



(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2011 008 352.9**

(22) Anmeldetag: **12.01.2011**

(43) Offenlegungstag: **12.07.2012**

(51) Int Cl.: **C07D 471/04** (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

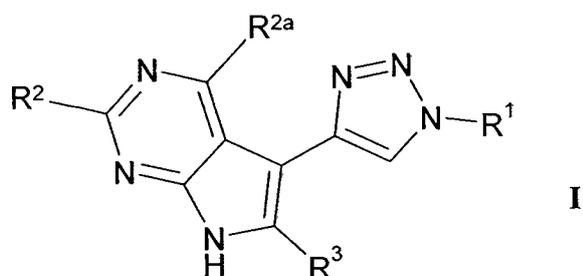
(71) Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293, Darmstadt, DE

(72) Erfinder:
Dorsch, Dieter, Dr., 64372, Ober-Ramstadt, DE; Wucherer-Plietker, Margarita, Dr., 64409, Messel, DE; Müller, Thomas J. J., Prof. Dr., 40591, Düsseldorf, DE; Merkul, Eugen, 40591, Düsseldorf, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **5-([1,2,3]Triazol-4-yl)-7H-pyrrolo-[2,3-d]pyrimidinderivate**

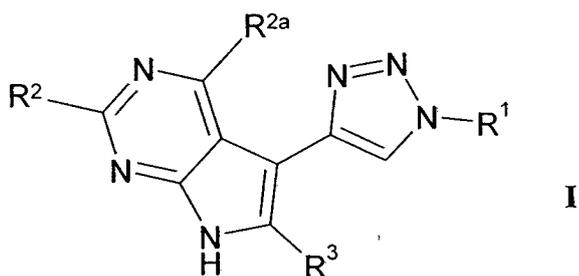
(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel I



worin R¹, R², R^{2a} und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sind Inhibitoren der PDK1 und der Zellproliferation/Zellvitalität und können zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



worin

R^1 A, $-C(R^3)(R^4)-Ar$, $-C(R^3)(R^4)-Het$ oder $-C(R^3)(R^4)-Cyc$,

R^2 , R^{2a} jeweils unabhängig voneinander H, A, Hal, CN, $-[C(R^3)_2]_n-Ar'$, $-[C(R^3)_2]_n-Het'$, $-[C(R^3)_2]_n-Cyc$, OR^3 oder $N(R^3)_2$,

R^3 H oder A,

R^4 H, A, $-[C(R^3)_2]_mOR^3$, $-[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_mHet^1$,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH_2 -Gruppen durch O-, N und/oder S-Atome und/oder durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Cyc Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$ und/oder $S(O)_nA$ substituiertes Phenyl,

Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $CO-Het^1$, Het^1 , $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $CO-Het^1$, CHO und/oder COA substituiertes Phenyl,

Het einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , ON, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , COR^3 , SO_2NR^3 und/oder $S(O)_nA$ substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4N-, und/oder O- und/oder S-Atomen,

Het' einen ein-, zwei- oder dreikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $CO-Het^1$, Het^1 , $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $CO-Het^1$, CHO, COA, =S, =NH, =NA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

Het^1 einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I

n 0, 1 oder 2

m 1 oder 2

bedeuten,

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

[0002] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I umfassen auch deren pharmazeutisch verwendbaren Derivate und Solvate.

[0003] Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

[0004] Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze und/oder Solvate bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

[0005] Insbesondere zeigen sie eine inhibierende Wirkung der Zellproliferation/Zellvitalität als Antagonisten oder Agonisten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher zur Bekämpfung und/oder Behandlung

von Tumoren, Tumorwachstum und/oder Tumormetastasen verwendet werden. Die antiproliferative Wirkung kann in einem Proliferationsassay/Vitalitätsassay getestet werden.

[0006] Die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen die Proliferation von Krebszellen, z. B. die Proliferation der Zelllinien A2780 und HCT116.

[0007] 3-([1,2,3]Triazol-4-yl)-pyrrolo[2,3-b]pyridinderivate sind als PDK1-Inhibitoren in WO 2010/127754 A1 beschrieben.

[0008] Dementsprechend werden die erfindungsgemäßen Verbindungen oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon für die Behandlung von Krebs verabreicht, einschließlich solider Karzinome, wie zum Beispiel Karzinome (z. B. der Lungen, des Pankreas, der Schilddrüse, der Harnblase oder des Kolons), myeloische Erkrankungen (z. B. myeloische Leukämie) oder Adenome (z. B. villöses Kolonadenom).

[0009] Zu den Tumoren zählen weiterhin die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkarzinom, darunter Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom, Bauchspeicheldrüsen- und/oder Brustkarzinom.

[0010] Die Verbindungen sind ferner nützlich bei der Behandlung der durch HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus Typ 1) induzierten Immunschwäche.

[0011] Als krebbsartige hyperproliferative Erkrankungen sind Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischer Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphome, chronische Leukämie und akute Leukämie anzusehen. Insbesondere krebbsartiges Zellwachstum ist eine Erkrankung, die ein Ziel der vorliegenden Erfindung darstellt. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

[0012] Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen antiproliferative Wirkung aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden an einen Patienten mit einer hyperproliferativen Erkrankung verabreicht, z. B. zur Inhibition des Tumorwachstums, zur Verminderung der mit einer lymphoproliferativen Erkrankung einhergehenden Entzündung, zur Inhibition der Transplantatabstoßung oder neurologischer Schädigung aufgrund von Gewebereparatur usw. Die vorliegenden Verbindungen sind nützlich für prophylaktische oder therapeutische Zwecke. Wie hierin verwendet, wird der Begriff „Behandeln“ als Bezugnahme sowohl auf die Verhinderung von Krankheiten als auch die Behandlung vorbestehender Leiden verwendet. Die Verhinderung von Proliferation/Vitalität wird durch Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen vor Entwicklung der evidenten Krankheit erreicht, z. B. zur Verhinderung des Tumorwachstums. Als Alternative werden die Verbindungen zur Behandlung andauernder Krankheiten durch Stabilisation oder Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten verwendet.

[0013] Der Wirt oder Patient kann jeglicher Sängerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

[0014] Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer inkubiert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Zellproliferation, Zellvitalität oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die Menge nach der Behandlung zurückbleibenden Zellen werden dann bestimmt. Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebli-

che Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50% Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden.

[0015] Es gibt viele mit einer Deregulation der Zellproliferation und des Zelltods (Apoptose) einhergehende Erkrankungen. Die Leiden von Interesse schließen die folgenden Leiden ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich bei der Behandlung einer Reihe verschiedener Leiden, bei denen Proliferation und/oder Migration glatter Muskelzellen und/oder Entzündungszellen in die Intimaschicht eines Gefäßes vorliegt, resultierend in eingeschränkter Durchblutung dieses Gefäßes, z. B. bei neointimalen okklusiven Läsionen. Zu okklusiven Transplantat-Gefäßerkrankungen von Interesse zählen Atherosklerose, koronare Gefäßerkrankung nach Transplantation, Venentransplantatstenose, peri-anastomotische Prothesenrestenose, Restenose nach Angioplastie oder Stent-Platzierung und dergleichen.

[0016] Die Verbindungen der Formel I, wirken auch als Regulatoren, Modulatoren oder Inhibitoren von Proteinkinase, insbesondere des Typs Serin/Threonin-Kinase, zu denen unter anderem die Phosphoinositid-abhängige Kinase 1 (PKC 1) gehören. Eine gewisse Wirkung zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Inhibierung der Serin/Threonin-Kinasen PKC1, IKKε und TBK1.

[0017] PKC1 phosphoryliert und aktiviert eine Untergruppe der AGC Proteinkinase-Familie, umfassend PKB, SGK, S6K und PKC Isoformen. Diese Kinasen sind an dem PI3K Signalübertragungsweg beteiligt und kontrollieren grundlegende zelluläre Funktionen wie Überleben, Wachstum und Differenzierung. PKC1 ist somit ein bedeutender Regulator diverser metabolischer, proliferativer und Lebenserhaltungs-Effekte.

[0018] In der WO 2008/079988 A2 sind Chinazolinderivate als PKC1-Inhibitoren zur Krebsbekämpfung beschrieben.

[0019] In der WO 2008/112217 A1 sind Benzonaphthyridinderivate als PKC1-Inhibitoren zur Krebsbekämpfung beschrieben.

[0020] Pyridinonylderivate kennt man als PKC1-Inhibitoren zur Krebsbekämpfung aus der WO 2008/005457.

[0021] Pyrrolo-pyridin-kinase-modulatoren zur Krebsbekämpfung sind in WO 2008/124849 beschrieben.

[0022] In der WO 2006/106326 A1 und WO 2008/156726 A1 sind andere heterocyclische Verbindungen als PKC1-Inhibitoren zur Krebsbekämpfung beschrieben.

[0023] In der WO 2009/054941 A1 sind Pyrrolopyridin-derivate als PKC1-Inhibitoren zur Krebsbekämpfung beschrieben.

[0024] IKKε und TBK1 sind Serin/Threonin Kinasen die hohe Homologien untereinander sowie zu anderen IκB-Kinasen aufweisen. Beide Kinasen spielen eine integrale Rolle für das angeborene, immanente Immunsystem. Doppelsträngige RNA-Viren werden durch die Toll-like Rezeptoren 3 und 4, sowie die RNA-Helicasen RIG-I and MDA-5 erkannt und führen zu einer Aktivierung der TRIF-TBK1/IKKε-IRF3 Signalkaskade, was zu einer Typ I Interferon-Antwort führt.

[0025] Boehm und Kollegen beschrieben 2007 IKKε als ein neuartiges Brustkrebsonkogen [J. S. Boehm et al., Cell 129, 1065–1079, 2007]. 354 Kinasen wurden auf Ihre Fähigkeit hin untersucht gemeinschaftlich mit einer aktivierten Form der MAPK Kinase Mek, den Ras-transformierenden Phänotyp zu rekapitulieren. IKKε wurde hierbei als ein kooperatives Onkogen identifiziert.

[0026] Darüberhinaus konnten die Autoren zeigen, dass IκBKE in zahlreichen Brustkrebszelllinien und Tumormustern amplifiziert und überexprimiert vorliegt. Die Verminderung der Genexpression mittels RNA interference in Brustkrebszellen induziert Apoptosis und beeinträchtigt deren Proliferation. Eddy und Kollegen kamen 2005 zu ähnlichen Befunden, was die Bedeutung von IKKε in Brustkrebserkrankungen unterstreicht [S. F. Eddy et al., Cancer Res. 2005; 65 (24), 11375–11383].

[0027] Über einen protumorigenen Effekt von TBK1 wurde erstmals 2006 berichtet. Korherr und Kollegen identifizierten in einem Screening einer 251000 cDNA umfassenden Genbibliothek mit TRIF, TBK1 und IRF3 gleich drei Gene, die typischerweise in der angeborenen Immunabwehr involviert sind, als proangiogene Faktoren [C. Korherr et al., PNAS, 103, 4240–4245, 2006]. Chien und Kollegen publizierten 2006 [Y. Chien et al., Cell 127, 157–170, 2006], dass TBK1-/- Zellen nur bedingt mit oncogenem Ras transformierbar sind, was eine

Involvierung von TBK1 bei der Ras-vermittelten Transformation nahelegt. Desweiteren konnten Sie zeigen, dass ein RNAi vermittelter knock down von TBK1 Apoptose in MCF-7 und Panc-1 Zellen auslöst. Kürzlich publizierten Barbie und Kollegen, dass TBK1 in zahlreichen Krebszelllinien mit mutierten K-Ras von essentieller Bedeutung ist, was nahelegt, dass eine TBK1 Intervention in entsprechenden Tumoren von therapeutischer Bedeutung sein könnte [D. A. Barbie et al., Nature Letters 1–5, 2009].

[0028] Durch Proteinkinasen hervorgerufene Erkrankungen sind durch eine anomale Aktivität oder Hyperaktivität solcher Proteinkinasen gekennzeichnet. Anomale Aktivität betrifft entweder: (1) die Expression in Zellen, die gewöhnlich diese Proteinkinasen nicht exprimieren; (2) erhöhte Kinasen-Expression, die zu unerwünschter Zellproliferation, wie Krebs, führt; (3) erhöhte Kinasen-Aktivität, die zu unerwünschter Zellproliferation, wie Krebs, und/oder zu Hyperaktivität der entsprechenden Proteinkinasen führt. Hyperaktivität bezieht sich entweder auf eine Amplifikation des Gens, das eine bestimmte Proteinkinase codiert, oder die Erzeugung eines Aktivitäts-Spiegels, der mit einer Zellproliferationserkrankung korreliert werden kann (d. h. mit steigendem Kinase-Spiegel steigt die Schwere eines oder mehrerer Symptome der Zellproliferationserkrankung) die biologische Verfügbarkeit einer Proteinkinase kann auch durch das Vorhandensein oder Fehlen eines Satzes von Bindungsproteinen dieser Kinase beeinflusst werden.

[0029] Die wichtigsten Krebsarten, die unter Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung behandelt werden können, umfassen Kolorektalkrebs, kleinzelligen Lungenkrebs, nicht-kleinzelligen Lungenkrebs, das multiple Myelom sowie das Nierenzellkarzinom und das Endometriumkarzinom, besonders auch Krebsarten, in denen PTEN mutiert ist, u. a. Brustkrebs, Prostata-Krebs und Glioblastom.

[0030] Zudem können die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, um bei gewissen existierenden Krebs-Chemotherapien und -bestrahlungen additive oder synergistische Effekte zu erzielen und/oder, um die Wirksamkeit gewisser existierender Krebs-Chemo -therapien und -bestrahlungen wiederherzustellen.

[0031] Unter Verbindungen der Formel I versteht man auch die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen, ferner pharmazeutisch verwendbare Derivate. Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), Salze, die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z. B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

[0032] Unter Verbindungen der Formel I versteht man selbstverständlich auch die Solvate der Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z. B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

[0033] Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel II, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

[0034] Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61–67 (1995) beschrieben ist.

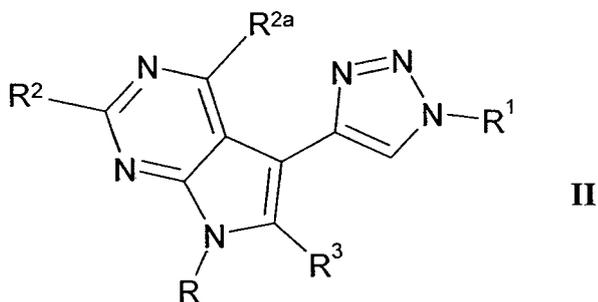
[0035] Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z. B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

[0036] Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat: verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung. Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

[0037] Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel I, z. B. Gemische zweier Diastereomere z. B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

[0038] Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

[0039] Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man aus einer Verbindung der Formel II



worin R¹, R², R^{2a} und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R eine Indolschutzgruppe bedeutet, die Indolschutzgruppe abspaltet, und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

[0040] Vor- und nachstehend haben die Reste R¹, R², R^{2a} und R³ die bei der Formel angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

[0041] A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z. B. Trifluormethyl.

[0042] A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

[0043] In A können auch eine oder zwei nicht-benachbarte CH- und/oder CH₂-Gruppen durch N, O- und/oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen ersetzt sein. So bedeutet A z. B. auch 2-Methoxy-ethyl oder 2-Hydroxyethyl.

[0044] A bedeutet weiterhin vorzugsweise unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH₂-Gruppen durch ein O-, N und/oder S-Atom und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können.

[0045] Ar bedeutet z. B. Phenyl, O-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, o-, m- oder p-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, o-, m- oder p-Methylaminosulfonylphenyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, p-Iodphenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

[0046] Ar bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiertes Phenyl.

[0047] Het bedeutet, ungeachtet weiterer Substitutionen, z. B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-

4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Bezo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl. Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

[0048] Unsubstituiertes Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidyl, 2-, 3- oder 4-Morpholyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylenedioxyphenyl, 3,4-Ethylenedioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

[0049] Het bedeutet weiterhin vorzugsweise einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch A substituierten ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4N-, und/oder O- und/oder S-Atomen. Het bedeutet ganz besonders bevorzugt Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazol, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Chinolyl oder 1,3-Benzodioxolyl.

[0050] Het' hat, ungeachtet weiterer Substitutionen, vorzugsweise die Bedeutungen wie für Het angegeben.

[0051] Het' bedeutet weiterhin vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach durch A und/oder $[C(R^3)_2]_n$ Het¹ substituiert sein kann.

[0052] Het' bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A und/oder $[C(R^3)_2]_n$ Het¹ substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazol, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Chinolyl oder 1,3-Benzodioxolyl.

[0053] Het¹ bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann.

[0054] Het¹ bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A substituiertes Azetidyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydro-imidazolyl, Tetrahydro-pyrazolyl, Piperidyl, Morpholyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl oder Isoxazolidinyl.

[0055] R¹ bedeutet vorzugsweise -C(R³)(R⁴)-Ar.

[0056] R², R^{2a} bedeuten vorzugsweise, jeweils unabhängig voneinander H oder A. R³ bedeutet vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. R⁴ bedeutet vorzugsweise H, $-[C(R^3)_2]_m N(R^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_m$ Het¹.

[0057] Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl.

[0058] Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d. h. unabhängig voneinander sind. Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

[0059] Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis II ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia $R^1 -C(R^3)(R^4)-Ar$ bedeutet;

in Ib R^2, R^a jeweils unabhängig voneinander H oder A bedeuten;

in Ic $R^4 H, -[C(R^3)]_m N(R^3)_2$ oder $-[C(R^3)]_m Het^1$ bedeutet;

in Id A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH_2 -Gruppen durch ein O-, N und/oder S-Atom und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können bedeutet;

in Ie Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiertes Phenyl bedeutet;

in If Het einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch A substituierten ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4N-, und/oder O- und/oder S-Atomen bedeutet;

in Ig Het^1 einen ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach durch A und/oder $[C(R^3)]_n Het^1$ substituiert sein kann bedeutet;

in Ih Het^1 einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann bedeutet;

in Ii Het Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazol, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Chinolyl oder 1,3-Benzodioxolyl, bedeutet;

in Ij Het^1 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A und/oder $[C(R^3)]_n Het^1$ substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazol, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Chinolyl oder 1,3-Benzodioxolyl, bedeutet;

in Ik Het^1 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A substituiertes Azetidiny, Pyrrolidiny, Tetrahydroimidazolyl, Tetrahydro-pyrazolyl, Piperidiny, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidiny oder Isoxazolidiny bedeutet;

in II $R^1 -C(R^3)(R^4)-Ar$,

R^2, R^{2a} jeweils unabhängig voneinander H oder A,

$R^3 H$ oder A,

$R^4 H, -[C(R^3)]_m N(R^3)_2$ oder $-[C(R^3)]_m Het^1$,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH_2 -Gruppen durch ein O-, N und/oder S-Atom und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiertes Phenyl,

Het^1 einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2,

bedeuten,

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

[0060] Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

[0061] Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man aus Verbindungen der Formel II die Indolschutzgruppe abspaltet. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel und erfolgt in der Regel in Gegenwart eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums.

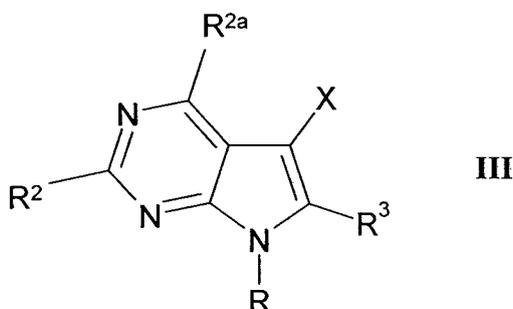
[0062] Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -15° und 150° , normalerweise zwischen 10° und 100° , besonders bevorzugt zwischen 15° und 80°C .

[0063] Als inerte Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykoether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

[0064] Besonders bevorzugt sind Alkohole, wie z. B. Methanol.

[0065] Bevorzugte Indolschutzgruppen sind z. B. Sulfonylschutzgruppen, wie Tosyl oder Mesyl, ferner Schutzgruppen wie z. B. BOC.

[0066] Verbindungen der Formel II können vorzugsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel III



worin

R^2 , R^{2a} und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

R eine Indolschutzgruppe,

X Cl, Br, I oder OTf,

bedeuten,

in einer Sonogashira-Reaktion vorzugsweise kupferkatalysiert mit Trimethylacetylen und einem Übergangsmetallkatalysator umgesetzt [Lit.: Rafael Chinchilla und Carmen Nájera, Chem. Rev. 2007, 107, 874–922], und anschließend in einer Azid-Alkin-Cycloaddition mit einer Verbindung der Formel IV



IV

worin R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt [Lit.: Morten Meldal und Christian Wenzel Tornøe, Chem. Rev., 2008, 108 (8), 2952–3015].

Pharmazeutische Salze und andere Formen

[0067] Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z. B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten

Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z. B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

[0068] Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z. B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Isopropylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

[0069] Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C₁-C₄) Alkylhalogeniden, z. B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C₁-C₄)Alkylsulfaten, z. B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈)Alkylhalogeniden, z. B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C₁-C₄)Alkylhalogeniden, z. B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

[0070] Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

[0071] Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

[0072] Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

[0073] Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform

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

[0074] Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

[0075] Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

[0076] Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

[0077] Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

[0078] Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf orale (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoffen) zusammengebracht wird.

[0079] An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z. B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

[0080] So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z. B. Ethanol, Glycerin, Wasser u. ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z. B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

[0081] Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z. B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z. B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

[0082] Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z. B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z. B. Akazia, Tragant oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u. ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u. ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u. ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z. B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z. B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z. B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionmittel, wie z. B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z. B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialien benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

[0083] Orale Flüssigkeiten, wie z. B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nichttoxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z. B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u. ä. können ebenfalls zugegeben werden.

[0084] Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u. ä.

[0085] Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Tautomeren und Stereoisomeren davon lassen sich auch in Form von Liposomenzuführsystemen, wie z. B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z. B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

[0086] Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Tautomeren und Stereoisomeren davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z. B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyrane, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

[0087] An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

[0088] An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

[0089] Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z. B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

[0090] Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

[0091] An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

[0092] An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

[0093] An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20–500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d. h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

[0094] An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinstpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

[0095] An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

[0096] Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z. B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z. B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

[0097] Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

[0098] Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z. B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem Wachstum, z. B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z. B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung per se bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, oben erwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

[0099] Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

[0100] Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

[0101] Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z. B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

VERWENDUNG

[0102] Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung und Bekämpfung von Krebserkrankungen.

[0103] Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomeren und Stereoisomeren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Krebs. Bevorzugte Karzinome für die Behandlung stammen aus der Gruppe Hirnkarzinom, Urogenitaltraktkarzinom, Karzinom des lymphatischen Systems, Magenkarzinom, Kehlkopfkarcinom und Lungenkarzinom Darmkrebs. Eine weitere Gruppe bevorzugter Krebsformen sind Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom.

[0104] Ebenfalls umfasst ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomeren und Stereoisomeren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Bekämpfung einer durch Tumore bedingten Krankheit bei einem Säugetier, wobei man diesem Verfahren einem kranken Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht. Die therapeutische Menge hängt von der jeweiligen Krankheit ab und kann vom Fachmann ohne allen großen Aufwand bestimmt werden.

[0105] Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung einer Krankheit, wobei die Krankheit ein fester Tumor ist.

[0106] Der feste Tumor ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopf und/oder der Lunge.

[0107] Der feste Tumor ist weiterhin vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom.

[0108] Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung eines Tumors des Blut- und Immunsystems, vorzugsweise zur Behandlung eines Tumors ausgewählt aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie.

[0109] Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Knochen-Pathologien, wobei die Knochenpathologie aus der Gruppe Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis stammt.

[0110] Die Verbindungen der Formel I können auch gemeinsam mit anderen gut bekannten Therapeutika, die aufgrund ihrer jeweiligen Eignung für das behandelte Leiden ausgewählt werden, verabreicht werden. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich auch zur Kombination mit bekannten Antikrebsmitteln. Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden: Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, Zytotoxika, antiproliferative Mittel, Prenyl-Proteintransferasehemmer,

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, HIV-Protease-Hemmer, Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie weitere Angiogenesehemmer. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie. „Östrogenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Östrogen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Östrogenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen, LY353381, LY 117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl)]phenyl-2,2-dimethyl-propanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon und SH 646, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. „Androgenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Androgenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere 5 α -Reduktase-Hemmer, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat. „Retinoidrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu solchen Retinoidrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure, 9-cis-Retinsäure, α -Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

[0111] „Zytotoxika“ bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellmyose hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrosefaktoren, interkalierende Mittel, Mikrotubulin-Hemmer und Topoisomerase-Hemmer.

[0112] Zu den Zytotoxika zählen zum Beispiel Tirapazimin, Sertenef, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, Dibromdulcit, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosylat, Trofosfamid, Nimustin, Dibrospidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Profiromycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis[diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin, Arsentrioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin, Zorubicin, Idarubicin, Daunorubicin, Bisantren, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-13-desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elinafid, MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridinyl-4-methylsulfonyldaunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

[0113] Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesin-sulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincalcoloblastin, Docetaxol, Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin, RPR 109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX 258 und BMS188797. Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin, Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-chartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]-pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid, Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylendioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isochinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]-acridin-6-on, N-[1-[2(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethyl-amino)-ethyl)acridin-4-carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on und Dimesna.

[0114] Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001, sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabincfosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-heptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinasidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Fluorouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ylessigsäureester, Swainsonin, Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehyd-thiosemicarbazon. Die „anti-

proliferativen Mittel“ beinhalten auch andere monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren als bereits unter den „Angiogenese-Hemmern“ angeführt wurden, wie Trastuzumab, sowie Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virusvermittelten Gentransfer abgegeben werden können (siehe z. B. US-Patent Nr. 6,069,134).

Wirkungsnachweis von pharmakologischen Inhibitoren auf die Proliferation/Vitalität von Tumorzellen in vitro

1.0 Hintergrund

[0115] In der vorliegenden Versuchsbeschreibung wird die Hemmung der Tumorzellproliferation/Tumorzellvitalität durch Wirkstoffe beschrieben. Die Zellen werden in geeigneter Zelldichte in Mikrotiterplatten (96-well Format) ausgesät und die Testsubstanzen werden in Form einer Konzentrationreihe zugegeben. Nach vier weiteren Tagen der Kultivierung in serumhaltigem Medium kann die Tumorzellproliferation/Tumorzellvitalität mittels eines Alamarblue-Testsystem bestimmt werden.

2.0 Versuchsdurchführung

2.1 Zellkultur

[0116] Beispielsweise käuflich erhältliche Colon-Carcinom-Zelllinien, Zelllinien des Eierstocks, Zelllinien der Prostata oder Zelllinien der Brust etc. Die Zellen werden in Medium kultiviert. In Abständen von mehreren Tagen werden die Zellen mit Hilfe von Trypsin-Lösung von den Kulturschalen abgelöst und in geeigneten Verdünnung in frischem Medium ausgesät. Die Zellen werden bei 37° Celsius und 10% CO₂ kultiviert.

2.2. Aussaat der Zellen

[0117] Eine definierte Zellzahl (z. B. 2000 Zellen) werden pro Kultur/well in einem Volumen von 180 µl Kulturmedium in Mikrotiterplatten (96 well Zellkulturplatten) mit einer Mehrkanalpipette ausgesät. Die Zellen werden anschließend in einem CO₂-Brutschrank (37°C und 10% CO₂) kultiviert.

2.3. Zugabe der Testsubstanzen

[0118] Die Testsubstanzen werden beispielsweise in DMSO gelöst und anschließend in entsprechender Konzentration (gegebenenfalls einer Verdünnungsreihe) im Zellkulturmedium eingesetzt. Die Verdünnungsstufen können je nach Effizienz der Wirkstoffe und gewünschter Spreizung der Konzentrationen angepasst werden. Die Testsubstanzen werden in entsprechenden Konzentrationen mit Zellkulturmedium versetzt. Die Zugabe der Testsubstanzen zu den Zellen kann am selben Tag wie die Aussaat der Zellen erfolgen. Dazu wird aus der Vorverdünnungsplatte jeweils 20 µl Substanzlösung in die Kulturen/wells gegeben. Die Zellen werden für weitere 4 Tage bei 37°Celsius und 10% CO₂ kultiviert.

2.4. Messung der Farbreaktion

[0119] Pro well werden jeweils 20 µl AlamarBlue Reagenz gegeben und die Mikrotiterplatten werden beispielsweise für weitere sieben Stunden in einem CO₂-Brutschrank (bei 37°C und 10% CO₂) inkubiert. Die Platten werden an einem Reader mit einem Fluoreszenzfilter bei einer Wellenlänge von 540 nm gemessen. Die Platten können direkt vor der Messung leicht geschüttelt werden.

3. Auswertung

[0120] Der Extinktionswert der Mediumkontrolle (keine Verwendung von Zellen und Testsubstanzen) wird von allen anderen Extinktionswerten subtrahiert. Die Kontrollen (Zellen ohne Testsubstanz) werden gleich 100 Prozent gesetzt und alle anderen Extinktionswerte hierzu in Beziehung gesetzt (beispielsweise in % der Kontrolle) ausgedrückt:

Rechnung:

$$\frac{100 \cdot (\text{Wert mit Zellen und Testsubstanz} - \text{Wert der Mediumkontrolle})}{(\text{Wert mit Zellen} - \text{Wert der Mediumkontrolle})}$$

[0121] Die Bestimmung von IC₅₀ Werten (50%ige Hemmung) erfolgt mit Hilfe von Statistikprogrammen wie z. B. RS1.

[0122] IC₅₀-Daten erfindungsgemäßer Verbindungen sind in Tabelle 1 angegeben.

4.0 Test zur Inhibierung von PDK1

[0123] Die Versuchsansätze werden in einem Flashplate-System mit 384 wells/Mikrotitrierplatte durchgeführt.

[0124] Pro well werden jeweils die PDK1-Probe His₈-PDK1(□1-50)(3.4 nM), das PDK1-Substrat Biotin-bA-bA-KTFCGTPEYLAPEVRREP-RILSEEEQEMFRDFDYIADWC (400 nM), 4 µM ATP (mit 0.2 µCi ³³P-ATP/well) und die Testsubstanz in 50 µl gebräuchlicher Versuchslösung für 60 Min bei 30°C inkubiert. Die Testsubstanzen werden in entsprechenden Konzentrationen (gegebenenfalls in einer Verdünnungsreihe) eingesetzt. Die Kontrolle wird ohne Testsubstanz durchgeführt. Die Reaktion wird mit gängigen Methoden gestoppt und gewaschen. Die Aktivität der Kinase wird über die eingebaute Radioaktivität im Topcount gemessen. Zur Bestimmung der unspezifischen Kinasereaktion (Leerwert) werden die Versuchsansätze in Gegenwart von 100 nM Staurosporin durchgeführt.

5.0 Auswertung

[0125] Die Radioaktivität (Zerfälle pro Minute) des Leerwerts (keine Verwendung von Testsubstanz in Gegenwart von Staurosporin) wird von allen anderen Radioaktivitätswerten substrahiert. Die Kontrollen (Kinaseaktivität ohne Testsubstanz) werden gleich 100 Prozent gesetzt und alle anderen Radioaktivitätswerte (nach Abzug des Leerwerts) hierzu in Beziehung gesetzt (beispielsweise in % der Kontrolle) ausgedrückt.

Rechnung:

$$\frac{100 \cdot (\text{Wert der Kinaseaktivität mit Testsubstanz-Leerwert})}{(\text{Wert der Kontrolle-Leerwert})} = \% \text{ der Kontrolle}$$

[0126] Die Bestimmung von IC₅₀ Werten (50%ige Hemmung) erfolgt mit Hilfe von Statistikprogrammen wie z. B. RS1. IC₅₀-Daten erfindungsgemäßer Verbindungen sind in Tabelle 1 angegeben.

Material	Best. Nr.	Hersteller
Mikrotiterplatten für die Zellkultur (Nunclon Surface 96well Plate)		167008 Nunc
DMEM	P04-03550	Pan Biotech
PBS (10×) Dulbecco	14200-067	Gibco
96well Platten (Polypropylen)	267334	Nunc
AlamarBlue™	BUF012B	Serotec
FCS	1302	Pan Biotech GmbH
Trypsin/EDTA Solution 10×	L 2153	Biochrom AG
75 cm ² Kulturflaschen	353136	BD Falcon
A2780	93112519	ECACC
Colo205	CCL222	ATCC
MCF7	HTB22	ATCC
PC3	CRL-1435	ATCC
384well Flash Platten	SMP410A001PK	Perkin Elmer

IKKε – Kinase Test (IKKepsilon)

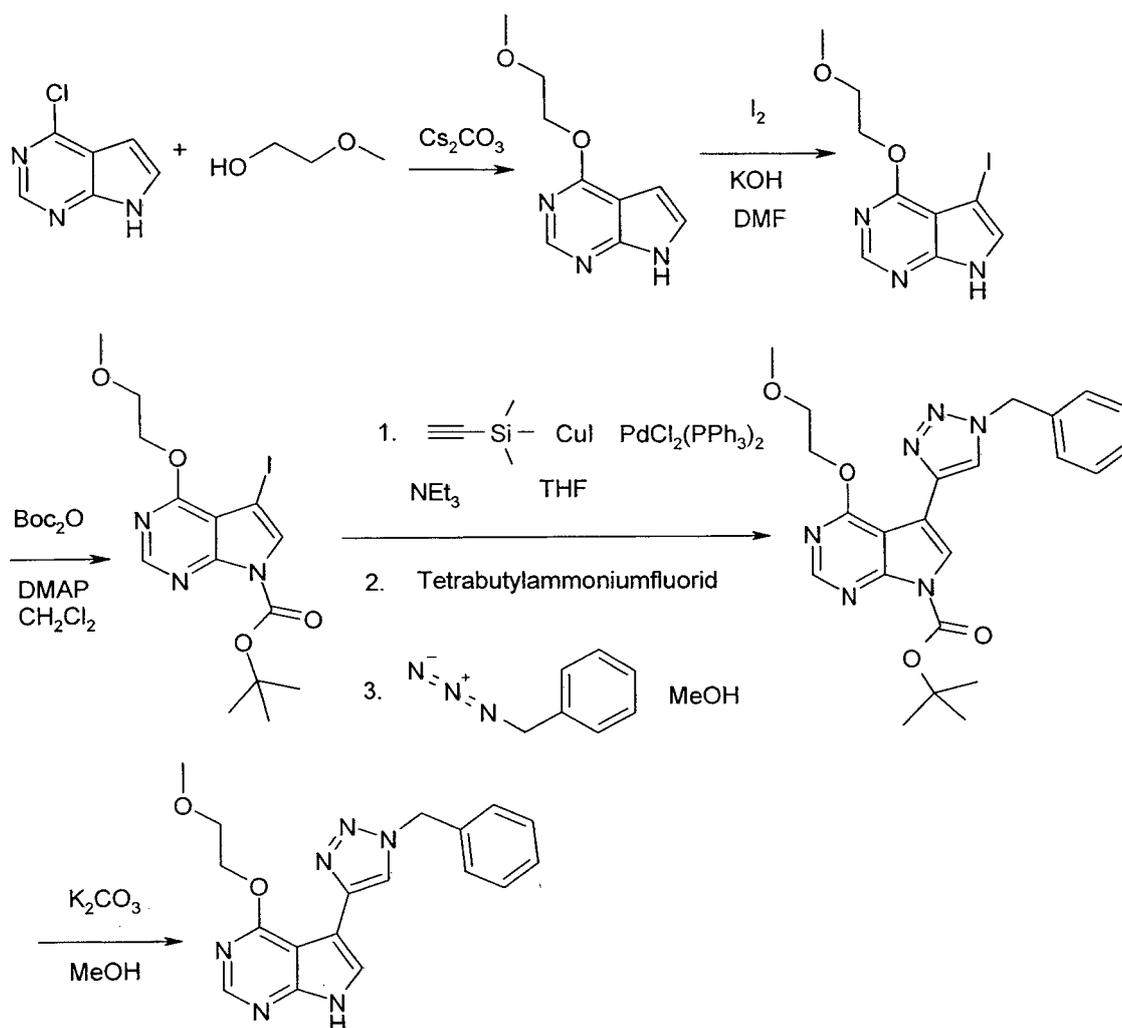
[0127] Der Kinaseassay wird als 384-well Flashplate assay durchgeführt. 1 nM IKKε, 800 nM biotinyliertes IκBα(19-42)-Peptid (Biotin-C6-C6-GLKKERLLDDRHDSGLDSMKDEE) und 10 µM ATP (mit 0,3 µCi ³³P-ATP/well) werden in einem Gesamtvolumen von 50 µl (10 mM MOPS, 10 mM Magnesiumacetat, 0,1 mM EGTA, 1 mM Dithiothreitol, 0,02% Brij35, 0,1% BSA, 0,1% BioStab, pH 7,5) ohne oder mit Prüfsubstanz für 120 Min bei 30°C inkubiert. Die Reaktion wird mit 25 µl 200 mM EDTA-Lösung gestoppt, nach 30 Min bei Raumtemperatur abgesaugt und die Wells 3mal mit 100 µl 0,9%-ige NaCl-Lösung gewaschen. Der unspezifische Anteil der Kinasereaktion (Blank) wird mit 3 µM BX-795 bestimmt. Radioaktivität wird im Topcount gemessen. IC₅₀-Werte werden mit RS1 berechnet.

TBK1 – Kinase Test

[0128] Der Kinaseassay wird als 384-well Flashplate assay durchgeführt. 0,6 nM TANK binding kinase (TBK1), 800 nM biotinyliertes MELK-derived peptide (Biotin-Ah-Ah-AKPKGNKDYHLQTCCGSLAYRRR) und 10 μM ATP (mit 0,25 μCi ^{33}P -ATP/well) werden in einem Gesamtvolumen von 50 μl (10 mM MOPS, 10 mM Magnesiumacetat, 0,1 mM EGTA, 1 mM DTT, 0,02% Brij35, 0,1% BSA, pH 7,5) ohne oder mit Prüfsubstanz für 120 Min bei 30°C inkubiert. Die Reaktion wird mit 25 μl 200 mM EDTA-Lösung gestoppt, nach 30 Min bei Raumtemperatur abgesaugt und die Wells 3mal mit 100 μl 0,9%-ige NaCl-Lösung gewaschen. Der unspezifische Anteil der Kinasereaktion (Blank) wird mit 100 nM Staurosporine bestimmt. Radioaktivität wird im Topcount gemessen. IC_{50} -Werte werden mit RS1 berechnet.

Beispiel 1

Herstellung von 5-(1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-4-(2-methoxy-ethoxy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ("A1")



1.1 Eine Suspension von 1,00 g (6,32 mmol) 4-Chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin und 5,20 g (15,8 mmol) Caesiumcarbonat in 30 ml 2-Methoxy-ethanol wird 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Kieselgur adsorbiert und an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol/wässrigem Ammoniak (100:1:1) als Laufmittel chromatographiert. Man erhält 4-(2-Methoxy-ethoxy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin als farblose Kristalle; F. 137–139°C;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,30 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 3,70–3,73 (m, 2H), 4,57–4,61 (m, 2H), 6,46–6,48 (m, 1H), 7,33–7,36 (m, 1H), 8,35 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 12,0 (bs, 1H).

1.2 Eine Lösung von 1,28 g (5,05 mmol) Iod in 10 ml DMF wird zu einem Gemisch aus 966 mg (5,00 mmol) 4-(2-Methoxy-ethoxy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin und 825 mg (12,5 mmol) festem Kaliumhydroxid in 10 ml DMF zugetropft und das Gemisch anschließend 50 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 100 ml Eiswasser (enthaltend 0,5 Gew.% Ammoniak und 0,1 Gew.% Natriumdisulfit) gegossen und 15 Minuten bei 5°C belassen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit 100 ml

Eiswasser gewaschen und im Vakuum getrocknet: 5-Iod-4-(2-methoxy-ethoxy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin als gelber Feststoff.

1.3 Eine Suspension von 1.33 g (4.15 mmol) 5-Iod-4-(2-methoxy-ethoxy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin in 8 ml Dichlormethan wird mit 49 mg (0.40 mmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt und dann eine Lösung von 1.33 g (5.93 mmol) Di-tert.-butyl-dicarbonat in 8 ml Dichlormethan innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Das Gemisch wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit 85 ml 0.1 N wässriger Salzsäure gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit Petrolether/Ethylacetat als Laufmittel chromatographiert: 5-Iod-4-(2-methoxy-ethoxy)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-carbonsäure-tert.-butylester als blassgelbes Öl;

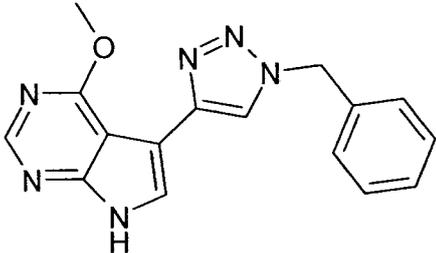
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.67 (s, 9H), 3.49 (s, 3H), 3.84-3.88 (m, 2H), 4.67-4.71 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.62 (s, 1H).

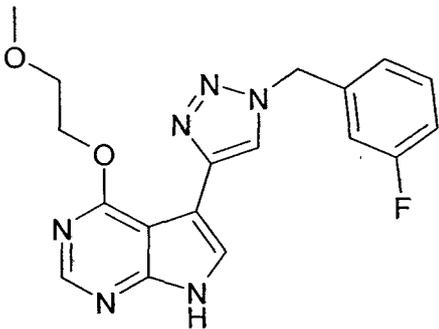
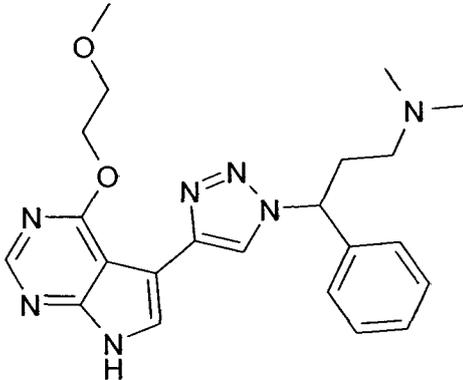
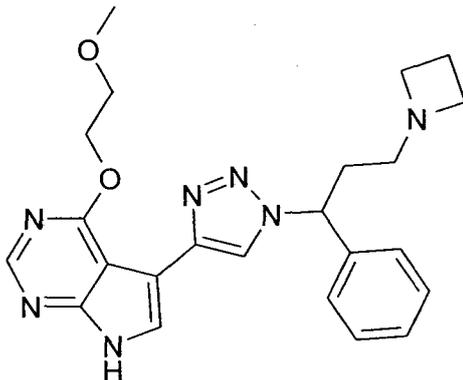
1.4 Zu einer unter Argon gehaltenen Suspension von 24 mg (0.03 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid, 13 mg (0.07 mmol) Kupfer(I)iodid und 720 mg (1.72 mmol) 5-Iod-4-(2-methoxy-ethoxy)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-carbonsäure-tert.-butylester in 9 ml THF werden nacheinander 0.37 ml (2.58 mmol) Trimethylsilylacetylen und 0.48 ml (3.44 mmol) Triethylamin gegeben und die Mischung unter Argon eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 2.58 ml (2.58 mmol) einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird eine Lösung von 234 mg (1.782 mmol) Benzylazid in 9 ml Methanol zugegeben und das Reaktionsgemisch 87 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Kieselgur adsorbiert und an einer Kieselgelsäule mit Petrolether/Ethylacetat 1:1 als Laufmittel chromatographiert: 5-(1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-4-(2-methoxy-ethoxy)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-carbonsäure-tert.-butylester als blassgelber Schaum.

1.5 Eine Lösung von 197 mg (0.56 mmol) 5-(1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-4-(2-methoxy-ethoxy)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-carbonsäure-tert.-butylester in 2.8 ml Methanol wird mit 195 mg (1.40 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Kieselgur adsorbiert und an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniakwasser als Laufmittel chromatographiert: 5-(1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-4-(2-methoxy-ethoxy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin („A1“) als farblose Kristalle; F. 240°C;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.23 (s, 3H), 3.68-3.71 (m, 2H), 4.57-4.60 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.3 (bs, 1H).

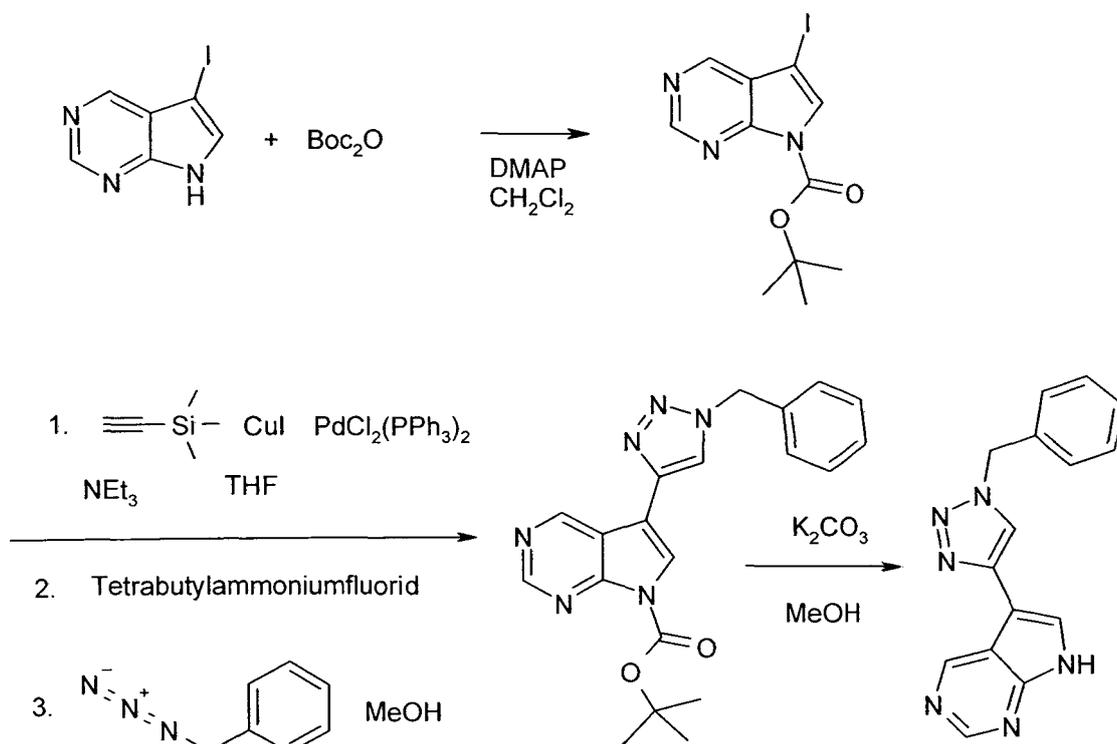
[0129] Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

Nr.	Name / Struktur	
“A2”	5-(1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-4-methoxy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin 	
“A3”	5-[1-(3-Fluorbenzyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-	

	<p>methoxy-ethoxy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin</p> 	
"A4"	<p>(3-{4-[4-(2-Methoxy-ethoxy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-3-phenyl-propyl)-dimethyl-amin</p> 	
"A5"	<p>5-[1-(3-Azetidin-1-yl-1-phenyl-propyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-methoxy-ethoxy)-7H-pyrrolo[2-3-d]pyrimidin</p> 	

Beispiel 2

Herstellung von 5-(1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ("A6")



HPLC/MS-Methode:

Säule: Chromolith SpeedROD RP-18e, $50 \times 4.6 \text{ mm}^2$

Gradient: A:B = 96:4 to 0:100

Flussrate: 2.4 ml/min

Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure

Eluent B: Acetonitril + 0.04% Ameisensäure

Wellenlänge: 220 nm

Massenspektroskopie: Positiv-Modus

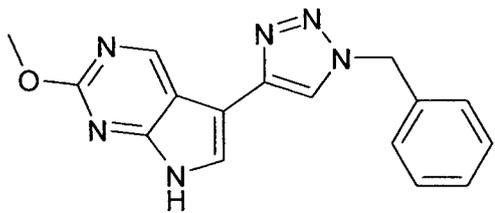
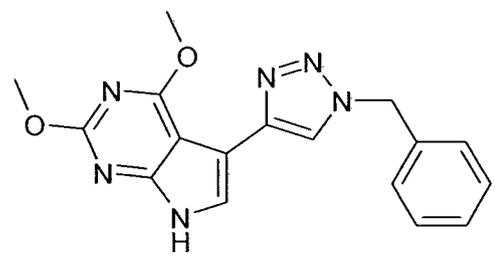
2.1 Eine Suspension von 7.60 g (31.0 mmol) 5-Iod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (Synthese beschrieben in WO 2009/080682) in 200 ml Dichlormethan wird nacheinander mit 10 ml (7.1 mmol) Triethylamin und 379 mg (3.10 mmol) 4-(Dimethylamino)-pyridin versetzt. Dazu wird bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von 7.30 ml (34.0 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat in 200 ml Dichlormethan zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch dreimal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhielt 5-Iod-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-carbonsäure-tert.-butyl-ester als gelben Feststoff; HPLC/MS: 2.26 min, $[\text{M} + \text{H}]$ 346.

2.2 Eine unter Stickstoff gehaltene Suspension von 500 mg (1.45 mmol) 5-Iod-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-carbonsäure-tert-butyl-ester, 19.5 mg (0.028 mmol) Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und 11.2 mg (0.059 mmol) Kupfer(I)-iodid in 5 ml THF wurde mit 361 μl (2.61 mmol) Trimethylsilylacetylen und 402 μl (2.90 mmol) Triethylamin versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde für 10 Minuten Stickstoff durch das Reaktionsgemisch geleitet und anschließend 4.4 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF zugegeben. Nach drei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden 309 mg (2.32 mmol) Benzylazid zugegeben und das Reaktionsgemisch 40 Stunden unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt 5-(1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-carbonsäure-tert-butyl-ester als farblosen Feststoff; HPLC/MS: 2.23 min, $[\text{M} + \text{H}]$ 377.

[0130] Eine Lösung von 13 mg (0.035 mmol) 5-(1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-carbonsäure-tert-butyl-ester in 10 ml Methanol wurde mit 17 mg (0.13 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und der Rückstand durch

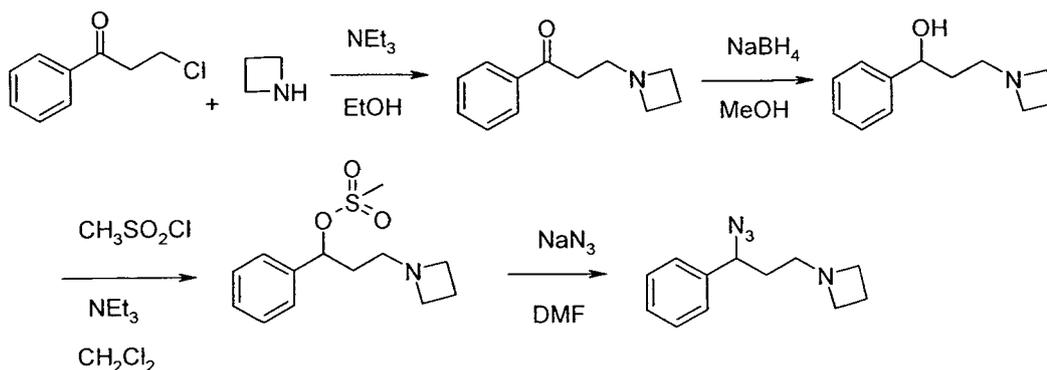
präparative HPLC gereinigt. Man erhielt 5-(1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin als farblosen Feststoff; HPLC/MS: 1.48 min, [M + H] 277.

[0131] "A7" und "A8" werden analog hergestellt, ausgehend von 5-Iod-2-methoxy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin bzw. 5-Iod-2,4-dimethoxy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (beide kommerziell erhältlich).

Nr.	Name / Struktur
"A7"	5-(1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-2-methoxy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin 
"A8"	5-(1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-2,4-dimethoxy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin 

Beispiel 3

Synthese von 1-(3-Azido-3-phenyl-propyl)-azetidin (für die Herstellung von "A5")



3.1 Eine Lösung von 1.00 g (5.93 mmol) 3-Chlor-1-phenyl-propan-1-on in Ethanol wird mit 1.85 ml Triethylamin und 440 μ l (6.55 mmol) Azetidin versetzt und 4 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 3-Azetidin-1-yl-1-phenyl-propan-1-on als farbloses Öl; HPLC/MS 0.7 min; [M + H] 190.

3.2 Zu einer auf 0°C gehaltenen Lösung von 2.76 g (13.7 mmol) 3-Azetidin-1-yl-1-phenyl-propan-1-on in 50 ml Methanol) werden 1.60 g (42.3 mmol) Natriumborhydrid portionsweise zugegeben und 3 h bei RT gerührt. Man gibt Wasser zu, entfernt das Methanol im Vakuum und nimmt den Rückstand mit Ethylacetat auf. Das Gemisch wird dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 3-Azetidin-1-yl-1-phenyl-propan-1-ol als viskoses Öl; HPLC/MS 0.7 min; [M + H] 192.

3.3 Zu einer Lösung von 2.49 g (13.0 mmol) 3-Azetidin-1-yl-1-phenyl-propan-1-ol und 2.70 ml (19.5 mmol) Triethylamin in 65 ml Dichlormethan wird eine Lösung von 1.12 ml (14.30 mmol) Methansulfonylchlorid in 5 ml Dichlormethan zugetropft und das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zum Rückstand eingeeengt: Methansulfonsäure-3-azetidin-1-yl-1-phenyl-propyl-ester als viskoses Öl, das ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt wurde.

3.4 Eine Lösung von 2.00 g (7.43 mmol) Methansulfonsäure-3-azetidin-1-yl-1-phenyl-propyl-ester in 50 ml DMF wird mit 1.50 g (23.1 mmol) Natriumazid versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Ethylacetat/Methanol als Laufmittel chromatographiert: 1-(3-Azido-3-phenyl-propyl)-azetidin als farbloses viskoses Öl; HPLC/MS 0.9 min; [M + H] 217.

[0132] Das für „A4“ benötigte Azid-Derivat wird analog hergestellt.

Inhibierung von PDK1, TBK1 und IKKε
IC₅₀ von erfindungsgemäßen Verbindungen

Verbindung Nr.	IC ₅₀ PDK1	IC ₅₀ TBK1	IC ₅₀ IKKε
"A1"	A	A	B
"A2"			
"A3"			

IC₅₀: 10 nM – 1 μM = A
1 μM – 10 μM = B

Vitalitätsassay
IC₅₀ von erfindungsgemäßen Verbindungen

Verbindung Nr.	IC ₅₀ A2780	IC ₅₀ HCT 116	
"A1"	B	B	

IC₅₀: 10 nM – 1 μM = A
1 μM – 10 μM = B

[0133] Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

Beispiel A: Injektionsgläser

[0134] Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 N Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

[0135] Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

[0136] Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g NaH₂PO₄·2H₂O, 28,48 g Na₂HPO₄·12H₂O und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

[0137] Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

[0138] Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

[0139] Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

[0140] 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

[0141] Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

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

Zitierte Patentliteratur

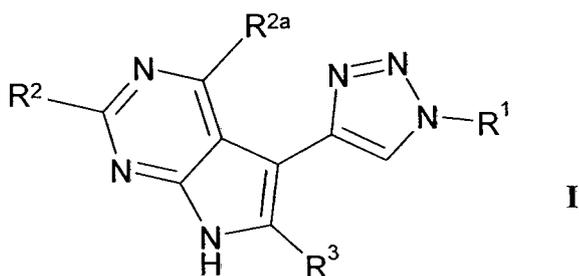
- WO 2010/127754 A1 [0007]
- WO 2008/079988 A2 [0018]
- WO 2008/112217 A1 [0019]
- WO 2008/005457 [0020]
- WO 2008/124849 [0021]
- WO 2006/106326 A1 [0022]
- WO 2008/156726 A1 [0022]
- WO 2009/054941 A1 [0023]
- WO 00/50032 [0112]
- US 6069134 [0114]
- WO 2009/080682 [0129]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- J. S. Boehm et al., Cell 129, 1065–1079, 2007 [0025]
- S. F. Eddy et al., Cancer Res. 2005; 65 (24), 11375–11383 [0026]
- C. Korherr et al., PNAS, 103, 4240–4245, 2006 [0027]
- Y. Chien et al., Cell 127, 157–170, 2006 [0027]
- D. A. Barbie et al., Nature Letters 1–5, 2009 [0027]
- Int. J. Pharm. 115, 61–67 (1995) [0034]
- Rafael Chinchilla und Carmen Nájera, Chem. Rev. 2007, 107, 874–922 [0066]
- Morten Meldal und Christian Wenzel Tornøe, Chem. Rev., 2008, 108 (8), 2952–3015 [0066]
- Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) [0087]

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R^1 A, $-C(R^3)(R^4)-Ar$, $-C(R^3)(R^4)-Het$ oder $-C(R^3)(R^4)-Cyc$,

R^2 , R^{2a} jeweils unabhängig voneinander H, A, Hal, CN, $-[C(R^3)]_n-Ar'$, $-[C(R^3)]_n-Het'$, $-[C(R^3)]_2-Cyc$, OR^3 oder $N(R^3)_2$,

R^3 H oder A,

R^4 H, A, $-[C(R^3)]_mOR^3$, $-[C(R^3)]_mN(R^3)_2$ oder $-[C(R^3)]_mHet^1$,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH_2 -Gruppen durch O-, N und/oder S-Atome und/oder durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Cyc Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$ und/oder $S(O)_nA$ substituiertes Phenyl,

Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $CO-Het^1$, Het^1 , $[C(R^3)]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)]_nHet^1$, $O[C(R^3)]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)]_nHet^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)]_nHet^1$, $CO-Het^1$, CHO und/oder COA substituiertes Phenyl,

Het einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , COR^3 , SO_2NR^3 und/oder $S(O)_nA$ substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4N-, und/oder O- und/oder S-Atomen,

Het' einen ein-, zwei- oder dreikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $CO-Het^1$, Het^1 , $[C(R^3)]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)]_nHet^1$, $O[C(R^3)]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)]_nHet^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)]_nHet^1$, $CO-Het^1$, CHO, COA, =S, =NH, =NA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

Het¹ einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I

n 0, 1 oder 2

m 1 oder 2

bedeuten,

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

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

$R^1 -C(R^3)(R^4)-Ar$ bedeutet,

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

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

R^2 , R^{2a} jeweils unabhängig voneinander H oder A

bedeutet,

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

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

R^4 H, $-[C(R^3)_2]_m N(R^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_m \text{Het}^1$

bedeutet,

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

5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1–4, worin

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH_2 -Gruppen durch ein O-, N und/oder S-Atom und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

bedeutet,

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

6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1–5, worin

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiertes Phenyl

bedeutet,

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

7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1–6, worin

Het¹ einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann,

bedeutet,

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

8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1–7, worin

Het¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A substituiertes Azetidiny, Pyrrolidiny, Tetrahydro-imidazolyl, Tetrahydro-pyrazolyl, Piperidiny, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidiny oder Isoxazolidiny,

bedeutet,

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

9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1–8, worin

R^1 $-C(R^3)(R^4)-\text{Ar}$,

R^2 , R^{2a} jeweils unabhängig voneinander H oder A,

R^3 H oder A,

R^4 H, $-[C(R^3)_2]_m N(R^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_m \text{Het}^1$,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH_2 -Gruppen durch ein O-, N und/oder S-Atom und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal und/oder

A substituiertes Phenyl,

Het¹ einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2,

bedeuten,

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

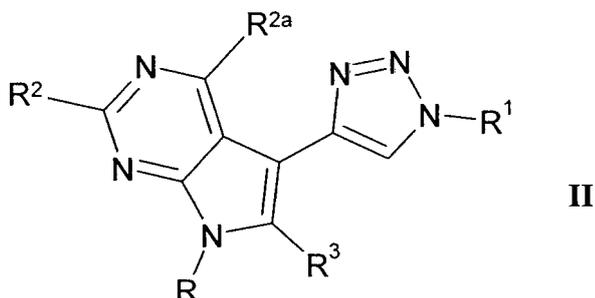
10. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe

Verbindung Nr.	Name und/oder Struktur
"A1"	5-(1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-4-(2-methoxy-ethoxy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
"A2"	5-(1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-4-methoxy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
"A3"	5-[1-(3-Fluorbenzyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-methoxy-ethoxy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

"A4"	(3-{4-[4-(2-Methoxy-ethoxy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-3-phenyl-propyl)-dimethyl-amin
"A5"	5-[1-(3-Azetidin-1-yl-1-phenyl-propyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-methoxy-ethoxy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
"A6"	5-(1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
"A7"	5-(1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-2-methoxy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
"A8"	5-(1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-2,4-dimethoxy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

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

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1–10 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man aus einer Verbindung der Formel II.



worin R¹, R², R^{2a} und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R eine Indolschutzgruppe bedeutet, die Indolschutzgruppe abspaltet, und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

12. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1–10 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

13. Verbindungen nach Anspruch 1–10, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Verwendung zur Behandlung von Tumoren, Tumorwachstum, Tumormetastasen und/oder AIDS.

14. Verbindungen nach Anspruch 13, wobei

- a) der Tumor aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopfs und/oder der Lunge stammt,
- b) der Tumor aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Kolonkarzinom, Glioblastome und/oder Brustkarzinom stammt,
- c) wobei es sich um einen Tumor des Blut- und Immunsystems handelt,
- d) wobei der Tumor aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie stammt.

15. Verbindungen von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1–10 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomeren und Stereoisomeren zur Verwendung zur Behandlung von Tumoren, wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Verbindung aus der Gruppe 1) Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.

16. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1–10 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomeren und Stereoisomeren zur Verwendung zur Behandlung von Tumoren wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in Kombination mit Radiotherapie und einer Verbindung aus der Gruppe 1) Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen