologische Reaktion modifizierenden Mitteln und Antiinfektiva. Da VEGF auch eine wichtige pathogenetische Rolle bei chronischen entzündlichen Darmerkrankungen, wie Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn, sowie bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis und Psoriasis-Arthritis spielt, sind diese kombinierten Inhibitoren von VEGFR-2 und Lck von besonderem Vorteil bei diesen am stärksten bevorzugten Indikationen.

[0018] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens umfasst die Verabreichung einer Verbindung, die ausgewählt ist unter den Verbindungen

(AK), (AI) und (AL),

den Tautomeren, den Stereoisomeren und den physiologisch annehmbaren Salzen davon; besonders bevorzugt ist die Verabreichung der Verbindung (AK).

[0019] Bei dem erfindungsgemäßen Behandlungsverfahren können die Verbindungen (A) bis (AL) oral, parenteral, rektal oder, im Hinblick auf Indikationen, die die Behandlung der Haut umfassen, wie Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, auch in topischen Formulierungen verabreicht werden. Die orale Verabreichung ist bevorzugt.

[0020] Bei der oralen, rektalen oder topischen Verabreichung können die Verbindungen gegebenenfalls in geteilten Dosen in einer täglichen Dosierung von 0,1 bis 20 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,5 bis 20 mg/kg Körpergewicht oder insbesondere 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht gegeben werden.

[0021] Parenteral können die Verbindungen in niedrigeren Dosen verabreicht werden, z.B. in einer täglichen Gesamtdosierung von 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,05 bis 2 mg/kg Körpergewicht und insbesondere 0,1 bis 1 mg/kg Körpergewicht.

[0022] Für die Verabreichung können die Verbindungen mit einem oder mehreren herkömmlichen inerten Trägern und/oder Verdünnungsmitteln, wie sie auf diesem Gebiet bekannt sind, z.B. mit Maisstärke, Lactose, Glucose, mikrokristalliner Cellulose, Magnesiumstearat, Polvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglycol, Propylenglycol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fettigen Substanzen, wie Hartfett oder geeigneten Mischungen davon, in herkömmlichen galenischen Zubereitungen, wie normalen oder beschichteten Tabletten, Pastillen, Hart- oder Weichkapseln, dispergierbaren Pulvern oder Körnern, Sirupen oder Elixieren, injizierbaren Lösungen, Ampullen, wässrigen oder öligen Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Sprays, Cremes, Salben, Gelen oder Suppositorien, formuliert werden. Geeignete galenische Formulierungen werden in den vorstehend zitierten Dokumenten offenbart.

[0023] Ferner kann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren eine Verbindung, die unter den Verbindungen (A) bis (AL) ausgewählt ist, in Kombination, gleichzeitig oder in einer Reihe mit einem oder mehreren anderen Arzneistoffen, ausgewählt unter NSAIDs, Steroiden, DMARDs, Immunsuppressiva, die biologische Reaktion modifizierenden Mitteln, Aniinfektiva und im Fall von Lungenindikationen auch Bronchodilatoren, verabreicht werden.

[0024] Insbesondere kann eine Verbindung, die unter den Verbindungen (A) bis (AL) ausgewählt ist, verwendet werden in Kombination mit Immunsuppressiva bei der Prävention oder Behandlung der akuten Abstoßung transplantierter Organe; in Kombination mit NSAIDs, Steroiden, Immunsuppressiva, DMARDs, die biologische Reaktion modifizierenden Mitteln (z.B. Anti-TNF) und Antiinfektiva bei der Behandlung von entzündlicher Darmerkrankung (z.B. Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn), rheumatoider Arthritis und Psoriasis, wobei die NSAID-Dosis signifikant im Vergleich mit der normalerweise erforderlichen Dosis, um eine therapeutische Wirkung zu erzielen, verringert werden kann, wobei das Risiko von ungünstigen Nebenwirkungen durch die

NSAID, wie gastrointestinalen Effekten, verringert wird; in Kombination mit die biologische Reaktion modifizierenden Mitteln (z.B. Leukotrien-Antagonisten) und Bronchodilatoren beider Behandlung von Asthma.

[0025] Geeignete NSAIDs für die Kombinationsbehandlung sollen alle COX (Cyclooxygenase)-Inhibitoren umfassen, z.B.

nicht-selektive COX-Inhibitoren, wie Acetylsalicylsäure, Mesalazin, Ibuprofen, Naproxen, Flurbiprofen, Fenoprofen, Fenbufen, Ketoprofen, Indoprofen, Pirprofen, Carprofen, Oxaprozin, Pranoprofen, Mioprofen, Tioxaprofen, Suprofen, Alminoprofen, Tiaprofensäure, Fluprofen,

Indometacin, Sulindac, Tolmetin, Zomepirac, Nabumeton, Diclofenac, Fenclofenac, Alclofenac, Bromfenac, Ibufenac, Aceclofenac, Acemetacin, Fentiazac, Clidanac, Etodolac, Oxpinacl,

Mefenaminsäure, Meclofenamisäure, Flufenaminsäure, Niflumininsäure, Tolfenaminsäure, Diflunisal, Flufenosal, Piroxicam, Tenoxicam, Lornoxicam und Nimesulid sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon, sowie selektive COX 2-Inhibitoren, wie Meloxicam, Celecoxib und Rofecoxib, sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

[0026] Geeignete Steroide für die Kombinationsbehandlung sollen in nicht beschränkender Weise Prednisolon, Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason, Budenosid, Fluocortolon und Triamcinolon umfassen.

[0027] Geeignete DMARDs für die Kombinationsbehandlung sollen in nicht beschränkender Weise Sulfasalazin, Olsalazin, Chloroquin, Goldderivate (Auranofin), D-Penicillamin und Cytostatika, wie Methotrexat und Cyclophosphamid, umfassen.

[0028] Geeignete Immunsuppressiva für die Kombinationsbehandlung sollen in nicht beschränkender Weise Cyclosporin A und Derivate davon, Mycophenolatmofetil, FK 506, OKT-3, ATG, 15-Desoxyspergualin, Mizoribin, Misoprostol, Rapamycin, Reflunomid, Azathioprin und NF-Kappa B-Inhibitoren umfassen.

[0029] Geeignete die biologische Reaktion modifizierende Mittel für die Kombinationsbehandlung sollen in nicht beschränkender Weise Interferon beta, Anti-TNF-alpha (Etanercept), IL-10, orale und parenterale Toleranzinduktionsstrategien (oral z.B. mit genetisch modifizierten enterischen Bakterien), Leukotrien-Antagonisten, Anti-CD3 oder Anti-CD25 umfassen.

[0030] Geeignete Antiinfektiva für die Kombinationsbehandlung sollen in nicht beschränkender Weise Metronidazol und Chinolon für die Behandlung von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen umfassen.

[0031] Geeignete Bronchodilatoren für die Kombinationsbehandlung sollen in nicht beschränkender Weise die umfassen, die unter "Broncholytika/Antiasthmatische" in Rote List® 2002, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Deutschland, hiermit durch Verweis zum Gegenstand der vorliegenden Anmeldung gemacht, beschreiben sind, z.B. Ipratropiumbromid, Oxytropiumbromid, Tiotropiumbromid, Epinephrinhydrochlorid, Salbutamol, Terbutalinsulfat, Fenoterolhydrobromid, Salmeterol, Formoterol, Cromiclininsäure, Theophyllinderivate und dgl.

[0032] Bei derartigen Kombinationen können die einzelnen aktiven Bestandteile entsprechend ihren üblichen Dosierungsbereichen oder mit einer Dosis unterhalb ihrer üblichen Dosierungsbereiche verabreicht werden. Die Dosierungen für die kombinierten NSAIDs, Steroide, DMARDs, Immunsuppressiva, die biologische Reaktion modifizierende Mittel und Antiinfektiva beträgt ungefähr 1/50 der niedrigsten Dosis, die normalerweise empfohlen wird, bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, vorzugsweise 1/20 bis 1/2 und insbesondere 1/10 bis 1/5. Die normalerweise empfohlene Dosis für den kombinierten Arzneistoff soll als die Dosis verstanden werden, die z.B. in Rote List® 2002, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Deutschland, oder in Physician's Desk Reference offenbart ist.

[0033] Es ist zu erwarten, dass die Kombinationsbehandlung, die die Verabreichung von Lck-Inhibitoren zusammen mit einem zweiten Arzneistoff, ausgewählt unter denen, die vorstehend hierin genannt wurden, eine synergistische Wirkung zeigt, was eine erhebliche Dosisverringerung im Vergleich mit der normalerweise erforderlichen Dosis, um eine therapeutische Wirkung zu erzeugen, erlaubt. Dies wäre von besonderem Vorteil im Hinblick auf Medikamente mit einem hohen Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen, wie im Fall von nicht selektiven COX-Inhibitoren, Cyclosporin A oder DMARDs.

[0034] Gemäß einem zweiten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung auch pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend

(a) eine Verbindung, ausgewählt unter den Verbindungen (A) bis (AL), den Tautomeren, den Stereoisomeren und den physiologisch annehmbaren Salzen davon;

(b) und einen oder mehrere andere Arzneistoffe, ausgewählt unter NSAIDs, Steroiden, DMARDs, Immunsuppressiva, die biologische Reaktion modifizierenden Mitteln und Antiinfektiva,

gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmitteln und/oder Trägern, als Kombinationszubereitung oder als ein Kit von Teilen, enthaltend die Komponenten (A) und (B) in getrennten Behältern für die gleichzeitige, getrennte oder aufeinanderfolgende Verwendung bei der Behandlung von immunologischen Erkrankungen oder pathologischen Zuständen, die eine immunologische Komponente beinhalten.

[0035] Gemäß einem dritten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung, ausgewählt unter den Verbindungen (A) bis (AL), den Tautomeren, den Stereoisomeren und den physiologisch an-

nehmbaren Salzen davon, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneistoffen, ausgewählt unter NSAIDs, Steroiden, DMARDs, Immunsuppressiva, die biologische Reaktion modifizierende Mitteln und Antiinfektiva, für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung eines Patienten, der an immunologischen Erkrankungen oder pathologischen Zuständen, die eine immunologische Komponente beinhalten, leidet, bereit.

[0036] Bevorzugte Ausführungsformen des Kombinationsaspekts und des Verwendungsaspekts der Erfindung im Hinblick auf die kombinierte VEGFR-2/Lck-Komponente entsprechen denen, die vorstehend für den Behandlungsverfahrensaspekt genannt wurden.

BEISPIEL 1

NICHT-RADIOAKTIVER KINASE-ASSAY (Ick)

Methoden

[0037] Das Ick-Enzym umfasst das gesamte Ick-Molekül mit Ausnahme der ersten neun Aminosäuren, die durch eine His-Markierung für Reinigungszwecke ersetzt sind. Das Enzym ist affinitätsgereinigt.

[0038] Das Assaygemisch wird in einer Vertiefung einer Rundboden-Mikrotiterplatte von 96 Vertiefungen zusammengestellt und enthält 10 µl PBS (entweder als solches oder mit einem in einer geeigneten Konzentration gelösten Inhibitor), 20 µl Substratlösung (200 mM Hepes, pH = 7,4; 50 mM MgAc₂; 1 mM Na₃VO₄; 250 µg/ml Poly-Glu-Tyr (Sigma P0275); 200 ng/ml biotinyliertes Peptid (biot-Ala-Glu-Glu-Glu-Ile-Tyr-Gly-Glu-Phe-Glu-Ala-Lys-Lys-Lys-Lys) und 20 µl 2,5 ng/µl Enzym (verdünnt aus einer affinitätsgereinigten Stammlösung mit Enzymverdünnungspuffer, EDB: 20 mM Hepes, pH = 7,4, 130 mM NaCl, 0,05% Triton X-100).

[0039] Die Reaktion wird durch Zugabe von 50 µl 500 µM ATP (in 10 mM MgAc₂) eingeleitet und bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach 30 min werden 50 µl Stoplösung (20 mM Hepes, pH = 7,4; 250 mM EDTA) zugegeben, und 100 µl dieser Lösung werden in die Vertiefung einer Streptavidin-beschichteten Mikrotiterplatte (SA-MTP, Boehringer Mannheim, #1664-760) übertragen. Die Lösung wird für 1 h bei Raumtemperatur inkubiert, und der Überstand wird verworfen. Die Platte wird zweimal mit 300 µl PBS gewaschen.

[0040] Das Streptavidin-gebundene biotinylierte Peptid wird für 1 h bei Raumtemperatur mit 100 µl Eu³⁺-markiertem Anti-Phosphotyrosin-Antikörper in Lösung (0,3 mg/ml DELFIA-Eu-markierter PT66 (Wallac, AD0041); 50 mM Tris, pH = 7,8; 0,05% Tween 20; 0,5% (Gew./Vol.) BSA (Serva, diagnostische Qualität)) unter vorsichtiger Bewegung inkubiert. Die Vertiefung wird dreimal mit 1× Delfia-Waschpuffer (Wallac, 1244-114, 25× konzentriert, verdünnt mit Wasser), und schließlich werden 100 µl Delfia-Verstärkungslösung (Wallac, 1244-105) zugegeben.

[0041] Die zeitaufgelöste Fluoreszenz wird in einem Wallac Victor2 1420 Multilabel Counter gemessen, die Anregung erfolgt bei 340 nm, die Emission wird bei 615 nm gemessen (Verzögerungszeit 400 µsek, Zeitfenster 1000 µsek).

Ergebnisse

[0042] In zwei unabhängigen Experimenten wurden die IC₅₀-Werte der Verbindungen (A) bis (AL) im Hinblick auf die Kinase bestimmt. Die Daten (Mittelwerte), die mit drei repräsentativen Verbindungen erhalten wurden, sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:

Verbindung	Lck; IC ₅₀ [nM]
(AK)	16
(AI)	36
(AL)	58

Die Verbindungen (A) bis (AH) und (AJ) inhibieren die Ick-Kinase-Funktion mit einem IC₅₀-Wert < 1 µM.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Behandlung immunologischer Erkrankungen oder pathologischer Zustände, die eine im-

munologische Komponente beinhalten, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Verbindung enthält, die ausgewählt ist unter

(A) (Z)-3-(1-(4-Piperidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(methylsulfonylamino)-2-indolinon;
 (B) (Z)-3-(1-(4-Piperidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(ethylsulfonylamino)-2-indolinon;
 (C) (Z)-3-(1-(4-Dimethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(ethylsulfonylamino)-2-indolinon;
 (D) (Z)-3-(1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(phenylsulfonylamino)-2-indolinon;
 (E) (Z)-3-(1-(4-Piperidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(4-amino-phenylsulfonylamino)-2-indolinon;
 (F) (Z)-3-(1-(4-Pyrrolidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(ethylsulfonylamino)-2-indolinon;
 (G) (Z)-3-(1-(4-(3-Aminopropyl-piperidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(ethylsulfonylamino)-2-indolinon;
 (H)
 (Z)-3-(1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(phenylsulfonylamino)-2-indolinon;
 (I)
 (Z)-3-(1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenylsulfonyl-amino)-2-indolinon;
 (J)
 (Z)-3-(1-(4-(N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenylsulfonyl-amino)-2-indolinon;
 (K) (Z)-3-(1-(2-Benzimidazolyl-amino)-1-phenyl-methylen)-5-amido-2-indolinon;
 (L) (Z)-3-(1-(4-N-Methyl-propionylamino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-amido-2-indolinon;
 (M) (Z)-3-(1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon;
 (N) (Z)-3-(1-(4-(N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-propionyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-2-indolinon;
 (O) (Z)-3-(1-(4-Dimethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(butylcarbamoyl)-2-indolinon;
 (P) (Z)-3-(1-(4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(naphth-1-yl-methyl-carbamoyl)-2-indolinon;
 (Q) (Z)-3-(1-(4-Diomethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-butyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon;
 (R) (Z)-3-(1-(4-Dimethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(hexyl-carbamoyl)-2-indolinon;
 (S) (Z)-3-(1-(4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon;
 (T)
 (Z)-3-(1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon;
 (U) (Z)-3-(1-(4-Butylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon;
 (V) (Z)-3-(1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon;
 (W) (Z)-3-(4-Diethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(cyclohexylmethyl-carbamoyl)-2-indolinon;
 (X) (Z)-3-(1-(4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon;
 (Y) (Z)-3-(1-(4-(Diethanolaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(butylcarbamoyl)-2-indolinon;
 (Z) (Z)-3-(1-(4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon;
 (AA)
 (Z)-3-(1-(4-(N-Acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon;
 (AB) (Z)-3-(1-(4-(Butylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-(3-chlorbenzyl)-carbamoyl)-2-indolinon;
 (AC) (Z)-3-(1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon;
 (AD) (Z)-3-(1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-5-(N-butyl-N-methyl-aminosulfonyl)-2-indolinon;
 (AE) (Z)-3-(1-(4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon;
 (AF) (Z)-3-(1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon;

(AG) (Z)-3-(1-(4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon;
(AH) (Z)-3-(1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon;
(AI) (Z)-3-(1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon;
(AJ) (Z)-3-(1-(4-(Methylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon;
(AK)
(Z)-3-(1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methylamino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon; und
(AL) (4-(4-Brom-2-fluoranilino)-6-methoxy-7-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)-chinazolin sowie den Tautomeren, den Stereoisomeren und den physiologisch annehmbaren Salzen davon, an einen Patienten, der einer derartigen Behandlung bedarf, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneistoffen, ausgewählt unter nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneistoffen (NSAIDs), Steroiden, krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneistoffen (DMARDs), Immunsuppressiva, die biologische Reaktion modifizierenden Mitteln und Antiinfektiva.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die immunologische Erkrankung oder der pathologische Zustand, der eine immunologische Komponente beinhaltet, ausgewählt ist unter:
Autoimmunerkrankungen, z.B. entzündlichen Erkrankungen mit einer Autoimmunkomponente, wie entzündlichen Erkrankungen, die ausgewählt sind unter entzündlicher Darmerkrankung (z.B. Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn), rheumatoider Arthritis, Glomerulonephritis und Lungenfibrose, ferner Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, Arteriosklerose, Restenose, Asthma, Multipler Sklerose und Diabetes Typ 1 und Indikationen, die einer Immunsuppressionstherapie bedürfen, z.B. Prävention oder Therapie der Gewebe- oder Organtransplantat-Abstoßung.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die immunologische Erkrankung oder der pathologische Zustand, der eine immunologische Komponente beinhaltet, ausgewählt sind unter:
rheumatoider Arthritis, entzündlicher Darmerkrankung, wie Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn, Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, Prävention oder Therapie der Gewebe- oder Organtransplantat-Abstoßung, akute oder chronische Graft-versus-Host-Disease, Allotransplantat- oder Xenotransplantat-Abstoßung, allergischem Asthma, Multipler Sklerose und Diabetes Typ 1.

4. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die immunologische Erkrankung oder der pathologische Zustand, der eine immunologische Komponente beinhaltet, ausgewählt ist unter Morbus Crohn, Lungenfibrose, Psoriasis-Arthritis, Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, Graft-versus-Host-Disease (akut und chronisch), Asthma, Multipler Sklerose und Diabetes Typ 1.

5. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die immunologische Erkrankung oder der pathologische Zustand, der eine immunologische Komponente beinhaltet, ausgewählt ist unter chronischen entzündlichen Darmerkrankungen, wie Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn, unter rheumatoider Arthritis, Psoriasis und Psoriasis-Arthritis.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Verfahren die Verabreichung einer Verbindung umfasst, die ausgewählt ist unter (A), (B), (C), (D), (F), (G), (P), (T), (V), (X), (Z), (AA), (AE), (AI), (AK) und (AL), den Tautomeren, den Stereoisomeren und den physiologisch annehmbaren Salzen davon, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneistoffen, die ausgewählt sind unter NSAIDs, Steroiden, DMARDs, Immunsuppressiva, die biologische Reaktion modifizierenden Mitteln und Antiinfektiva.

7. Verfahren nach Anspruch 5, wobei das Verfahren die Verabreichung einer Verbindung umfasst, die ausgewählt ist unter (M), (N), (O), (S), (T), (U), (V), (W), (X), (Y), (Z), (AA), (AB), (AE), (AF), (AG), (AH), (AI), (AJ), (AK) und (AL), den Tautomeren, den Stereoisomeren und den physiologisch annehmbaren Salzen davon, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln, die ausgewählt sind unter NSAIDs, Steroiden, DMARDs, Immunsuppressiva, die biologische Reaktion modifizierenden Mitteln und Antiinfektiva.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Verfahren die Verabreichung einer Verbindung, die ausgewählt ist unter (AK), (AI) und (AL), wie in Anspruch 1 erwähnt, den Tautomeren, den Stereoisomeren

und den physiologisch annehmbaren Salzen davon, umfasst.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die Verbindungen oral, parenteral, rektal oder im Hinblick auf Indikationen, die die Behandlung der Haut beinhalten, wie Psoriasis, Psoriasis-Arthritis oder Überempfindlichkeitsreaktion der Haut, auch topisch verabreicht wird.

10. Verfahren nach Anspruch 9, worin bei oraler, rektaler oder topischer Verabreichung die Verbindungen in einer täglichen Dosierung von 0,1 bis 20 mg/kg Körpergewicht oder bei parenteraler Verabreichung in einer täglichen Gesamtdosierung von 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend

(a) eine Verbindung, die unter den Verbindungen (A) bis (AL) von Anspruch 1, den Tautomeren, den Stereoisomeren und den physiologisch annehmbaren Salzen davon ausgewählt ist,
(b) und einen oder mehrere andere Arzneistoffe, die unter NSAIDs, Steroiden, DMARDs, Immunsuppressiva, die biologische Reaktion modifizierenden Mitteln und Antiinfektiva ausgewählt sind, gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmitteln und/oder Trägern, als eine kombinierte Zubereitung oder ein Kit von Teilen, enthaltend die Komponenten (a) und (b) in getrennten Behältern für die gleichzeitige, getrennte oder aufeinanderfolgende Verwendung bei der Behandlung von immunologischen Erkrankungen oder pathologischen Zuständen, die eine immunologische Komponente beinhalten.

12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei es sich bei dem NSAID um einen nicht-selektiven COX-Inhibitor oder einen COX-2-selektiven Inhibitor handelt.

13. Zusammensetzung nach Anspruch 11, worin der NSAID ausgewählt ist unter Acetylsalicylsäure, Mesalazin, Ibuprofen, Naproxen, Flurbiprofen, Fenoprofen, Fenbufen, Ketoprofen, Indoprofen, Pirprofen, Carprofen, Oxa-prozin, Pranoprofen, Miroprofen, Tioxaprofen, Suprofen, Alminoprofen, Tiaprofensäure, Fluprofen, Indometacin, Sulindac, Tolmetin, Zomepirac, Nabumeton, Diclofenac, Fenclofenac, Alclofenac, Bromfenac, Ibufenac, Aceclofenac, Acemetacin; Fentiazac, Clidanac, Etodolac, Oxpina, Mefenaminsäure, Meclofenaminsäure, Flufenaminsäure, Niflumininsäure, Tolfenaminsäure, Diflunisal, Flufenosal, Piroxicam, Tenoxicam, Lornoxicam, Nimesulid, Meloxicam, Celecoxib und Rofecoxib und den pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon.

14. Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei das Steroid ausgewählt ist unter Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason, Budenosid, Fluocortolon und Triamcinolon.

15. Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei der DMARD ausgewählt ist unter Sulfasalazin, Olsalazin, Chloroquin, Goldderivaten (Auranofin), D-Penicillamin und Cytostatika, wie Methotrexat und Cyclophosphamid.

16. Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei das Immunsuppressivum ausgewählt ist unter Cyclosporin A und Derivaten davon, Mycophenolatmofetil, FK 506, OKT-3, ATG, 15-Desoxyspergualin, Mizoribin, Misoprostol, Rapamycin, Reflunomid, Azathioprin und NF-Kappa-B-Inhibitoren.

17. Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei das die biologische Reaktion modifizierende Mittel ausgewählt ist unter Interferon-beta, Anti-TNF-alpha (Etanercept), IL-10, oralen und parenteralen Toleranzinduktionsstrategien, Leukotrien-Antagonisten, Anti-CD3 und Anti-CD25.

18. Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei das Antiinfektivum ausgewählt ist unter Metronidazol und Chinolon.

19. Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei der Bronchodilator ausgewählt ist unter Ipratropiumbromid, Oxytropiumbromid, Tiotropiumbromid, Epinephrinhydrochlorid, Salbutamol, Terbutalinsulfat, Fenoterolhydromid, Salmeterol, Formoterol, Cromiclininsäure, Theophyllinderivaten.

20. Verwendung einer Verbindung, die unter wirksamen Verbindungen (A) bis (AL), wie in Anspruch 1 genannt, den Tautomeren, den Stereoisomeren und den physiologisch annehmbaren Salzen davon ausgewählt ist, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneistoffen, ausgewählt unter NSAIDs, Steroiden, DMARDs, Immunsuppressiva, die biologische Reaktion modifizierenden Mitteln und Antiinfektiva,

für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung eines Patienten, der an immunologischen Erkrankungen oder pathologischen Zuständen, die eine immunologische Komponente beinhaltet, leidet.

21. Verwendung nach Anspruch 20, wobei die immunologische Erkrankung oder der pathologische Zustand, der eine immunologische Komponente beinhaltet, ausgewählt ist unter:

Autoimmunerkrankungen, z.B. entzündlichen Erkrankungen mit einer Autoimmunkomponente, wie entzündlichen Erkrankungen, ausgewählt unter
entzündlicher Darmerkrankung (z.B. Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn), rheumatoide Arthritis, Glomerulonephritis und Lungenfibrose,
ferner Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, Arteriosklerose, Restenose, Asthma, Multipler Sklerose und Diabetes Typ 1
und Indikationen, die eine Immunsuppressionstherapie erfordern, z.B. Prävention oder Therapie der Gewebe- oder Organtransplantat-Abstoßung.

22. Verwendung nach Anspruch 20, wobei die immunologische Erkrankung oder der pathologische Zustand, der eine immunologische Komponente beinhaltet, ausgewählt ist unter

rheumatoide Arthritis,
entzündlicher Darmerkrankung, wie Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn,
Psoriasis, Psoriasis-Arthritis,
Prävention oder Therapie einer Gewebe- oder Organtransplantat-Abstoßung, akute oder chronische Graft-versus-Host-Disease, Allotransplantat- oder Xenotransplantat-Abstoßung,
allergischem Asthma, Multipler Sklerose und Diabetes Typ 1.

23. Verwendung nach Anspruch 20, wobei die immunologische Erkrankung oder der pathologische Zustand, der eine immunologische Komponente beinhaltet, ausgewählt ist unter Morbus Crohn, Lungenfibrose, Psoriasis-Arthritis, Überempfindlichkeitsreaktion der Haut, Graft-versus-Host-Disease (akut und chronisch), Asthma, Multipler Sklerose und Diabetes Typ 1.

24. Verwendung nach Anspruch 20, wobei die immunologische Erkrankung oder der pathologische Zustand, der eine immunologische Komponente beinhaltet, ausgewählt ist unter chronischen entzündlichen Darmerkrankungen, wie Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn, unter rheumatoide Arthritis, Psoriasis und Psoriasis-Arthritis.

25. Verwendung nach Anspruch 20, wobei die Verbindung ausgewählt ist unter den folgenden kombinierten Inhibitoren von VEGFR-2 und Lck:

(M), (N), (O), (S), (T), (U), (V), (W), (X), (Y), (Z), (aa), (AB), (AE), (AF), (AG), (AH), (AI), (AJ), (AK) und (AL), wie in Anspruch 1 genannt,
den Tautomeren, den Stereoisomeren und den physiologisch annehmbaren Salzen davon und wobei die Indikation, die behandelt werden soll, ausgewählt ist unter chronischen entzündlichen Darmerkrankungen, wie Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn, unter rheumatoide Arthritis, Psoriasis und Psoriasis-Arthritis.

26. Verwendung einer Verbindung, die ausgewählt ist unter

(A), (B), (C), (D), (F), (G), (P), (T), (V), (X), (Z), (AA), (AI) und (AL), wie in Anspruch 1 angegeben,
den Tautomeren, den Stereoisomeren und den physiologisch, annehmbaren Salzen davon,
gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneistoffen, ausgewählt unter NSAIDs, Steroiden, DMARDs, Immunsuppressiva, die biologische Reaktion modifizierenden Mitteln und Antiinfektiva, nach einem der Ansprüche 20 bis 24.

27. Verwendung einer Verbindung; die ausgewählt ist unter (AK), (AI) und (AL), wie in Anspruch 1 genannt, den Tautomeren, den Stereoisomeren und den physiologisch annehmbaren Salzen davon, nach einem der Ansprüche 20 bis 24.

28. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 25 für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, angepasst für die orale, parenterale, rektale oder topische Verabreichung.

29. Verwendung nach Anspruch 26, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung für die orale, rektale oder topische Verabreichung für die Verabreichung einer täglichen Dosierung der wirksamen Verbindung von 0,1 bis 20 mg/kg Körpergewicht angepasst ist oder die pharmazeutische Zusammensetzung für die parente-

DE 102 37 423 A1 2004.02.19

rale Verabreichung für eine tägliche Gesamtdosierung von 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht angepasst ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen