



(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2010 048 800.3**

(22) Anmeldetag: **20.10.2010**

(43) Offenlegungstag: **10.05.2012**

(51) Int Cl.: **C07D 403/12** (2006.01)

C07D 241/44 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(71) Anmelder:

Merck Patent GmbH, 64293, Darmstadt, DE

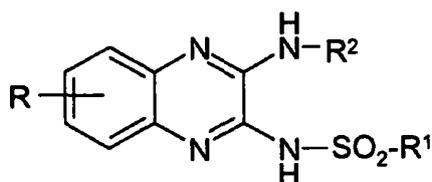
(72) Erfinder:

Klein, Markus, Dr., 64291, Darmstadt, DE; Emde, Ulrich, Dr., 64291, Darmstadt, DE; Buchstaller, Hans-Peter, Dr., 64347, Griesheim, DE; Esdar, Christina, Dr., 55128, Mainz, DE; Poeschke, Oliver, 65201, Wiesbaden, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Chinoxalinderivate**

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel I



worin R, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sind PI3K-Inhibitoren und können u. a. zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, Entzündungen, kardiovaskulären Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen und Tumoren eingesetzt werden.

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0001] Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und deren Verwendung zur Modulation, insbesondere zur Hemmung der Aktivität oder Funktion der Phosphoinositid-3'-OH-Kinase-Familie (nachstehend PI3-Kinasen), zweckmäßigerweise PI3K α , PI3K δ , PI3K β und/oder PI3K γ . Die vorliegende Erfindung betrifft zweckmäßigerweise die Verwendung von Chinoxalinderivaten bei der Behandlung von einer oder mehreren Krankheitszuständen, ausgewählt aus: Autoimmunstörungen, Entzündungskrankheiten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurodegenerativen Krankheiten, Allergie, Asthma, Pankreatitis, Multiorganversagen, Nierenkrankheiten, Blutplättchenaggregation, Krebs, Spermienbeweglichkeit, Transplantationsabstoßung, Transplantatabstoßung und Lungenverletzungen.

[0003] Zellmembranen stellen einen großen Speicher für sekundäre Botenstoffe bereit, die bei einer Reihe von Signaltransduktionswegen in Anspruch genommen werden können. Bezüglich der Funktion und Regulation von Effektorenzymen bei Phospholipid-Signalwegen erzeugen diese Enzyme sekundäre Botenstoffe aus den Membran-Phospholipid-Pools. PI3-Kinasen der Klasse I (beispielsweise PI3K α) sind Kinase-Enzyme mit doppelter Spezifität, d. h. sie zeigen sowohl Lipidkinase-Aktivität (Phosphorylierung von Phosphoinositiden) als auch Proteinkinaseaktivität, von der gezeigt wurde, dass sie Protein als Substrat phosphorylieren kann, einschließlich der Autophosphorylierung als intramolekularer regulatorischer Mechanismus. Diese Enzyme der Phospholipid-Signalwirkung werden durch verschiedene extrazelluläre Signale, wie Wachstumsfaktoren, Mitogene, Integrine (Zell-Zell-Wechselwirkungen), Hormone, Cytokine, Viren, und Neurotransmitter, wie in Schema I nachstehend beschrieben, und auch durch die intrazelluläre Regulation durch andere Signalwirkungsmoleküle (Cross-Talk, wobei das ursprüngliche Signal einige parallele Wege aktivieren kann, die in einem zweiten Schritt durch intrazelluläre Signalwirkungsereignisse Signale auf PI3Ks übertragen), wie beispielsweise kleine GTPasen, Kinasen, oder Phosphatasen, aktiviert. Die intrazelluläre Regulation kann auch aufgrund einer aberanten oder fehlenden Expression zellulärer Onkogene oder Tumorsuppressoren auftreten. Die Intrazellulären Inositol-Phospholipid(Phosphoinositide)-Signalwege starten mit der Aktivierung von Signalwirkungsmolekülen (extrazellulären Liganden, Stimuli, Rezeptordimerisierung, Transaktivierung durch einen heterologen Rezeptor (beispielsweise Rezeptortyrosinkinase) und mit der Rekrutierung und Aktivierung von PI3K, einschließlich der Beteiligung von G-Protein-verknüpftem Transmembran-Rezeptor, der in die Plasmamembran integriert ist.

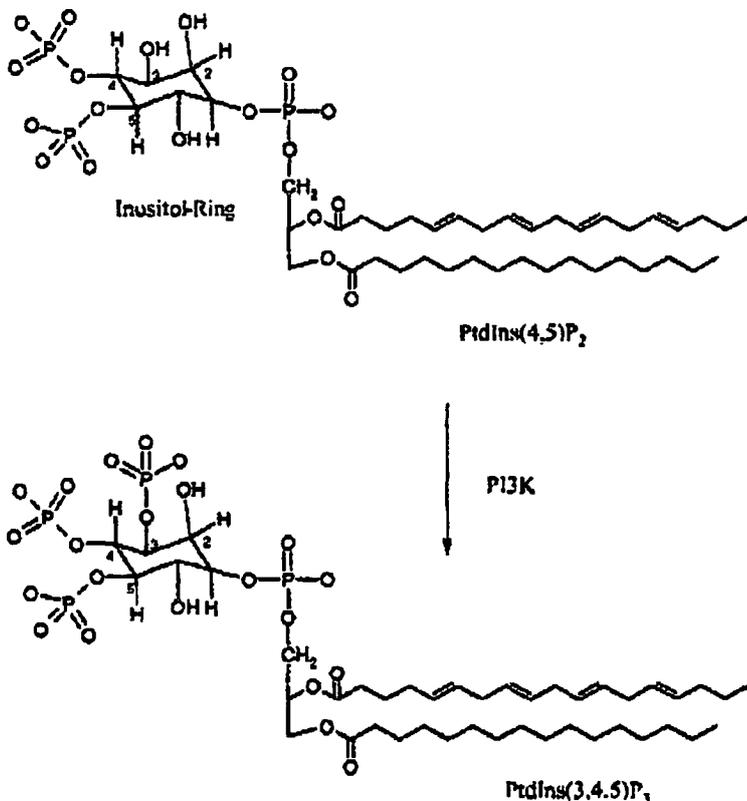
[0004] PI3K wandelt das Membran-Phospholipid PI(4,5)P₂ in PI(3,4,5)P₃ um, das als sekundärer Botenstoff arbeitet. PI und PI(4)P sind ebenfalls Substrate von PI3K und können zu PI3P bzw. PI(3,4)P₂ phosphoryliert bzw. umgewandelt werden. Zudem können diese Phosphoinositide durch 5'-spezifische und 3'-spezifische Phosphatasen in andere Phosphoinositide umgewandelt werden, so dass die PI3K-Enzymaktivität entweder direkt oder indirekt zur Erzeugung von zwei 3'-Phosphoinositid-Subtypen führt, die als sekundäre Botenstoffe in intrazellulären Signaltransduktionswegen arbeiten (Trends Biochem. Sci. 22(7) S. 267–72 (1997) von Vanhaesebroeck et al; Chem. Rev. 101(8) S. 2365–80 (2001) von Leslie et al (2001); Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 17p, 615–75 (2001) von Katso et al. und Cell. Mol. Life Sci. 59(5) S. 761–79 (2002) von Toker et al.). Mehrfache PI3K-Isoformen, die durch ihre katalytischen Untereinheiten, ihre Regulation durch entsprechende regulatorische Untereinheiten, Expressionsmuster und signalspezifische Funktionen (p110 α , β , δ und γ) kategorisiert werden, führen diese Enzymreaktion aus (Exp. Cell. Res. 25 (1) S. 239–54 (1999) von Vanhaesebroeck und Katso et al., 2001, siehe oben).

[0005] Die nah verwandten Isoformen p110 α und β werden ubiquitär exprimiert, wohingegen δ und γ spezifischer im hämatopoetischen Zellsystem, in den glatten Muskelzellen, Myozyten und Endothelzellen exprimiert werden (Trends Biochem. Sci. 22(7) S. 267–72 (1997) von Vanhaesebroeck et al.). Ihre Expression kann auch in einer induzierbaren Weise je nach dem zellulären Gewebetyp und Stimuli sowie entsprechend der jeweiligen Krankheit reguliert werden. Die Induzierbarkeit der Proteinexpression umfasst die Proteinsynthese sowie die Proteindestabilisierung, die zum Teil durch Assoziierung mit regulatorischen Untereinheiten reguliert wird.

[0006] Bisher wurden acht Säugetier-PI3Ks identifiziert, die auf der Basis der Sequenzhomologie, Struktur, Bindungspartner, Aktivierungsmodus, und Substratvorliebe in 3 Hauptklassen (I, II und III) unterteilt werden. In vitro können PI3Ks der Klasse I Phosphatidylinositol (PI), Phosphatidylinositol-4-phosphat (PI4P) und Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PI(4,5)P₂) phosphorylieren, so dass man Phosphatidylinositol-3-phosphat (PI3P), Phosphatidylinositol-3,4-bisphosphat (PI(3,4)P₂), bzw. Phosphatidylinositol-3,4,5-tisphosphat (PI

(3,4,5)P₃ erhält. PI3Ks der Klasse II phosphorylieren PI und Phosphatidylinositol-4-phosphat. PI3Ks der Klasse III können nur PI phosphorylieren (Vanhaesebroeck et al., 1997, siehe oben; Vanhaesebroeck et al., 1999, siehe oben und Leslie et al., 2001, siehe oben).

Schema I: Umwandlung von PI(4,5)P₂ in PIP₃



[0007] Wie in Schema I oben veranschaulicht, phosphorylieren die Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3Ks) das Hydroxyl des dritten Kohlenstoffatoms am Inositol-Ring. Die Phosphorylierung der Phosphoinositide, die PtdIns in 3,4,5-Triphosphat (PtdIns(3,4,5)P₃), PtdIns(3,4)P₂ und PtdIns(3)P überführt, ergibt sekundäre Botenstoffe für verschiedene Signaltransduktionswege, wie sie u. a. für Zellproliferation, Zelldifferenzierung, Zellwachstum, Zellgröße, Zellüberleben, Apoptose, Adhäsion, Zellbeweglichkeit, Zellwanderung, Chemotaxis, Invasion, Cytoskelett-Umlagerung, Zellformänderungen, Vesikel-Trafficking und Stoffwechselweg essentiell sind (Katso et al, 2001, siehe oben and Mol. Med. Today 6(9) S. 347–57 (2000) von Stein). G-Protein-gekoppelte Rezeptoren vermitteln die Phosphoinositid-3'-OH-Kinase-Aktivierung über kleine GTPasen, wie Gβγ und Ras, und folglich spielt die PI3K-Signalwirkung eine zentrale Rolle bei der Entwicklung und Koordination der Zellpolarität und der dynamischen Organisation des Cytoskeletts – die zusammen die Antriebsquelle zur Zellbewegung bereitstellen.

[0008] Chemotaxis – die gerichtete Bewegung von Zellen in Richtung eines Konzentrationsgradienten chemischer Lockstoffe, die auch als Chemokine bezeichnet werden, ist auch an vielen wichtigen Krankheiten beteiligt, wie Entzündung/Autoimmunität, Neurodegeneration, Antigenese, Invasion/Metastase und Wundheilung (Immunol. Today 21(6) S. 260–4 (2000) von Wyman et al.; Science 287 (5455) S. 1049–53 (2000) von Hirsch et al.; FASEB J. 15(11) S. 2019–21 (2001) von Hirsch et al. und Nat. Immunol. 2(2) S. 108–15 (2001) von Gerard et al.).

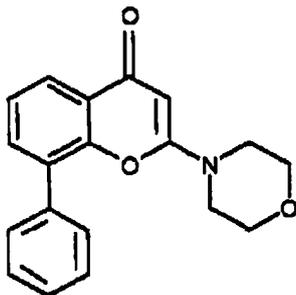
[0009] Fortschritte mit genetischen Ansätzen und pharmakologischen Werkzeugen haben Einblicke in die Signal- und Molekülwege vermittelt, die die Chemotaxis in Reaktion auf durch chemische Lockstoffe aktivierte G-Protein-gekoppelte Sensoren vermitteln. PI3-Kinase, die zur Erzeugung dieser phosphorylierten Signalwirkungsprodukte verantwortlich ist, wurde ursprünglich als Aktivität identifiziert, die mit viralen Onkoproteinen und Wachstumsfaktor-Tyrosinkinase assoziiert ist, die Phosphatidylinositol (PI) und seine phosphorylierten Derivate am 3'-Hydroxyl des Inositol-Rings phosphorylieren (Panayotou et al., Trends Cell Biol. 2 S. 358–60 (1992)). Neuere biochemische Untersuchungen haben jedoch ergeben, dass PI3-Kinasen der Klasse I (beispielsweise die Klasse IB Isoform PI3Kγ) doppelt spezifische Kinase-Enzyme sind, was bedeutet, dass sie sowohl Lipidkinase- als auch Proteinkinase-Aktivität aufweisen, von der gezeigt wurde, dass sie zur Phospho-

rylierung anderer Proteine als Substrate sowie zur Autophosphorylierung als intramolekularer regulatorischer Mechanismus fähig ist.

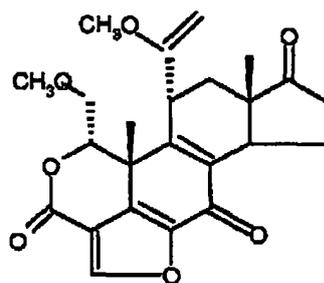
[0010] PI3-Kinase-Aktivierung ist daher wahrscheinlich an verschiedenen Zellantworten beteiligt, einschließlich Zellwachstum, Differenzierung und Apoptose (Parker et al., *Current Biology*, 5 S. 577–99 (1995); Yao et al., *Science*, 267 S. 2003–05 (1995)). PI3-Kinasen scheinen an einer Reihe von Aspekten der Leukozyten-Aktivierung beteiligt zu sein. Eine p85-assoziierte PI3-Kinase-Aktivität ist Befunden zufolge physikalisch mit der Cytoplasma-Domäne von CD28 assoziiert, was ein wichtiges co-stimulatorisches Molekül für die Aktivierung von T-Zellen durch Antigen ist (Pages et al., *Nature*, 369 S. 327–29 (1994); Rudd, *Immunity* 4 S. 527–34 (1996)). Die Aktivierung von T-Zellen durch CD28 senkt die Schwelle zur Aktivierung durch Antigen und steigert die Höhe und die Dauer der proliferativen Reaktion. Diese Wirkungen gehen mit Anstiegen der Transkription einer Reihe von Genen einher, wie u. a. Interleukin-2 (IL2), einem wichtigen T-Zell-Wachstumsfaktor (Fraser et al., *Science* 261 S. 313–16 (1991)). Wird CD28 so mutiert, dass es nicht länger mit PI3-Kinase interagieren kann, versagt die Initiation der IL-2-Produktion, was eine entscheidende Rolle für PI3-Kinase bei der T-Zell-Aktivierung nahe legt. PI3K γ wurde als Mittler der G- β - γ -abhängigen Regulation der JNK-Aktivität identifiziert, und G- β - γ sind Untereinheiten für heterotrimere G-Proteine (Lopez-Illasaca et al., *J. Biol. Chem.* 273(5) S. 2505–8 (1998)). Zelluläre Prozesse, bei denen PI3Ks eine wesentliche Rolle spielen, umfassen die Suppression der Apoptose, Reorganisation des Aktinskeletts, Herzmyocyten-Wachstum, Glycogensynthesestimulation durch Insulin, TNF α vermitteltes Neutrophilen-Priming und Superoxid-Erzeugung und die Leukozytenwanderung und Adhäsion an Endothelzellen.

[0011] Von Laffargue et al., *Immunity* 18(3) S. 441–51 (2002) wurde beschrieben, dass PI3K γ Entzündungssignale über verschiedene G(i)-gekoppelte Rezeptoren weiterleitet, und dass es für die Mastzellenfunktion, Stimuli im Zusammenhang mit Leukozyten, sowie Immunologie entscheidend ist, einschließlich Cytokinen, Chemokinen, Adenosinen, Antikörpern, Integrinen, Aggregationsfaktoren, Wachstumsfaktoren, Viren oder Hormonen (*J. Cell. Sci.* 114 (Pt 16) S. 2803–10 (2001) von Lawlor et al.; Laffargue et al., 2002, siehe oben und *Curr. Opin. Cell Biol.* 14(2) S. 203–13 (2002) von Stephens et al.).

[0012] Spezifische Inhibitoren gegen einzelne Mitglieder einer Familie von Enzymen liefern unschätzbare Werkzeuge für die Entschlüsselung der Funktionen jedes Enzyms. Zwei Verbindungen, LY294002 und Wortmannin (siehe nachstehend), wurden weithin als PI3-Kinase-Inhibitoren verwendet. Diese Verbindungen sind nicht-spezifische PI3K-Inhibitoren, da sie nicht zwischen den vier Mitgliedern der PI3-Kinasen der Klasse I unterscheiden. Die IC₅₀-Werte von Wortmannin gegen jede der verschiedenen PI3-Kinasen der Klasse I liegen beispielsweise im Bereich von 1 bis 10 nM. Entsprechend sind die IC₅₀-Werte für LY294002 gegen jede dieser PI3-Kinasen etwa 15 bis 20 μ M (Fruman et al., *Ann. Rev. Biochem.*, 67, S. 481–507 (1998)), zudem hat es IC₅₀-Werte von 5–10 μ M auf CK2-Proteinkinase und eine geringfügige inhibitorische Aktivität auf Phospholipasen. Wortmannin ist ein Pilz-Metabolit, der die PI3K-Aktivität durch kovalente Bindung an die katalytische Domäne dieses Enzyms irreversibel hemmt. Die Hemmung der PI3K-Aktivität durch Wortmannin eliminiert die anschließende Zellreaktion auf den extrazellulären Faktor. Neutrophile reagieren beispielsweise auf das Chemokin fMet-Leu-Phe (fMLP) durch Stimulation von PI3K und Synthese von PtdIns(3,4,5)P₃. Diese Synthese korreliert mit der Aktivierung des respiratorischen Bursts, der an der Zerstörung der Neutrophilen eindringender Mikroorganismen beteiligt ist. Die Behandlung der Neutrophilen mit Wortmannin verhindert die fMLP-induzierte respiratorische Burst-Reaktion (Thelen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, p. 4960–64 (1994)). Tatsächlich zeigen diese Experimente mit Wortmannin, sowie ein anderer experimenteller Beweis, dass die PI3K-Aktivität in Zellen der hämatopoetischen Linie, insbesondere Neutrophilen, Monocyten und andere Arten von Leukozyten, an vielen der Nicht-Gedächtnis-Immunreaktion beteiligt sind, die mit akuter und chronischer Entzündung einhergehen.



LY294002



Wortmannin

[0013] Auf der Basis von Untersuchungen mit Wortmannin gibt es einen Beweis, dass die PI3-Kinasefunktion auch für einige Aspekte der Leukozyten-Signalwirkung durch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren notwendig ist (Thelen et al., 1994, siehe oben). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Wortmannin und LY294002 die Neutrophilenwanderung und die Freisetzung von Superoxid blockieren. Die Carboxygenase-hemmenden Benzofuran-Derivate sind von John M. Janusz et al., in *J. Med. Chem.* 1998; Vol. 41, No. 18. offenbart.

[0014] Es ist mittlerweile gut verstanden, dass die Deregulation von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen zur Bildung maligner Tumore beiträgt, beispielsweise über den Anstieg von Zellwachstum und Proliferation oder ein gesteigertes Zellüberleben. Es ist nun auch bekannt, dass Signalwege, die durch die PI3K-Familie vermittelt werden, eine zentrale Rolle bei einer Reihe von Zellprozessen spielen, wie u. a. bei der Proliferation, und dem Überleben, und die Deregulation dieser Wege ist ein ursächlicher Faktor bei einem breiten Spektrum von Krebserkrankungen beim Menschen und anderen Krankheiten (Katso et al., *Annual Rev. Cell Dev. Biol.* 2001, 17: 615–617 und Foster et al., *J. Cell Science.* 2003, U6: 3037–3040).

[0015] PI3K der Klasse I ist ein Heterodimer, das aus einer katalytischen p110-Untereinheit und einer regulatorischen Untereinheit besteht, und die Familie ist auf der Basis der regulatorischen Partner und der Regulationsmechanismen weiter in Enzyme der Klasse Ia und Klasse Ib unterteilt. Die Enzyme der Klasse Ia bestehen aus drei verschiedenen katalytischen Untereinheiten (p110 α , p110 β , und p110 δ), die mit fünf verschiedenen regulatorischen Untereinheiten (p85 α , p55 α , p50 α , p85 β und p55 γ) dimerisieren, wobei alle katalytischen Untereinheiten mit allen regulatorischen Untereinheiten interagieren können, so dass verschiedene Heterodimere erhalten werden. Die PI3K der Klasse Ia werden im Allgemeinen in Reaktion auf die Wachstumsfaktor-Stimulation von Rezeptor Tyrosinkinase über die Interaktion der regulatorischen SH2-Domänen-Untereinheit mit spezifischen Phosphotyrosin-Resten des aktivierten Rezeptors oder Adapterproteinen, wie IRS-1, aktiviert. Kleine GTPasen (beispielsweise ras) sind ebenfalls an der Aktivierung von PI3K zusammen mit der Rezeptor-Tyrosinkinaseaktivierung beteiligt. Sowohl p110 α als auch p110 β werden konstitutiv bei allen Zelltypen beteiligt, wohingegen die p110 δ -Expression stärker auf Leukozytenpopulationen und einige Epithelzellen eingeschränkt ist. Das einzige Enzym der Klasse Ib besteht dagegen aus einer katalytischen p110 γ -Untereinheit, die mit einer regulatorischen p101-Untereinheit interagiert. Das Enzym der Klasse Ib wird darüber hinaus durch G-Protein-gekoppelte Rezeptor-(GPCR)-Systeme aktiviert, und seine Expression scheint auf Leukozyten beschränkt zu sein.

[0016] Mittlerweile zeigt ein deutlicher Beweis, dass PI3K-Enzyme der Klasse Ia zur Tumorigenese bei einer großen Vielzahl von menschlichen Krebserkrankungen beitragen, und zwar entweder direkt oder indirekt (Vivanco and Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489–501). Die p110 α -Untereinheit ist beispielsweise in einigen Tumoren amplifiziert, wie beispielsweise in Ovarialtumoren (Shayesteh, et al., *Nature Genetics*, 1999, 21: 99–102) und Cervix (Ma et al, *Oncogene*, 2000, 19: 2739–2744). Neuerdings wurden aktivierende Mutationen in p110 α (PIK3CA-Gen) mit verschiedenen anderen Tumoren in Verbindung gebracht, wie beispielsweise Kolon- und Brust- und Lungentumoren (Samuels, et al., *Science*, 2004, 304, 554). Tumor-verwandte Mutationen bei p85 α wurden ebenfalls bei Krebserkrankungen identifiziert, wie Ovar- und Kolon-Krebs (Philp et al., *Cancer Research*, 2001, 61, 7426–7429). Neben direkten Effekten ist die Aktivierung der PI3K der Klasse I wahrscheinlich an tumorigenen Ereignissen beteiligt, die stromaufwärts von Signalwegen auftreten, beispielsweise mittels ligandenabhängiger oder ligandenunabhängiger Aktivierung von Rezeptor-Tyrosin-Kinasen, GPCR-Systemen oder Integrinen (Vera et al., *Cancer Treatment Reviews*, 2004, 30, 193–204). Beispiele für solche stromaufwärts gelegenen Signalwege umfassen die Überexpression der Rezeptor-Tyrosin-Kinase Erb2 bei einer Reihe von Tumoren, die zur Aktivierung von PI3K-vermittelten Wegen (Harari et al., *Oncogene*, 2000, 19, 6102–6114) und Überexpression des Onkogens Ras führen (Kauffmann-Zeh et al., *Nature*, 1997, 385, 544–548). Zudem können PI3Ks der Klasse Ia indirekt zur Tumorigenese beitragen, die durch verschiedene stromabwärts gelegene Signalereignisse verursacht werden. Der Funktionsverlust der PTEN-Tumorsuppressor-Phosphatase, die die Umwandlung von PI(3,4,5) P_3 zurück zu PI(4,5) P_2 katalysiert, ist beispielsweise mit einem sehr breiten Bereich an Tumoren über die Deregulation der PI3K-vermittelten Produktion von PI(3,4,5) P_3 assoziiert (Simpson and Parsons, *Exp. Cell Res.*, 2001, 264, 29–41). Zudem trägt die Steigerung der Wirkungen anderer PI3K-vermittelter Signalereignisse wahrscheinlich zu einer Reihe von Krebserkrankungen bei, beispielsweise durch Aktivierung von AKT (Nicholson and Andeson, *Cellular Signaling*, 2002, 14, 381–395).

[0017] Neben einer Rolle bei der Vermittlung der Proliferations- und Überlebenssignalwirkung in Tumorzellen gibt es einen guten Beweis, dass PI3K-Enzyme der Klasse I auch zur Tumorigenese beitragen, und zwar über ihre Funktion bei tumorassoziierten Stromazellen. Die PI3K-Signalwirkung spielt bekanntlich eine wichtige Rolle bei der Vermittlung angiogener Ereignisse in Endothelzellen in Reaktion auf proangiogene Faktoren wie VEGF (Abid et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 294–300). Da die PI3K-Enzyme der Klasse I auch an Beweglichkeit und Wanderung beteiligt sind (Sawyer, *Expert Opinion investing. Drugs*, 2004, 13,

1–19), wird angenommen, dass die PI3K-Inhibitoren einen therapeutischen Nutzen über die Hemmung von Tumorzellinvasion und Metastase bereitstellen.

[0018] Die Synthese von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der PI3-Kinasen spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

[0019] Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen Inhibitoren der Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3Ks) sind. Wird das Phosphoinositid-3-Kinase-(PI3K)-Enzym durch eine erfindungsgemäße Verbindung gehemmt, kann PI3K nicht seine enzymatischen, biologischen und/oder pharmakologischen Wirkungen ausüben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen, Entzündungserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Allergie, Asthma, Pankreatitis, Multiorganversagen, Nierenerkrankungen, Blutplättchenaggregation, Krebs, Spermienbeweglichkeit, Transplantationsabstoßung, Transplantat-Abstoßung und Lungenverletzungen.

[0020] Die Verbindungen der Formel (I) eignen sich insbesondere als Arzneimittel für die Behandlung von Autoimmun-Krankheiten, Entzündungserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Allergie, Asthma, Pankreatitis, Multiorganversagen, Nierenerkrankungen, Blutplättchenaggregation, Krebs, Spermienbeweglichkeit, Transplantationsabstoßung, Transplantatabstoßung und Lungenverletzungen. Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel (I) Inhibitoren von einer oder mehreren Phosphatoinositid-3-Kinasen (PI3Ks), zweckmäßigerweise Phosphatoinositid-3-kinase γ (PI3K γ), Phosphatoinositid-3-kinase α (PI3K α), Phosphatoinositid-3-kinase β (PI3K β), und/oder Phosphatoinositid-3-kinase δ (PI3K δ).

[0021] Die Verbindungen der Formel (I) eignen sich zur Modulation, insbesondere zur Hemmung der Aktivität von Phosphatoinositid-3-kinasen (PI3K), zweckmäßigerweise Phosphatoinositid-3-kinase (PI3K α). Daher eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung von Störungen, die durch PI3Ks vermittelt werden. Die Behandlung beinhaltet die Modulation – insbesondere die Hemmung oder die Abwärtsregulation – von Phosphatoinositid-3-kinasen.

[0022] Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Störung verwendet, die aus multipler Sklerose, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, entzündlicher Darmerkrankung, Lungenentzündung, Thrombose oder Gehirninfection bzw. -entzündung, wie Meningitis oder Encephalitis, Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, ZNS-Trauma, Schlaganfall, oder ischämischen Zuständen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie Atherosklerose, Herzhypertrophie, Fehlfunktion der Herzmyocyten, erhöhtem Blutdruck oder Vasokonstriktion ausgewählt ist.

[0023] Vorzugsweise eignen sich die Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Entzündungskrankheiten, wie multipler Sklerose, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, entzündlicher Darmerkrankung, Lungenentzündung, Thrombose oder Gehirninfection bzw. -entzündung, wie Meningitis oder Encephalitis.

[0024] Vorzugsweise eignen sich die Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten, wie u. a. multipler Sklerose, Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, ZNS-Trauma, Schlaganfall oder ischämischen Zuständen.

[0025] Vorzugsweise eignen sich die Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie Atherosklerose, Herzhypertrophie, Fehlfunktion der Herzmyocyten, erhöhtem Blutdruck oder Vasokonstriktion.

[0026] Vorzugsweise eignen sich die Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung von chronischer obstruktiver Lungenkrankheit, Fibrose nach anaphylaktischem Schock, Psoriasis, allergischen Erkrankungen, Asthma, Schlaganfall, ischämischen Zuständen, Ischämie-Reperfusion, Blutplättchen-Aggregation bzw. Aktivierung, Skelettmuskel-Atrophie bzw. -Hypertrophie, Leukozyten-Rekrutierung bei Krebsgewebe, Angiogenese, Invasions-Metastase, insbesondere Melanom, Karposi-Sarkom, akuten und chronischen Bakterien- und Virusinfektionen, Sepsis, Transplantationsabstoßung, Transplantatabstoßung, Glomerulosklerose, Glomerulomephritis, progressiver Nierenfibrose, Endothel- und Epithel-Verletzungen in der Lunge und Atemwegs-entzündung in der Lunge.

[0027] Da die pharmazeutisch aktiven Verbindungen der vorliegenden Erfindung als PI3-Kinase-Inhibitoren aktiv sind, insbesondere die Verbindungen, die p13K α entweder selektiv oder zusammen mit einer oder mehreren von PI3K δ , PI3K β und/oder PI3K γ hemmen, weisen sie bei der Behandlung von Krebs therapeutischen Nutzen auf.

[0028] Die Erfindung betrifft vorzugsweise ein Verfahren zur Behandlung von Krebs in einem Säugetier, einschließlich Mensch, wobei der Krebs ausgewählt ist aus: Gehirn (Gliomen), Glioblastomen, Leukämien, Bannayan-Zonana-Syndrom, Cowden-Krankheit, Lhermitte-Duclos-Krankheit, Brust-, entzündlichem Brust-Krebs, Wilm's Tumor, Ewings's Sarkom, Rhabdomyosarkom, Ependyom, Medulloblastom, Kolon, Kopf und Hals, Niere, Lunge, Leber, Melanom, Ovar, Pankreas, Prostata, Sarkom, Osteosarkom, Riesenzelltumor von Knochen und Thyroid.

[0029] Die Erfindung betrifft vorzugsweise ein Verfahren zur Behandlung von Krebs in einem Säugetier, einschließlich Mensch, wobei der Krebs ausgewählt ist aus: lymphoblastischer T-Zell-Leukämie, chronischer myelogener Leukämie, chronischer Lymphocyten-Leukämie, Hairy-Cell-Leukämie, akuter lymphoblastischer Leukämie, akuter myelogener Leukämie, chronischer Neutrophilen-Leukämie, akuter lymphoblastischer T-Zell-Leukämie, Plasmacytom, immunoblastischer Großzell-Leukämie, Mantelzell-Leukämie, multiplem Myelom, Megakaryoblasten-Leukämie, multiplem Myelom, akuter Megakaryocyten-Leukämie, Promyelocyten-Leukämie und Erythroleukämie.

[0030] Die Erfindung betrifft vorzugsweise ein Verfahren zum Behandeln von Krebs in einem Säugetier, einschließlich Mensch, wobei der Krebs ausgewählt ist aus malignem Lymphom, Hodgkins-Lymphom, Non-Hodgkins-Lymphom, lymphoblastischem T-Zell-Lymphom, Burkitt's Lymphom und Follikel-Lymphom.

[0031] Die Erfindung betrifft vorzugsweise ein Verfahren zum Behandeln von Krebs in einem Säugetier, einschließlich Mensch, wobei der Krebs ausgewählt ist aus: Neuroblastom, Blasenkrebs, urotheliale Krebs, Lungenkrebs, Vulva-Krebs, Cervix-Krebs, Endometrium-Krebs, Nierenkrebs, Mesotheliom, Ösophagus-Krebs, Speicheldrüsenkrebs, hepatozellulärem Krebs, Darmkrebs, nasopharyngealem Krebs, bukkalem Krebs, Mundkrebs, GIST (gastrointestinalem Stromatumor) und Hodenkrebs.

[0032] Weiterhin können die Verbindungen der Formel I verwendet werden, um bei gewissen existierenden Krebschemotherapien additive oder synergistische Effekte bereitzustellen, und/oder können dazu verwendet werden, um die Wirksamkeit gewisser existierender Krebschemotherapien und -bestrahlungen wiederherzustellen.

[0033] Weiterhin können die Verbindungen der Formel I zur Isolierung und zur Untersuchung der Aktivität oder Expression von PI3-Kinase verwendet werden. Außerdem eignen sie sich insbesondere zur Verwendung in diagnostischen Verfahren zu Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter PI3-Kinase-Aktivität.

[0034] Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine in vivo 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 wird durch Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen vor Entwicklung der evidenten Krankheit, z. B. zur Verhinderung des Tumorwachstums, Verhinderung metastatischen Wachstums, der Herabsetzung von mit kardiovaskulärer Chirurgie einhergehenden Restenosen usw. erreicht. Als Alternative werden die Verbindungen zur Behandlung andauernder Krankheiten durch Stabilisation oder Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten verwendet.

[0035] Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies 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.

[0036] 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 kombiniert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren 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 nach der Behandlung zurückbleibender lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.

[0037] 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 erhebliche 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.

[0038] Zur Identifizierung eines Signalübertragungswegs und zum Nachweis von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Signalübertragungswegen wurden von verschiedenen Wissenschaftlern geeignete Modelle oder Modellsysteme entwickelt, z. B. Zellkulturmodelle (z. B. Khwaja et al., EMBO, 1997, 18, 2783–93) und Modelle transgener Tiere (z. B. White et al., Oncogene, 2001, 20, 7084–7072). Zur Bestimmung bestimmter Stufen in der Signalübertragungskaskade können wechselwirkende Verbindungen genutzt werden, um das Signal zu modulieren (z. B. Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95–105). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Reagenzien zur Testung kinaseabhängiger Signalübertragungswege in Tieren und/oder Zellkulturmodellen oder in den in dieser Anmeldung genannten klinischen Erkrankungen verwendet werden.

[0039] Die Messung der Kinaseaktivität ist eine dem Fachmann wohlbekannt Technik. Generische Testsysteme zur Bestimmung der Kinaseaktivität mit Substraten, z. B. Histon (z. B. Alessi et al., FEBS Lett. 1998, 399, 3, Seiten 333–338) oder dem basischen Myelinprotein sind in der Literatur beschrieben (z. B. Campos-González, R. und Glenney, Jr., J. R. 1992, J. Biol. Chem. 267, Seite 14535).

[0040] Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung. Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11–19) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit γ ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer-(HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations-(FR-)Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191–214).

[0041] Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidasekonjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

STAND DER TECHNIK

[0042] Pyrazinderivate und ihre Verwendung als PI3K-Inhibitoren sind in der WO 2007/023186 A1 offenbart.

[0043] Pyridopyrimidine sind in der WO 2009/039140 A1 als PI3-Kinaseinhibitoren beschrieben.

[0044] Andere Chinoxalinderivate sind in der WO 2008/127594 als PI3K-Inhibitoren offenbart.

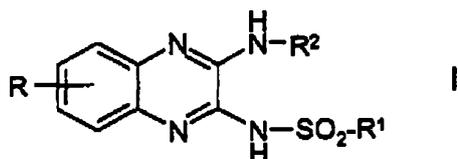
[0045] Wiederum andere Chinoxalinderivate sind zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, Entzündungen oder Krebs in WO 2008/101979 A1 beschrieben. Im Vergleich zu anderen Chinoxalinderivaten, die in WO 2008/101979 offenbart sind, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen verbesserte inhibierende Eigenschaften auf PI3 Kinase auf (Tabelle 1).

[0046] Andere Chinoxalinderivate zur Krebsbekämpfung sind in der WO 2008/021389 A2 offenbart.

[0047] Weitere Chinoxalinderivate zur Krebsbekämpfung sind in der WO 2007/044729 A2 offenbart.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0048] Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

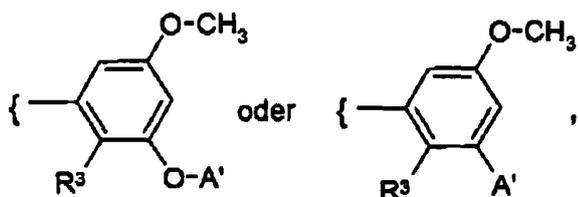
R H, Hal oder A,

R¹ Het¹, Ar¹, A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, (CH₂)_pCN oder (CH₂)_pSO₂A,

R² Ar² oder Het²,

Het¹ einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, CF₂NH₂, CF₂NHA, CF₂NA₂, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, CN, =O, Hal, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, COOH, COOA, O(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nOA, O(CH₂)_nNH₂, NH(CH₂)_nNH₂, SO₂A und/oder SO₂NH₂ substituiert sein kann,

Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch CN, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, NHCOOA, NHCOA, Hal, COOH, COOA, COHet³, A, NHSO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂ und/oder SO₂A substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, Ar²



A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-4 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Het² einen ein- oder zweikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der durch OCH₃ substituiert ist und zusätzlich durch R⁴ substituiert sein kann,

R³ Hal, (CH₂)_nHet³, O(CH₂)_nHet³ oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OH, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können, und/oder worin eine, zwei oder drei nicht benachbarte CH₂-Gruppen durch O, NH, NA', S, SO, SO₂ und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,

R⁴ (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂ oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OH, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können, und/oder worin eine, zwei oder drei nicht benachbarte CH₂-Gruppen durch O, NH, NA', S, SO, SO₂ und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,

Het³ einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A, Hal und/oder =O substituiert sein kann,

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

cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder 1,

p 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

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

[0049] 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), 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.

[0050] Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z. B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

[0051] Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

[0052] Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61–67 (1995) beschrieben ist.

[0053] 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.

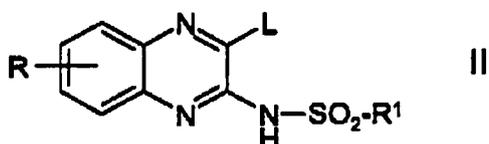
[0054] Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat: verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

[0055] Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

[0056] 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.

[0057] Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

[0058] 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 eine Verbindung der Formel II



worin

R und R¹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,
mit einer Verbindung der Formel III



III,

worin

R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
umsetzt,
und/oder
eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

[0059] Vor- und nachstehend haben die Reste R, R¹ und R² die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

Abkürzungen:

DCM	= Dichlormethan
DMA	= Dimethylacetamid
DMF	= Dimethylformamid
EE	= Essigsäureethylester
PE	= Petrolether
RT	= Raumtemperatur
TFA	= Trifluoressigsäure

[0060] 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.

[0061] 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.

[0062] Cyclisches Alkyl (Cycloalkyl) bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

[0063] A' bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3 oder 4 C-Atome.

[0064] R bedeutet vorzugsweise H.

[0065] Ar¹ bedeutet z. B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenol, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Methylsulfanylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

[0066] Het¹ 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-Isindolyl, Indazolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 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-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyll, 5- oder 6-Chinoxalinyll, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl, 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl oder Dibenzofuranyl.

[0067] Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

[0068] Ungeachtet weiterer Substitutionen kann Het¹ 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-Pyrrolidinyll, 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-Piperidinyll, 2-, 3- oder 4-Morpholinyll, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1, 3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyll, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyll, 1-, 2- oder 3-Piperazinyll, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyll, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyll, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyll, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3, 4-(Difluormethylenedioxy)-phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-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, 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl, 3,4-Dihydro-2-oxo-1H-chinazolinyll, 2,3-Dihydro-benzoxazolyl, 2-Oxo-2,3-dihydro-benzoxazolyl, 2,3-Dihydro-benzimidazolyl, 1,3-Dihydroindol, 2-Oxo-1,3-dihydro-indol oder 2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazolyl.

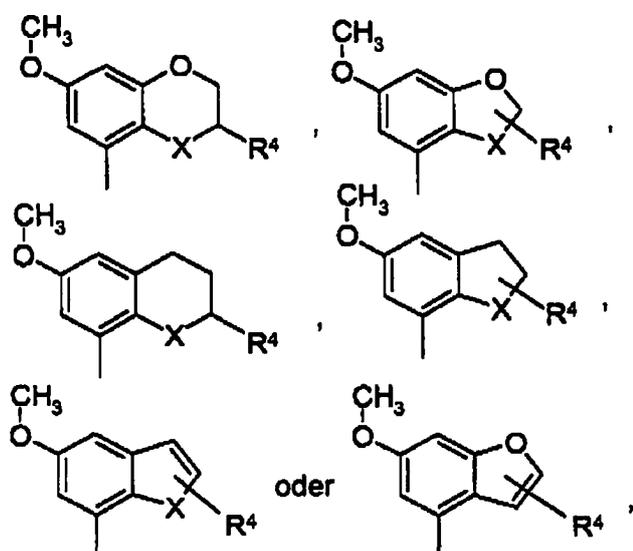
[0069] Het¹ bedeutet besonders bevorzugt Piperidinyll, Pyrrolidinyll, Morpholinyll, Piperazinyll, Oxazolidinyll, Tetrahydrothienyl, Thiomorpholinyll, Pyrazolyl, Pyridinyll, Pyrimidinyll, Furyll, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Imidazolyl, Pyrrolyll, Isoxazolyl oder Imidazolidinyll, wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, CF₂NH₂, CF₂NHA, CF₂NA₂, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, CN und/oder =O substituiert sein können.

[0070] Het² bedeutet, ungeachtet weiterer Substitutionen, z. B. 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyll, 4- oder 5-Isoindolyll, Indazolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 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-Chinolyll, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyll, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyll, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyll, 5- oder 6-Chinoxalinyll, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyll, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl, 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl oder Dibenzofuranyl.

[0071] Die heterocyclischen Reste können auch teilweise hydriert sein.

[0072] Ungeachtet weiterer Substitutionen kann Het² also z. B. auch bedeuten 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyll, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyll, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyll, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-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, 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl, 3,4-Dihydro-2-oxo-1H-chinazolinyll, 2,3-Dihydro-benzoxazolyl, 2-Oxo-2,3-dihydro-benzoxazolyl, 2,3-Dihydrobenzimidazolyl, 1,3-Dihydroindol, 2-Oxo-1,3-dihydro-Indol oder 2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazolyl.

[0073] Het² bedeutet vorzugsweise



wobei

X O, NH oder S,

R⁴ H, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂ oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OH, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können, und/oder worin eine, zwei oder drei nicht benachbarte CH₂-Gruppen durch O, NH, NA', S, SO, SO₂ und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können, bedeuten.

[0074] Het² bedeutet besonders bevorzugt Benzodioxolyl, Dihydrobenzofuranyl, Dihydrobenzodioxinyl oder Benzofuranyl, wobei die Reste einfach durch OCH₃ substituiert sind und zusätzlich durch R⁴ substituiert sein können.

[0075] R³ bedeutet vorzugsweise Hal, (CH₂)_nHet³, O(CH₂)_nHet³, A', OA', (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA', (CH₂)_nNA'₂, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA', O(CH₂)_nCHA'OH, O(CH₂)_nCHA'OA', O(CH₂)_nCHA'(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nCHA'(CH₂)_nOA', O(CH₂)_mSO₂A', O(CH₂)_mSOA', O(CH₂)_mO(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mO(CH₂)_mOA', O(CH₂)_nCHOH(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nSO(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nSO₂(CH₂)_nOH, O(CH₂)_mNA(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mOA', NH(CH₂)_mOH, NH(CH₂)_nNH₂ oder NH(CH₂)_mOA', wobei m 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

[0076] R⁴ bedeutet vorzugsweise (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA', (CH₂)_nCONA'₂, A', OA', (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA', (CH₂)_nNA'₂, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA', O(CH₂)_nCHA'OH, O(CH₂)_nCHA'OA', O(CH₂)_nCHA'(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nCHA'(CH₂)_nOA', O(CH₂)_mSO₂A', O(CH₂)_mSOA', O(CH₂)_mO(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mO(CH₂)_mOA', O(CH₂)_nCHOH(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nSO(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nSO₂(CH₂)_nOH, O(CH₂)_mNA(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mOA', NH(CH₂)_mOH, NH(CH₂)_nNH₂ oder NH(CH₂)_mOA', wobei m 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

[0077] Het³ bedeutet vorzugsweise Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Acetidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl, Tetrahydrothienyl, Tetrahydropyranyl oder Thiomorpholinyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch =O, Hal und/oder A' substituiert sein können.

[0078] D bedeutet, ungeachtet weiterer Substitutionen, z. B. Thiazol-diyl, Thiophen-diyl, Furan-diyl, Pyrrol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl, Oxadiazol-diyl, Pyrazol-diyl, Imidazol-diyl, Thiadiazol-diyl, Pyridazin-diyl, Pyrazin-diyl, Pyridin-diyl oder Pyrimidin-diyl, wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiert sein können.

[0079] Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl.

[0080] Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d. h. unabhängig voneinander sind.

[0081] Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen.

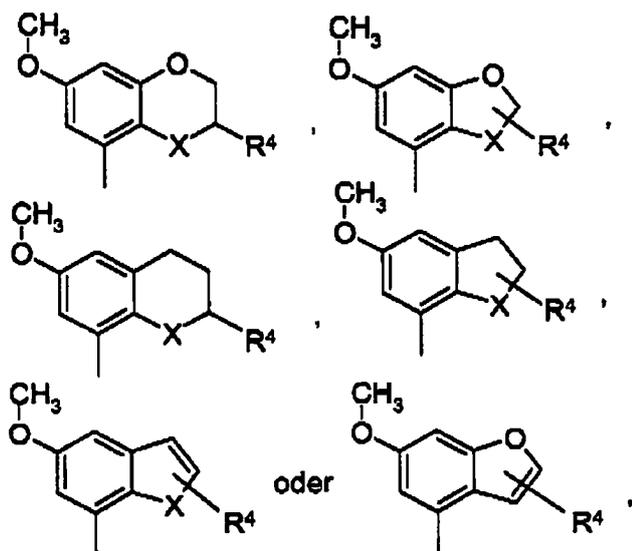
[0082] Die Formel I umschließt alle diese Formen.

[0083] 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 Ih 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 H bedeutet;

in Ib Het¹ Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl, Tetrahydrothienyl, Thiomorpholinyl, Pyrazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl oder Imidazolidinyl, wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, CF₂NH₂, CF₂NHA, CF₂NA₂, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, CN und/oder =O substituiert sein können,

bedeutet;

in Ic Het²



X O, NH oder S,

R⁴ H, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂ oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OH, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können, und/oder worin eine, zwei oder drei nicht benachbarte CH₂-Gruppen durch O, NH, NA', S, SO, SO₂ und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,

bedeuten;

in Id Het² Benzodioxolyl, Dihydrobenzofuranyl, Dihydrobenzodioxinyl oder Benzofuranyl, wobei die Reste einfach durch OCH₃ substituiert sind und zusätzlich durch R⁴ substituiert sein können,

bedeutet;

in le R³ Hal, (CH₂)_nHet³, O(CH₂)_nHet³, A', OA', (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA', (CH₂)_nNA'₂, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA', O(CH₂)_nCHA'OH, O(CH₂)_nCHA'OA', O(CH₂)_nCHA'(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nCHA'(CH₂)_nOA', O(CH₂)_mSO₂A', O(CH₂)_mSOA', O(CH₂)_mO(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mO(CH₂)_mOA', O(CH₂)_nCHOH(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nSO(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nSO₂(CH₂)_nOH, O(CH₂)_mNA(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mOA', NH(CH₂)_mOH, NH(CH₂)_nNH₂ oder NH(CH₂)_mOA',

m 1, 2, 3 oder 4

bedeuten;

in lf R⁴ (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA', (CH₂)_nCONA'₂, A', OA', (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA', (CH₂)_nNA'₂, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA', O(CH₂)_nCHA'OH, O(CH₂)_nCHA'OA', O(CH₂)_nCHA'(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nCHA'(CH₂)_nOA', O(CH₂)_mSO₂A', O(CH₂)_mSOA', O(CH₂)_mO(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mO(CH₂)_mOA', O(CH₂)_nCHOH(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nSO(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nSO₂(CH₂)_nOH, O(CH₂)_mNA(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mOA', NH(CH₂)_mOH, NH(CH₂)_nNH₂ oder NH(CH₂)_mOA',

m 1, 2, 3 oder 4

bedeuten;

in lg Het³ Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Acetidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl, Tetrahydrothienyl, Tetrahydropyranyl oder Thiomorpholinyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch =O, Hal und/oder A' substituiert sein können,

bedeutet;

in lh R H,

R¹ Het¹, Ar¹, A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, (CH₂)_pCN oder (CH₂)_pSO₂A,

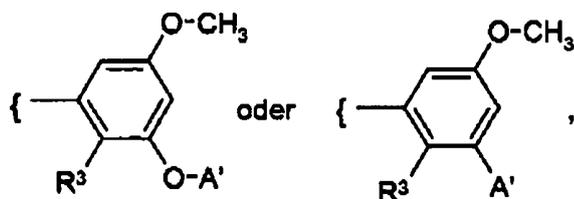
R² Ar² oder Het²,

Het¹ Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl, Tetrahydrothienyl, Thiomorpholinyl, Pyrazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl oder Imidazolidinyl, wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, CF₂NH₂, CF₂NHA, CF₂NA₂, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, CN und/oder =O substituiert sein können,

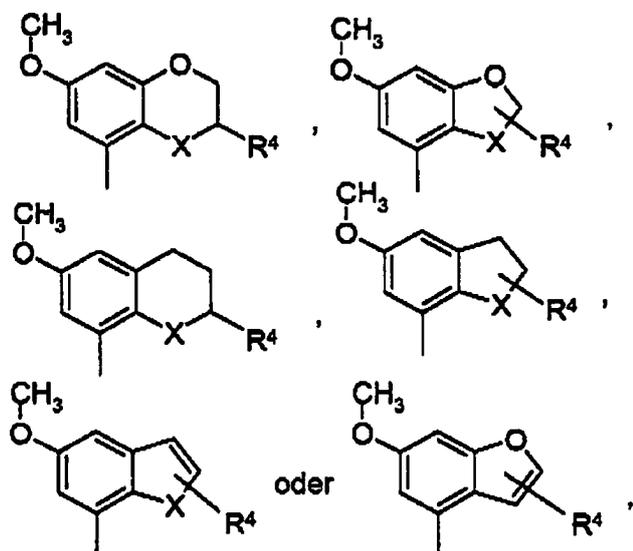
Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch CN, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, NHCOOA, NHCOA, Hal, COOH, COOA, COHet³, A, NHSO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂ und/oder SO₂A

substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

Ar²



A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-4 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F ersetzt sein können, Het²



X O, NH oder S,

R³ Hal, (CH₂)_nHet³, O(CH₂)_nHet³ oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OH, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können, und/oder worin eine, zwei oder drei nicht benachbarte CH₂-Gruppen durch O, NH, NA', S, SO, SO₂ und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,

R⁴ H, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂ oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OH, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können, und/oder worin eine, zwei oder drei nicht benachbarte CH₂-Gruppen durch O, NH, NA', S, SO, SO₂ und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,

Het³ Piperidiny, Pyrrolidiny, Acetidiny, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidiny, Tetrahydrothienyl, Tetrahydropyranyl oder Thiomorpholinyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch =O, Hal und/oder A' substituiert sein können,

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

oder

cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

p 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten;

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

[0084] 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.

[0085] Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III umsetzt.

[0086] Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind in der Regel bekannt.

[0087] Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

[0088] In den Verbindungen der Formel II bedeutet L vorzugsweise OH, Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z. B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

[0089] Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 180° , normalerweise zwischen 30° und 160° , insbesondere zwischen etwa 40° und etwa 120° .

[0090] 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; Glykolether 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.

[0091] Besonders bevorzugt ist Propanol, Ethanol, Butanol, Ethylenglycol, Dioxan, THF oder Dimethoxyethan.

Pharmazeutische Salze und andere Formen

[0092] 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.

[0093] 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.

[0094] 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, Alginate, Arginate, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacturat (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.

[0095] 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.

[0096] 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.

[0097] 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.

[0098] Besonders bevorzugt sind Hydrochlorid, Dihydrochlorid, Hydrobromid, Maleat, Mesylat, Phosphat, Sulfat und Succinat.

[0099] 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.

[0100] 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.

[0101] 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.

[0102] 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.

[0103] 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.

[0104] 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, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

[0105] 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.

[0106] 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 Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

[0107] 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 Schaumspenen; oder Öl-in-Wasser Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

[0108] So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nichttoxischen 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.

[0109] Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

[0110] 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.

[0111] 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 Mals, natürliche und synthetische Gummi, wie z. B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u. ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u. ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u. ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird.

[0112] 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.

[0113] 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.

[0114] 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.

[0115] 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.

[0116] Die Verbindungen der Formel I sowie deren Salze davon lassen sich auch in Form von Liposomenzuführungssystemen, wie z. B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen.

[0117] Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z. B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

[0118] Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze 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, Polydihydroxypyran, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

[0119] 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.

[0120] An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

[0121] 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.

[0122] 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.

[0123] An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

[0124] An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

[0125] 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.

[0126] 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.

[0127] An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

[0128] 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.

[0129] 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.

[0130] 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 Art 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.

[0131] Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

[0132] 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.

[0133] 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.

[0134] 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

[0135] Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung von Krankheiten.

[0136] Die vorliegende Erfindung umfasst die Verbindungen der Formel I zur Verwendung bei der Behandlung oder Vorbeugung von Autoimmun-Erkrankungen, Entzündungserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Allergie, Asthma, Pankreatitis, Multiorganversagen, Nierenerkrankungen, Blutplättchenaggregation, Krebs, Spermienbeweglichkeit, Transplantationsabstoßung, Transplantat-Abstoßung und Lungenverletzungen.

[0137] Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Autoimmun-Erkrankungen, Entzündungserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Allergie, Asthma, Pankreatitis, Multiorganversagen, Nierenerkrankungen, Blutplättchenaggregation, Krebs, Spermienbeweglichkeit, Transplantationsabstoßung, Transplantat-Abstoßung und Lungenverletzungen.

[0138] Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Störung verwendet, die aus multipler Sklerose, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, entzündlicher Darmerkrankung, Lungenentzündung, Thrombose oder Gehirninfection bzw. -entzündung, wie Meningitis oder Encephalitis, Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, ZNS-Trauma, Schlaganfall, oder ischämischen Zuständen, Herzkreislauf-Erkrankungen, wie Atherosklerose, Herzhypertrophie, Fehlfunktion der Herzmyocyten, erhöhtem Blutdruck oder Vasokonstriktion ausgewählt ist.

[0139] Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Autoimmunkrankheiten oder Entzündungskrankheiten, wie multipler Sklerose, Psoriasis, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, entzündlicher Darmerkrankung, Lungenentzündung, Thrombose oder Gehirninfection bzw. -entzündung, wie Meningitis oder Encephalitis.

[0140] Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von neurodegenerativen Krankheiten, wie u. a. multipler Sklerose, Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, ZNS-Trauma, Schlaganfall oder ischämischen Zuständen.

[0141] Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie Atherosklerose, Herzhypertrophie, Fehlfunktion der Herzmyocyten, erhöhtem Blutdruck oder Vasokonstriktion.

[0142] Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von chronischer obstruktiver Lungenkrankheit, Fibrose nach anaphylaktischem Schock, Psoriasis, allergischen Erkrankungen, Asthma, Schlaganfall, ischämischen Zuständen, Ischämie-Reperfusion, Blutplättchen-Aggregation bzw. Aktivierung, Skelettmuskel-Atrophie bzw. -Hypertrophie, Leukozyten-Rekrutierung bei Krebsgewebe, Angiogenese, Invasions-Metastase, insbesondere Melanom, Karposi-Sarkom, akuten und chronischen Bakterien- und Virusinfektionen, Sepsis, Transplantationsabstoßung, Transplantatabstoßung, Glomerulosklerose, Glomerulonephritis, progressiver Nierenfibrose, Endothel- und Epithel-Verletzungen in der Lunge und Atemwegsentzündung in der Lunge.

[0143] Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Krebs in einem Säugetier, einschließlich Mensch, wobei der Krebs ausgewählt ist aus: Gehirn (Gliomen), Glio-

blastomen, Leukämien, Bannayan-Zonana-Syndrom, Cowden-Krankheit, Lhermitte-Duclos-Krankheit, Brust-, entzündlichem Brust-Krebs, Wilm's Tumor, Ewings's Sarkom, Rhabdomyosarkom, Ependymom, Medulloblastom, Kolon, Kopf und Hals, Niere, Lunge, Leber, Melanom, Ovar, Pankreas, Prostata, Sarkom, Osteosarkom, Riesenzelltumor von Knochen und Thyroid.

[0144] Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Krebs in einem Säugetier, einschließlich Mensch, wobei der Krebs ausgewählt ist aus: lymphoblastischer T-Zell-Leukämie, chronischer myelogener Leukämie, chronischer Lymphocyten-Leukämie, Hairy-Cell-Leukämie, akuter lymphoblastischer Leukämie, akuter myelogener Leukämie, chronischer Neutrophilen-Leukämie, akuter lymphoblastischer T-Zell-Leukämie, Plasmacytom, immunoblastischer Großzell-Leukämie, Mantelzell-Leukämie, multiplem Myelom, Megakaryoblasten-Leukämie, multiplem Myelom, akuter Megakaryocyten-Leukämie, Promyelocyten-Leukämie und Erythroleukämie.

[0145] Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Krebs in einem Säugetier, einschließlich Mensch, wobei der Krebs ausgewählt ist aus malignem Lymphom, Hodgkins-Lymphom, Non-Hodgkins-Lymphom, lymphoblastischem T-Zell-Lymphom, Burkitt's Lymphom und Follikel-Lymphom.

[0146] Die Erfindung betrifft vorzugsweise ein Verfahren zum Behandeln von Krebs in einem Säugetier, einschließlich Mensch, wobei der Krebs ausgewählt ist aus: Neuroblastom, Blasenkrebs, urothelalem Krebs, Lungenkrebs, Vulva-Krebs, Cervix-Krebs, Endometrium-Krebs, Nierenkrebs, Mesotheliom, Ösophagus-Krebs, Speicheldrüsenkrebs, hepatozellulärem Krebs, Darmkrebs, nasopharyngealem Krebs, bukkalem Krebs, Mundkrebs, GIST (gastrointestinalem Stromatumor) und Hodenkrebs.

[0147] Weiterhin können die Verbindungen der Formel I verwendet werden, um bei gewissen existierenden Krebschemotherapien additive oder synergistische Effekte bereitzustellen, und/oder können dazu verwendet werden, um die Wirksamkeit gewisser existierender Krebschemotherapien und -bestrahlungen wiederherzustellen.

[0148] Ebenfalls umfasst ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels bei einem Säugetier, wobei man 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.

[0149] Die offenbarten Verbindungen der Formel I können in Verbindung mit anderen Therapeutika, einschließlich Antikrebsmitteln, verabreicht werden. Wie hier verwendet, betrifft der Begriff "Antikrebsmittel" jedes Mittel, das einem Patienten mit Krebs zum Zweck der Behandlung des Krebses verabreicht wird.

[0150] Die hier definierte Antikrebsbehandlung kann als alleinige Therapie angewendet werden oder zusätzlich zu der erfindungsgemäßen Verbindung herkömmliche Operation oder Strahlungstherapie oder Chemotherapie umfassen. Eine derartige Chemotherapie kann eine oder mehrere der folgenden Kategorien von Antitumormitteln umfassen:

(i) antiproliferative/antineoplastische/DNA schädigende Mittel und Kombinationen davon, wie in der medizinischen Onkologie verwendet, wie Alkylierungsmittel (zum Beispiel Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Nitrogen Mustard, Melphalan, Chlorambucil, Busulphan und Nitrosoharnstoffe); Antimetaboliten (z. B. Antifolate, wie Fluorpyrimidine, wie 5-Fluoruracil und Tegafur, Raltitrexed, Methotrexat, Cytosinarabinosid, Hydroxyharnstoff und Gemcitabin); Antitumor-Antibiotika (z. B. Anthracycline, wie Adriamycin, Bleomycin, Doxorubicin, Daunomycin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin-C, Dactinomycin und Mithramycin); antimitotische Mittel (zum Beispiel Vinca-Alkaloide, wie Vincristin, Vinblastin, Vindesin und Vinorelbin, und Taxoide, wie Taxol und Taxoter); Topoisomerase-Inhibitoren (zum Beispiel Epipodophyllotoxine, wie Etoposid und Teniposid, Amsacrin, Topotecan, Irinotecan und Camptothecin) und zelldifferenzierende Mittel (zum Beispiel all-trans-Retinsäure, 13-cis-Retinsäure und Fenretinid);

(ii) zytostatische Mittel, wie Anti-Östrogene (z. B. Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen, Droloxifen und Iodoxyfen), den Östrogenrezeptor nach unten regulierende Mittel (zum Beispiel Fulvestrant), Anti-Androgene (z. B. Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid und Cyproteronacetat), LHRH-Antagonisten oder LHRH-Agonisten (zum Beispiel Goserelin, Leuprorelin und Buserelin), Progesterone (zum Beispiel Megestrolacetat), Aromatase-Inhibitoren (zum Beispiel Anastrozol, Letrozol, Vorazol und Exemestan) und Inhibitoren der 5 α -Reduktase, wie Finasterid;

- (iii) Mittel, die die Invasion von Krebszellen hemmen (zum Beispiel Metalloproteinase-Inhibitoren, wie Marimastat und Inhibitoren der Urokinase-Plasminogenaktivator-Rezeptor-Funktion);
- (iv) Inhibitoren der Wachstumsfaktor-Funktion, zum Beispiel umfassen solche Inhibitoren Wachstumsfaktor-Antikörper, Wachstumsfaktor-Rezeptor-Antikörper (zum Beispiel den Anti-erbB2-Antikörper Trastuzumab [Herceptin™] und den Anti-erbB1-Antikörper Cetuximab [C225]), Farnesyltransferase-Inhibitoren, Tyrosinkinase-Inhibitoren und Serin/Threonin-Kinase-Inhibitoren, zum Beispiel Inhibitoren der epidermalen Wachstumsfaktor-Familie (zum Beispiel Inhibitoren der Tyrosinkinasen der EGFR-Familie, wie N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)-chinazolin-4-amin (Gefitinib, AZD1839), N-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-amin (Erlotinib, OSI-774) und 6-Acrylamido-N-(3-chlor-4-fluorphenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)chinazolin-4-amin (CI 1033)), zum Beispiel Inhibitoren der von Plättchen abstammenden Wachstumsfaktor-Familie und zum Beispiel Inhibitoren der Hepatozytenwachstumsfaktor-Familie;
- (v) antiangiogene Mittel, wie solche, die die Wirkungen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors hemmen (zum Beispiel der Antikörper gegen den vaskulären Endothelzell-Wachstumsfaktor Bevacizumab [Avastin™], Verbindungen, wie die in den veröffentlichten internationalen Patentanmeldungen WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 und WO 98/13354 offenbarten) und Verbindungen, die durch andere Mechanismen wirken (zum Beispiel Linomid, Inhibitoren der Integrin- $\alpha\beta$ 3-Funktion und Angiostatin);
- (vi) gefäßschädigende Mittel, wie Combretastatin A4 und in den internationalen Patentanmeldungen WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 und WO 02/08213 offenbarte Verbindungen;
- (vii) Antisense-Therapien, zum Beispiel diejenigen, die gegen die vorstehend aufgelisteten Ziele gerichtet sind, wie ISIS 2503, ein anti-Ras-Antisense;
- (viii) Genetherapieansätze, einschließlich beispielsweise Ansätze zum Ersetzen von veränderten Genen, wie verändertem p53 oder verändertem BRCA1 oder BRCA2, GDEPT-(gene-directed enzyme pro-drug-Therapie-)Ansätze, die diejenigen, die Cytosindesaminase, Thymidinkinase oder ein bakterielles Nitroreduktase-Enzym verwenden, sowie Ansätze zur Erhöhung der Patiententoleranz gegenüber Chemotherapie oder Strahlentherapie, wie Multi-Drug-Resistance-Gen-Therapie; und
- (ix) Immuntherapieansätze, einschließlich beispielsweise Ex-vivo- und In-vivo-Ansätzen zur Erhöhung der Immunogenität von Patiententumorzellen, wie Transfektion mit Cytokinen, wie Interleukin 2, Interleukin 4 oder Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor, Ansätze zur Verringerung der T-Zell-Anergie, Ansätze unter Verwendung transfizierter Immunzellen, wie mit Cytokin transfizierter dendritischer Zellen, Ansätze unter Verwendung mit Cytokin transfizierter Tumorzelllinien und Ansätze unter Verwendung anti-idiotypischer Antikörper.

[0151] Bevorzugt aber nicht ausschliesslich werden die Arzneimittel der nachstehenden Tabelle 1 mit den Verbindungen der Formel I kombiniert.

Tabelle 1.		
Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid	Lomustin
	Busulfan	Procarbazin
	Ifosfamid	Altretamin
	Melphalan	Estramustinphosphat
	Hexamethylmelamin	Mechlorethamin
	Thiotepa	Streptozocin
	Chlorambucil	Temozolomid
	Dacarbazin	Semustin
	Carmustin	

Platinmittel	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Orniplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthe BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolite	Azacytidin Gemcitabin Capecitabin 5-Fluoruracil Floxuridin 2-Chlordesoxyadenosin 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluordesoxycytidin Methotrexat Idatrexate	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabin Pentostatin Raltitrexed Hydroxyhamstoff Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethinylcytidin (Taiho)
Topoisomerase- Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10- hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharma) Rebeccamycin-Analogen (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumor-Antibiotik	Dactinomycin (Actinomycin) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin	Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoخانtron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini)

	Cyanomorpholinodoxorubici Mitoxantron (Novantron)	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Antimitotische Mittel	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastin Vincristin Vinorelbin Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKlin E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXIGENE) Dolastatin-10 (Nrh) CA-4 (OXIGENE)
Aromatase- Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Thymidylatsynthese- Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
DNA-Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
Farnesyltransferase- Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) lonafamib (Schering-Plough Johnson) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifamib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR)

BioPharma)		
Pumpen-Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly) Bircodar-Dicitrat (Vertex)
Histonacetyltransferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
Metalloproteinase-Inhibitoren	Neovastat (Aeterna Laboratories)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
Ribonucleosidreduktase-Inhibitoren	Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF-alpha-Agonisten / Antagonisten	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Retinsäurerezeptor Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
Immunmodulatoren	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVa)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid

	Hydroxyprogesteroncaproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologie) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
Tyrosinkinase-Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PK1166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rh-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Verschiedene Mittel	SR-27897 (CCK-A-Inhibitor, Sanofi-Synthelabo) Tocladesin (cyclisches-AMP Agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibitor, Iv Medical) P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm) CapCell™ (CYP450- Stimulans, Bavarian Nordic) GCS-100 (gal3-Antagonist, Inhibitor, Encore)	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease- Stimulans, Alfacell) Galarubicin (RNA-Synthese Inhibitor, Dong-A) Tirapazamin (Reduktionsmittel, SRI International) N-Acetylcystein (Reduktionsmittel, Zambon) R-Flurbiprofen (NF-kappaB- Inhibitor, Encore)

GlycoGenesys)	3CPA (NF-kappaB-Inhibitor,
G17DT-Immunogen (Gastrin Active Biotech)	
Inhibitor, Aphton)	Seocalcitol (Vitamin-D-
Efaproxiral (Oxygenator, All Therapeutics)	Rezeptor-Agonist, Leo)
PI-88 (Heparanase-Inhibitor Progen)	131-I-TM-601 (DNA-Antagonist, TransMolecular)
Tesmilifen (Histamin-Antagonist, YM BioSciences)	Eflomithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology)
Histamin (Histamin-H2-Rezeptor-Agonist, Maxim)	Minodronsäure (Osteoclaste Inhibitor, Yamanouchi)
Tiazofurin (IMPDH-Inhibitor, Eisai)	Indisulam (p53-Stimulans, Ribapharm)
Ribapharm)	Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar)
Cilengitid (Integrin-Antagonist, Merck KGaA)	Rituximab (CD20-Antikörper, Genentech)
SR-31747 (IL-1-Antagonist, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (CD33-Antikörper, Wyeth Ayerst)
CCI-779 (mTOR-Kinase-Inhibitor, Wyeth)	PG2 (Hämatopoese-Verstärker, Pharmagenesis)
Exisulind (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	Immunol™ (Triclosan-CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)
CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	Oralspülung, Endo)
AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer)	Triacetyluridin (Uridin-Produkt, Wellstat)
WX-UK1	SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience)
(Plasminogenaktivator-Inhibitor, Willex)	TransMID-107™
PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences)	(Immunotoxin, KS Biomedix)
Bortezomib (Proteasom-Inhibitor, Millennium)	PCK-3145 (Apoptose-Förderer, Procyon)
SRL-172 (T-Zell-Stimulans, SR Pharma)	Doranidazol (Apoptose-Förderer, Pola)
TLK-286 (Glutathion-S-Transferase-Inhibitor, Telik)	CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo)
PT-100 (Wachstumsfaktor-Agonist, Point Therapeutics)	trans-Retinsäure (Differentiator, NIH)
Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis)	MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA)
Bryostatin-1 (PKC-Stimulans, GPC Biotech)	Apomin (Apoptose-Förderer, ILEX Oncology)
CDA-II (Apoptose-Förderer, Everlife)	Urocidin (Apoptose-Förderer, Bioniche)
SDX-101 (Apoptose-Förderer, Salmedix)	Ro-31-7453 (Apoptose-Förderer, La Roche)
Ceflatonin (Apoptose-	Brostallicin (Apoptose-Förderer, Pharmacia)

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

Antitumor-Antibiotik	Dactinomycin (Actinomycin) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxorubici Mitoxantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoxantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Antimitotische Mittel	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastin Vincristin Vinorelbin Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Wamer-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKlin E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXIGENE) Dolastatin-10 (Nrh) CA-4 (OXIGENE)
Aromatase- Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Thymidylatsynthase- Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)

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

Immunmodulatoren	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVa:	Dexosom-Therapie (Anosys Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Hormonelle und antihormonelle Mitt	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteroncaproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologie: Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin

Tyrosinkinase-Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Verschiedene Mittel	SR-27897 (CCK-A-Inhibitor, Sanofi-Synthelabo) Tocladesin (cyclisches-AMF Agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibitor, Medical) P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm) CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic) GCS-100 (gal3-Antagonist, GlycoGenesys) G17DT-Immunogen (Gastri-Inhibitor, Aphton) Efaxproxiral (Oxygenator, All Therapeutics) PI-88 (Heparanase-Inhibitor, Progen) Tesmilifen (Histamin-Antagonist, YM BioScience) Histamin (Histamin-H2-Rezeptor-Agonist, Maxim) Tiazofurin (IMPDH-Inhibitor, Ribapharm) Cilengitid (Integrin-Antagonist, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1-Antagonist, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpimase (Ribonuclease-Stimulans, Alfacell) Galarubicin (RNA-Synthese-Inhibitor, Dong-A) Tirapazamin (Reduktionsmittel, SRI International) N-Acetylcystein (Reduktionsmittel, Zambon) R-Flurbiprofen (NF-kappaB-Inhibitor, Encore) 3CPA (NF-kappaB-Inhibitor, Active Biotech) Seocalcitol (Vitamin-D-Rezeptor-Agonist, Leo) 131-I-TM-601 (DNA-Antagonist, TransMolecular) Eflornithin (ODC-Inhibitor, IL Oncology) Minodronsäure (Osteoclaste-Inhibitor, Yamanouchi) Indisulam (p53-Stimulans, Eisai) Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar) Rituximab (CD20-Antikörper, Genentech) Gemtuzumab (CD33-Antikörper, Wyeth Ayerst)

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

[0152] Eine derartige gemeinsame Behandlung kann mithilfe gleichzeitiger, aufeinander folgender oder getrennter Dosierung der einzelnen Komponenten der Behandlung erzielt werden. Solche Kombinationsprodukte setzen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein.

ASSAYS

[0153] Die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen der Formel I wurden in den unten beschriebenen Assays geprüft, und es wurde gefunden, dass sie eine kinasehemmende Wirkung aufweisen. Weitere Assays sind aus der Literatur bekannt und könnten vom Fachmann leicht durchgeführt werden (siehe z. B. Dhanabal et al., Cancer Res. 59: 189–197; Xin et al., J. Biol. Chem. 274: 9116–9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18: 4435–4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38: 237–248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52: 413–427; Nicosia et al., In Vitro 18: 538–549).

Beschreibung der Methode zur zellulären Testung von PI3K-Inhibitoren

[0154] Als Maß für die zelluläre PI3K Aktivität wird die PI3K-abhängige Phosphorylierung von PKB an Serin 473 verwendet. Der zelluläre Assay zur Bestimmung der P-S473-PKB Level wird als Luminex-Assay im 96-well Format in PC3 Zellen durchgeführt. PC3 Zellen weisen aufgrund einer PTEN Mutation eine konstitutive Phosphorylierung von PKB auf.

[0155] PC3 Zellen werden mit 20.000 Zellen pro well in 100 µl Medium (45% RPMI1460/45% Harn's F12/10% FCS) ausgesät und am folgenden Tag für 30 min mit einer seriellen Verdünnung der Prüfsubstanz (7 Konzentrationen) unter serumfreien Bedingungen inkubiert. Im Anschluss werden die Zellen mit 90 µl Lysepuffer (20 mM Tris/HCl pH 8,0, 150 mM NaCl, 1% NP40, 10% Glycerol, 1% Phosphatase-Inhibitor I, 1% Phosphatase-Inhibitor II, 0,1% Protease-Inhibitor Cocktail III, 0,01% Benzonase) pro well lysiert, und die Lysate werden mittels Zentrifugation durch eine 96-well Filterplatte (0,65 µm) von unlöslichen Zellbestandteilen abgetrennt. Die Lysate werden in UN bei 4°C mit Luminex-Beads, an die ein anti-total PKB Antikörper gekoppelt ist, unter Schütteln inkubiert. Am folgenden Tag erfolgt die Detektion durch Zugabe eines P-S473-PKB Antikörpers sowie eines

speziesspezifischen PE-markierten Sekundärantikörpers. Der Nachweis von P-S473-PKB erfolgt durch Messung im Luminex100 Gerät durch Bestimmung von 100 Ereignissen pro Kavität in 60 sec Messzeit. Als pharmakologischer Blank werden die erhaltenen Signale von Zellen, die mit 3 µM Wortmannin behandelt wurden, von allen anderen Ansätzen abgezogen. Als Kontrollwert der maximalen Phosphorylierung von PKB an S473 werden die Signale von Zellen, die nur mit dem Lösungsmittel (0,3% DMSO) behandelt wurden, verwendet. Die Werte der mit Prüfsubstanz behandelten Ansätze werden hiervon als Prozent von Kontrolle berechnet und IC50 Werte werden mittels RS1 ermittelt.

[0156] Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M⁺
 FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺
 ESI (Electrospray Ionization) (M+H)⁺
 APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization – mass spectrometry) (M+H)⁺.

HPLC-MS:

[0157]

Agilent Anlage 1200 Series

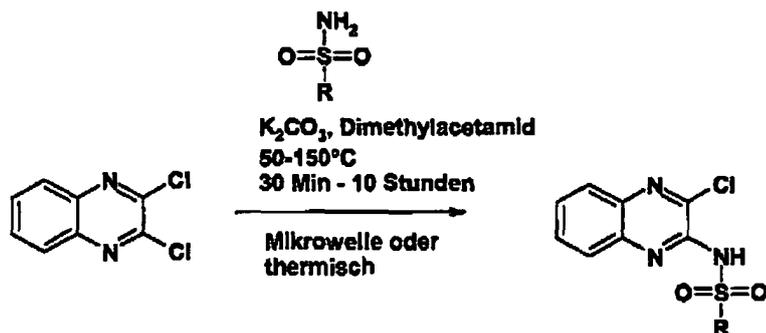
HPLC-MS- : Esi1.Rod.m/Polar.m/Unpolar.m
 Methoden
 Säule : Chromolith Speed Rod RP 18e 50 – 4,6 mm
 Fluß : 2,4 ml/min
 Puffer A : 0,05% Ameisensäure/Wasser
 Puffer B : 0,04% Ameisensäure/Acetonitril
 Wellenlänge : 220 nm
 Gradient : 0,0–2,8 min 4%–100% Puffer B; 2,8–3,3 min 100%
 Polar.m Puffer B;
 3,3–3,4 min 100% – 4

LC-MS Methode: Polar:

Säule: Chromolith Speed Rod RP 18e 50 – 4,6 mm LCMS
 Polar.m, 2,4 ml/min, 220 nm, Puffer A 0,05% HCOOH/H₂O, Puffer B 0,04%
 HCOOH/ACN, 0,0–3,0 min 5%–100% Puffer B; 3,0–3,5 min 100% Puffer B
 Polar 1: Agilent Anlage 1200 Series
 Polar 2: Agilent Anlage 1100 Series
 Retentionszeit R_f in Minuten [min].

[0158] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind durch folgende Synthesesequenzen darstellbar (AAV1 und AAV2):

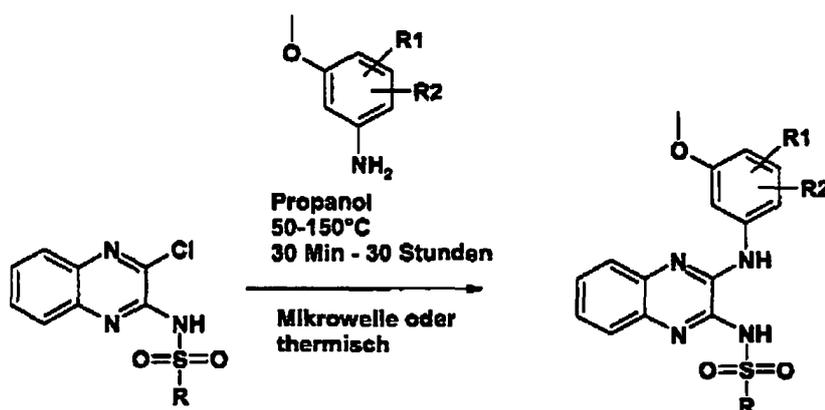
AAV Methode 1:



[0159] In einem Reaktionskolben mit Rückflußkühler werden 1 Äquivalent des Sulfonamids oder des Alkalisalzes des Sulfonamids mit 0,9–1,5 Äquivalenten 2,3-Dichlorochinoxalin in Gegenwart von 0,1–3 Äquivalenten eines Alkali- oder Erdalkalicarbonats in DMA bei Temperaturen zwischen 30°C und 180°C unter Ausschluß von Wasser, bevorzugt unter Schutzgas, gerührt, bis das Sulfonamid nahezu vollständig umgesetzt ist (ca. 0,5–12 Stunden). Die abgekühlte Reaktionsmischung wird auf Wasser gegeben und abgesaugt. Das Filtrat wird sauer gestellt, gekühlt und der neu entstandene Niederschlag abgesaugt, mit geeigneten Lösungsmitteln nachgewaschen und getrocknet.

[0160] Gegebenenfalls können sich, dem Fachmann bekannte Reinigungsmethoden wie z. B. Umkristallisationen oder Chromatographien anschließen.

AAV Methode 2: (allgemeine Vorschrift)



[0161] In einem mikrowellengeeigneten Glasgefäß werden 1 Äquivalent des Chinoxalin-Derivates, 0,9–2,5 Äquivalente des Amins in 30–100 Äquivalenten 1-Propanol oder einem vergleichbaren Alkohol (1-Butanol, 2-Propanol, Ethanol, etc.) oder einem anderen organischen Lösungsmittel wie Ethylglykol, Dioxan, THF solange bei 40–180°C unter hoher Absorption in der Mikrowelle erhitzt bis das Chinoxalinderivat nahezu vollständig umgesetzt ist (ca. 1–12 Stunden). Die abgekühlte Reaktionsmischung wird abgesaugt, mit 1-Propanol nachgewaschen und getrocknet.

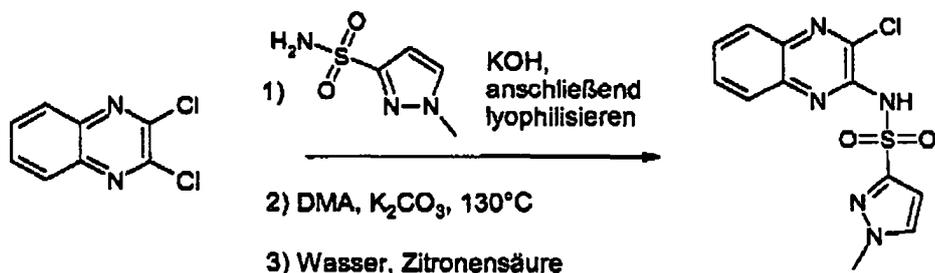
[0162] Gegebenenfalls können sich, dem Fachmann bekannte Reinigungsmethoden wie z. B. Umkristallisationen oder Chromatographien anschließen.

[0163] An diese Methode können sich zudem noch weitere Syntheseschritte anschließen, die bei den Beispielen erläutert werden.

[0164] Die für den ersten Schritt benötigten Sulfonamide sind entweder kommerziell erhältlich oder können nach, dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden, z. B. durch Aminolyse aus den entsprechenden Sulfonsäurechloriden.

Beispiel 1

Herstellung von 1-Methyl-1H-pyrazol-3-sulfonsäure-(3-chlor-chinoxalin-2-yl)-amid (Baustein zur Herstellung von A24)

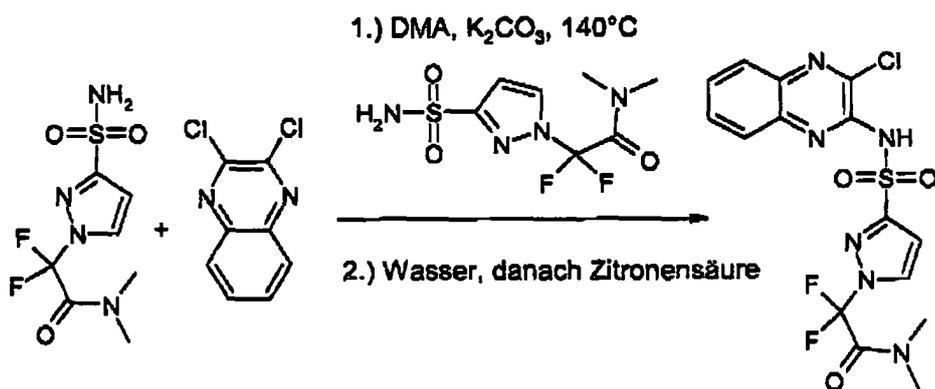


[0165] In einem Kolben werden 2,0 g 1-Methyl-1H-pyrazol-3-sulfonsäureamid und 812 mg KOH (Gehalt 84%, Rest Wasser) in ca. 20 ml Wasser gerührt bis eine klare Lösung entstanden ist. Diese wird zur vollständigen Entfernung des Wassers lyophilisiert. Das feste Kaliumsalz wird mit 2,74 g 2,3-Dichlorchinoxalin und 886 mg Kaliumcarbonat in ca. 20 ml getrocknetem DMA solange unter Stickstoff auf 120°C (Badtemperatur) erhitzt, bis das Sulfonsäureamid nahezu vollständig umgesetzt ist (HPLC-Kontrolle, ca 3 Stunden). Die erkaltete Reaktionslösung wird auf ca. 200 ml Eiswasser gegossen, wobei nach einiger Zeit ein Niederschlag ausfällt. Dieser wird abgesaugt und verworfen. Das Filtrat wird mit gesättigter Zitronensäurelösung auf pH 4–5 eingestellt. Es fällt ein weiterer Niederschlag aus, der abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird. Man erhält 3,36 g 1-Methyl-1H-pyrazol-3-sulfonsäure-(3-chlor-chinoxalin-2-yl)-amid als leicht beigen Feststoff (Ausbeute 86%, Gehalt 97%). MS-FAB ($\text{M}+\text{H}^+$) = 324,0. R_f (Methode polar): 1,85 Min. Dieser wird ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt.

[0166] Nach ähnlicher Vorgehensweise können zahlreiche andere Sulfonamide zu entsprechen Quinoxalinderivaten umgesetzt werden: Die vorangestellte separate Herstellung der Kaliumsalze ist nicht zwingend erforderlich, führt aber in einigen Fällen zu besseren Ausbeuten. Wird auf die Kaliumsalzherstellung verzichtet, muß die entsprechende Menge Kaliumcarbonat auf 0,9–2,5 Äquivalente erhöht werden. Anstelle von Kaliumcarbonat können auch andere Alkali- oder Erdalkalicarbonate unter Berücksichtigung der Basenäquivalente eingesetzt werden.

Beispiel 2

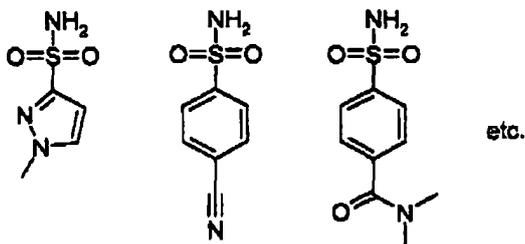
Herstellung von 2-[3-(3-Chloro-quinoxalin-2-ylsulfamoyl)-pyrazol-1-yl]-2,2-difluoro-N,N-dimethyl-acetamid (Baustein zur Herstellung von A119)



[0167] In einem Kolben werden 1,30 g 2,2-Difluor-N,N-dimethyl-2-(3-sulfamoylpyrazol-1-yl)-acetamid, 1,16 g 2,3-Dichlorchinoxalin und 670 mg Kaliumcarbonat in ca. 16 ml getrocknetem DMA solange unter Stickstoff auf 100°C (Badtemperatur) erhitzt, bis das Sulfonsäureamid nahezu vollständig umgesetzt ist (HPLC-Kontrolle, ca 3 Stunden). Die erkaltete Reaktionslösung wird auf ca. 200 ml Eiswasser gegossen, wobei nach einiger Zeit ein Niederschlag ausfällt. Dieser wird abgesaugt und verworfen. Das Filtrat wird mit gesättigter Zitronensäurelösung auf pH 4–5 eingestellt. Es fällt ein weiterer Niederschlag aus, der abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird. Man erhält 1,44 g 2-[3-(3-Chlorchinoxalin-2-ylsulfamoyl)-pyrazol-1-yl]-2,2-difluor-

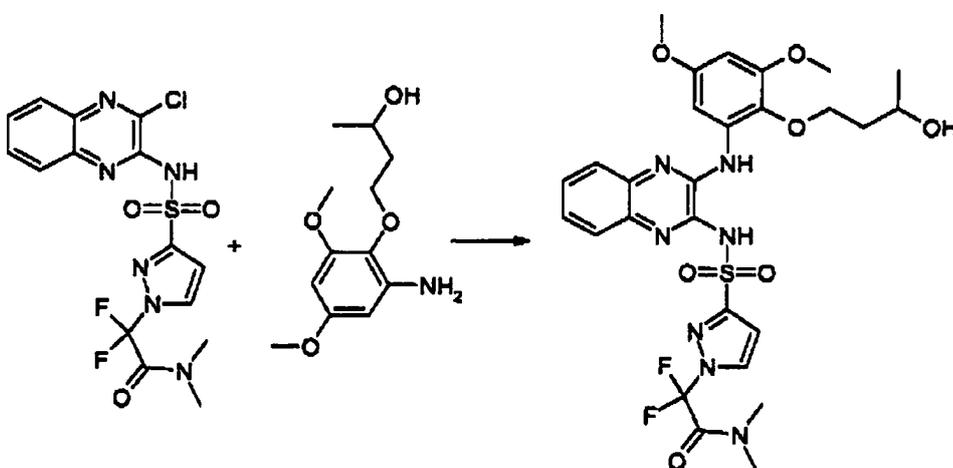
N,N-dimethyl-acetamid als leicht beigen Feststoff (Ausbeute 69%, Gehalt 99,8%). MS-FAB ($M+H^+$) = 431,0. R_f (Methode polar): 1,98 Min. Dieser wird ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt.

[0168] Eingesetzt werden können z. B. (ohne das Verfahren auf diese zu beschränken)



Beispiel 3

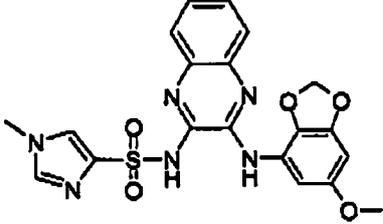
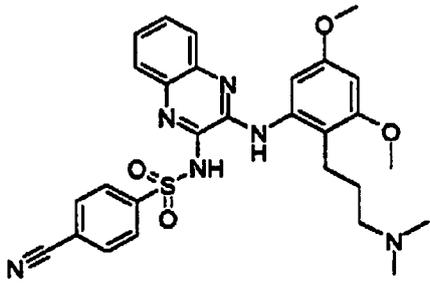
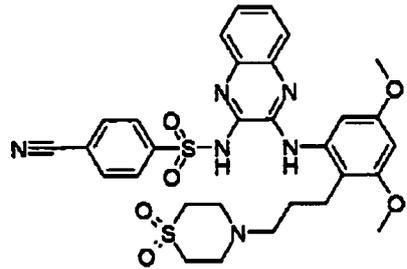
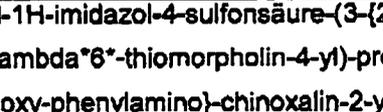
Herstellung von 2,2-Difluor-2-(3-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxyphenyl-amino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-pyrazol-1-yl)-N,N-dimethyl-acetamid ("A118")

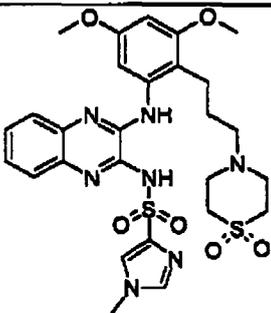
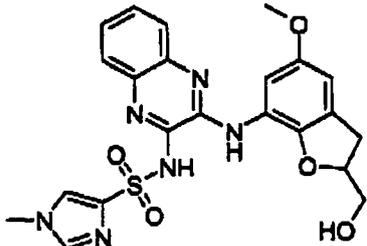
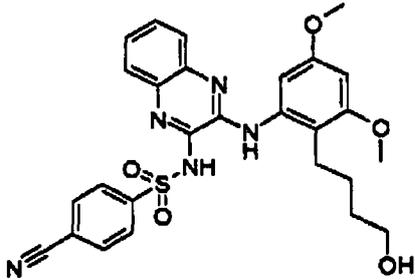


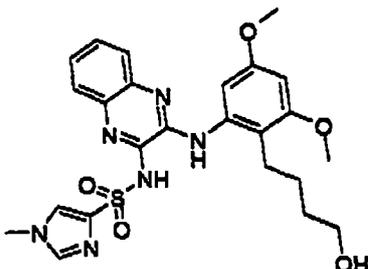
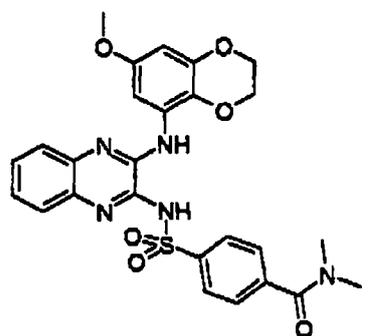
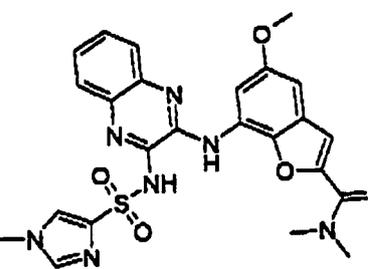
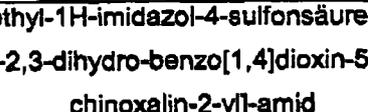
[0169] In einem mikrowellengeeigneten Glasgefäß werden 300 mg 2-[3-(3-Chloro-quinoxalin-2-ylsulfamoyl)-pyrazol-1-yl]-2,2-difluor-N,N-dimethyl-acetamid und 258 mg 4-(2-Amino-4,6-dimethoxy-phenoxy)-butan-2-ol in 4 ml 1-Propanol solange bei 140°C unter hoher Absorption in der Mikrowelle erhitzt bis Edukt 1 nahezu vollständig umgesetzt ist (ca. 45 Minuten). Die abgekühlte Reaktionsmischung wird abgesaugt, mit 1-Propanol nachgewaschen und getrocknet. Man erhält 320 mg 2,2-Difluor-2-(3-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-pyrazol-1-yl)-N,N-dimethyl-acetamid als leicht gelblichen Feststoff (Ausbeute 74%). MS-FAB ($M+H^+$) = 836,2. R_f (Methode polar): 2,41 Min.

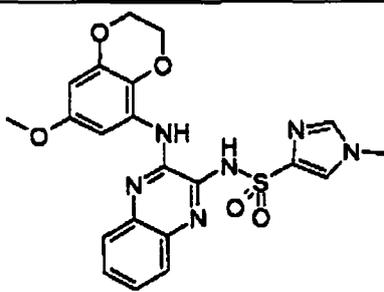
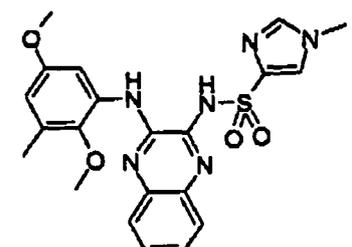
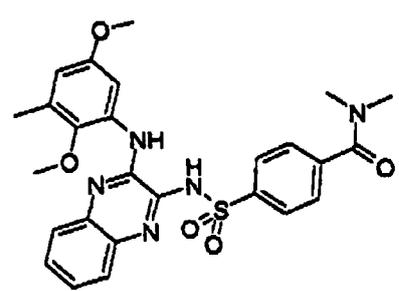
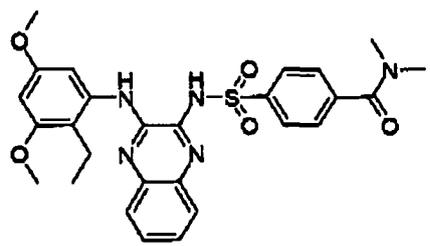
[0170] Nach dieser Methode werden aus den entsprechenden Chinoxalinderivaten und Aminen die Verbindungen A1–A22, A24–A37, A39–A56, A58–A92, A93–A105, A107, A107, A112–A115, A117–A128 und A131 erhalten:

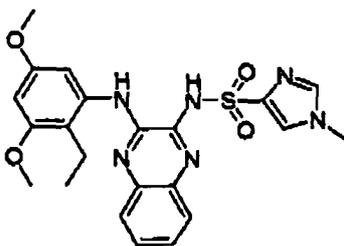
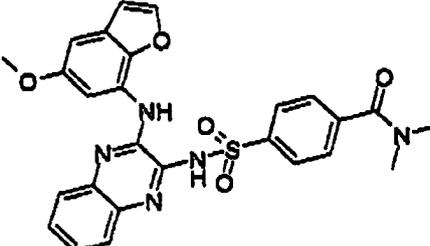
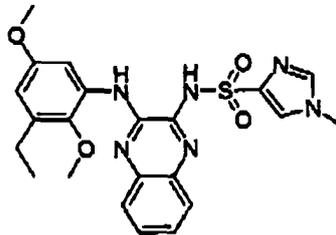
Verbindung Nr.	Name und/oder Struktur	HPLC R_f [min] / Methode	MS-FAB $[M+H]^+$
"A1"	1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(6-methoxy-benzo[1,3]dioxol-4-ylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid	2.24 / polar 1	455.46

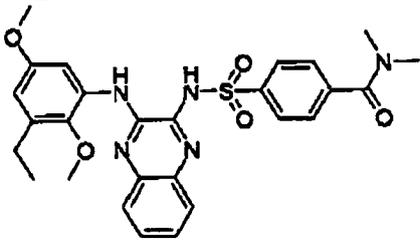
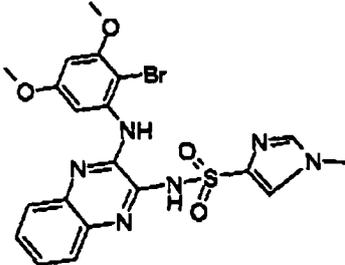
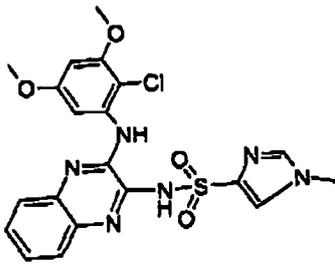
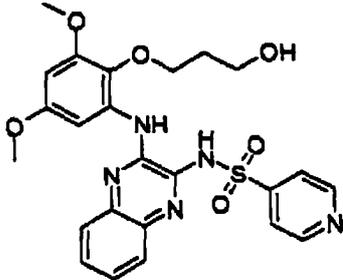
			
"A2"	4-Cyan-N-{3-[2-(3-dimethylamino-propyl)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid 	1.83 / polar 1	547.64
"A3"	4-Cyan-N-(3-{2-[3-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-propyl]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid 	2.15 / polar 1	637.75
"A4"	1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-(3-{2-[3-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-propyl]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-amid 	1.86 / polar 1	616.73

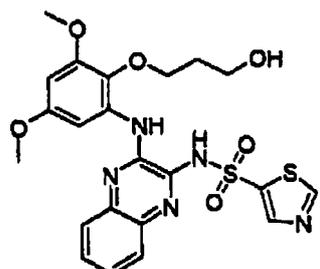
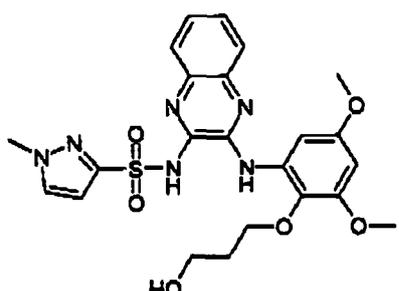
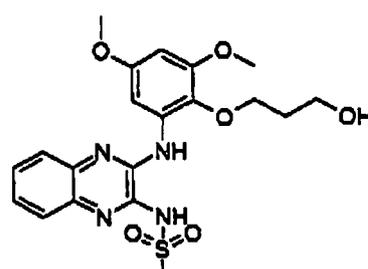
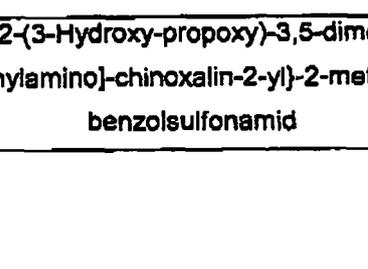
			
"A5"	1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(2-hydroxymethyl-5-methoxy-2,3-dihydro-benzofuran-7-ylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid 	2.07 / polar 1	483.51
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,58 (s, 1H), 8,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 1,8, 7,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2,2, 7,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 6,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,98 – 4,91 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 3,8, 12,0 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 5,4, 12,1 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 9,5, 15,5 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 7,4, 16,0 Hz, 1H)			
"A6"	4-Cyan-N-{3-[2-(4-hydroxy-butyl)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid 	2.44 / polar 1	534.60
"A7"	1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(4-	2.18 /	513.58

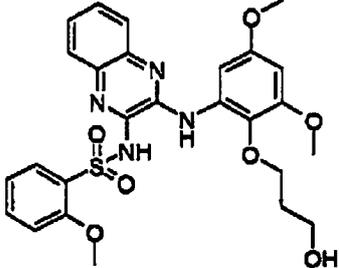
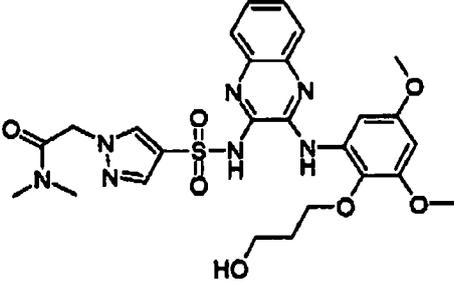
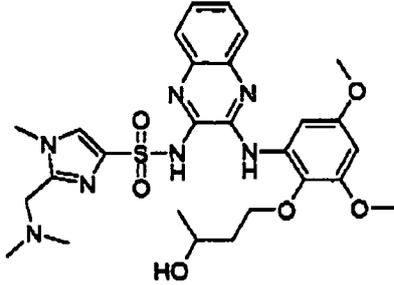
	<p>hydroxy-butyl)-3,5-dimethoxy-phenylamino]- chinoxalin-2-yl)-amid</p> 	polar 1	
"A8"	<p>4-[3-(7-Methoxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5- ylamino)-chinoxalin-2-ylsulfamoyl]-N,N-dimethyl- benzamid</p> 	2.47 / polar 1	535.6
"A9"	<p>5-Methoxy-7-[3-(1-methyl-1H-imidazol-4- sulfonylamino)-chinoxalin-2-ylamino]-benzofuran- 2-carbonsäure-dimethylamid</p> 	2.21 / polar 1	522.55
"A10"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(7- methoxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-ylamino)- chinoxalin-2-yl]-amid</p> 	2.37 / polar 1	469.49

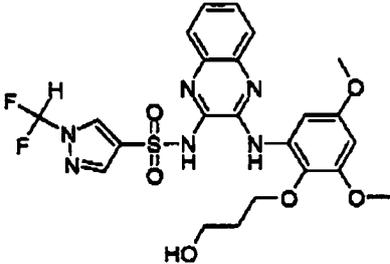
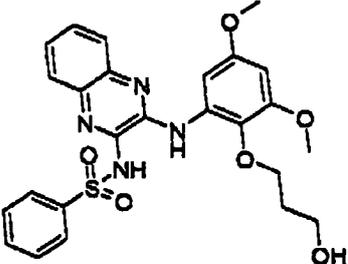
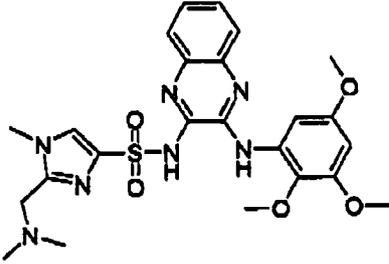
			
"A11"	1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(2,5-dimethoxy-3-methyl-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid 	2.47 / polar 1	455.50
"A12"	4-[3-(2,5-Dimethoxy-3-methyl-phenylamino)-chinoxalin-2-ylsulfamoyl]-N,N-dimethyl-benzamid 	2.57 / polar 1	522.6
"A13"	4-[3-(2-Ethyl-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-ylsulfamoyl]-N,N-dimethyl-benzamid 	2.57	536.6

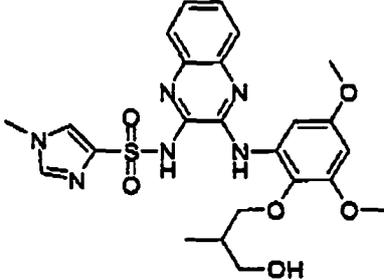
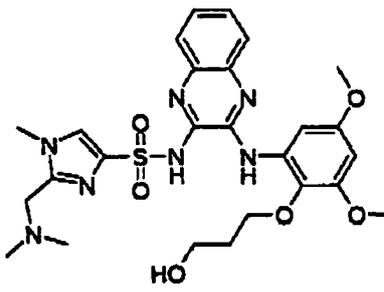
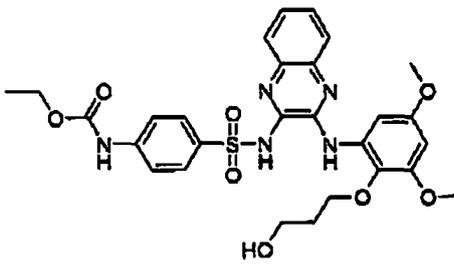
"A14"	1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(2-ethyl-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid 	2.46	469.5
"A15"	4-[3-(5-Methoxy-benzofuran-7-ylamino)-chinoxalin-2-ylsulfamoyl]-N,N-dimethyl-benzamid 	2.35	518.6
"A16"	1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(5-methoxy-benzofuran-7-ylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid	2.25 / polar 2	451.6
"A17"	1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(3-ethyl-2,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid 	1.76 / polar 1	469.5"A1
"A18"	4-[3-(3-Ethyl-2,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-ylsulfamoyl]-N,N-dimethyl-benzamid	2.53 / polar 2	536.6

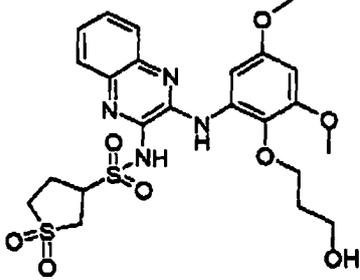
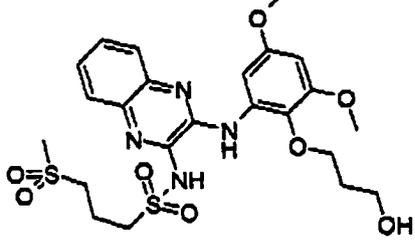
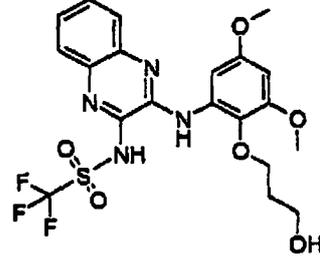
			
"A19"	1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(2-brom-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid	2.37 / polar 1	520.4
			
"A20"	1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(2-chlor-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid	2.35 / polar 1	475.9
			
"A21"	Pyridin-4-sulfonsäure-[3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl]-amid	2.19 / polar 1	512.6
			
"A22"	Thiazol-5-sulfonsäure-[3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-	2.28 /	518.58

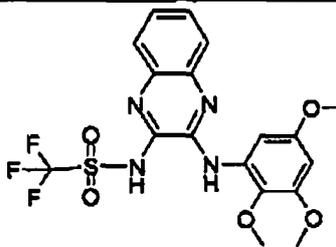
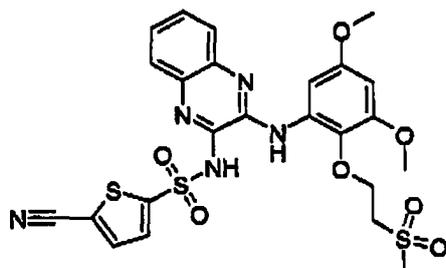
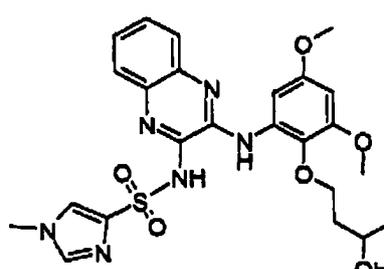
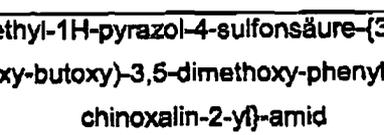
	3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid 	polar 1	
"A24"	1-Methyl-1H-pyrazol-3-sulfonsäure-(3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid 	2.27 / polar	515.1
"A25"	N-(3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-methansulfonamid 	2.21 / polar 1	449.49
"A26"	N-(3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-2-methoxy-benzolsulfonamid 	2.48 / polar 1	541.59

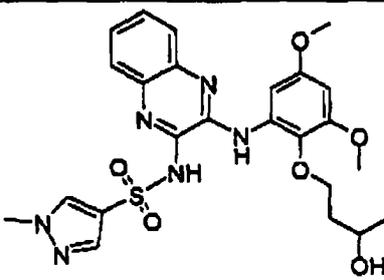
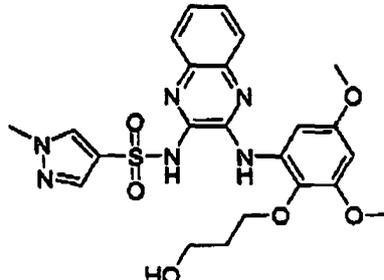
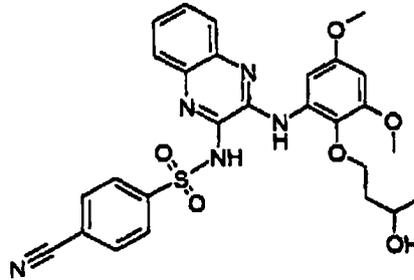
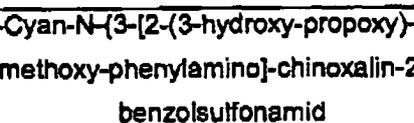
			
"A27"	2-(4-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-pyrazol-1-yl)-N,N-dimethyl-acetamid	2.14 / polar 1	586.63
			
"A28"	2-Dimethylaminomethyl-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid	1.72 / polar 1	586.68
			
"A29"	1-Difluormethyl-1H-pyrazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid	2.37 / polar 1	551.54

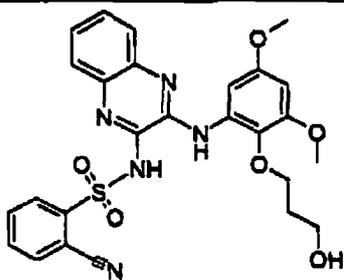
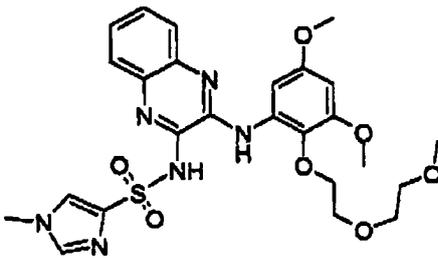
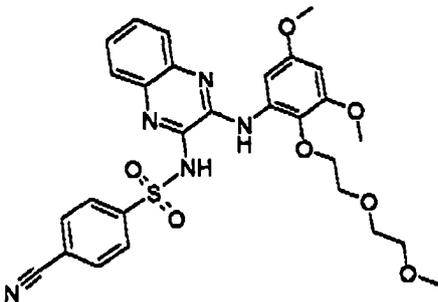
			
"A30"	N-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzoesulfonamid	2.50 / polar 1	511.56
			
"A31"	2-Dimethylaminomethyl-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(2,3,5-trimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid	1.77 / polar 1	528.60
			
"A32"	1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-2-methyl-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid	2.27 / polar 1	529.58

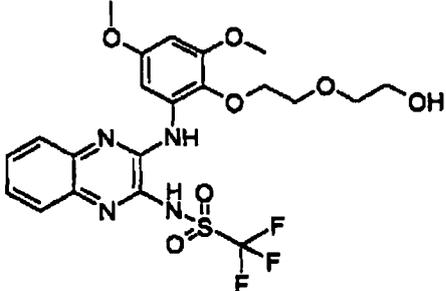
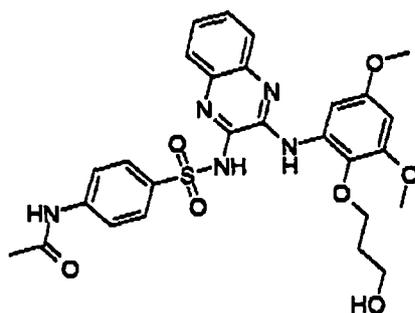
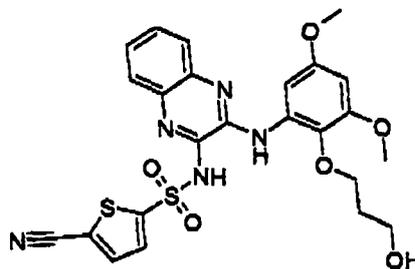
			
"A33"	2-Dimethylaminomethyl-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-(3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid	1.70 / polar 1	572.65
			
"A34"	(4-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-phenyl)-carbaminsäure-ethylester	2.43 / polar 1	598.64
			
"A35"	1,1-Dioxo-tetrahydro-1-lambda*6*-thiophen-3-sulfonsäure-(3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid	2.19 / polar 1	553.62

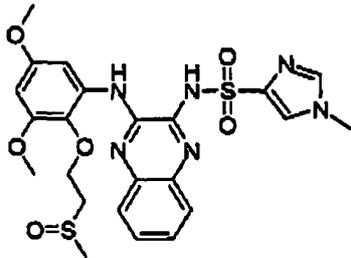
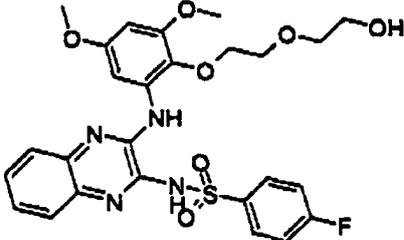
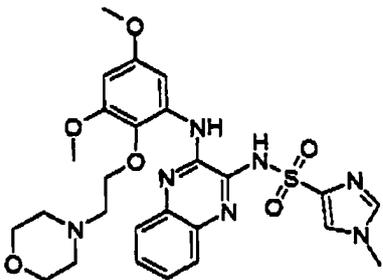
			
"A36"	3-Methansulfonyl-propan-1-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid	2.10 / polar	555.64
			
"A39"	C,C,C-Trifluor-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-methansulfonamid	2.43 / polar 1	503.46
			
"A40"	C,C,C-Trifluor-N-{3-(2,3,5-trimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl}-methansulfonamid	2.65 / polar 1	459.41

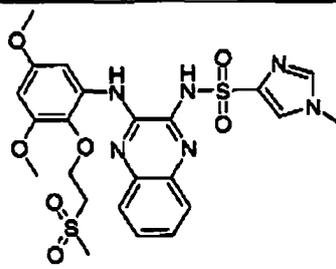
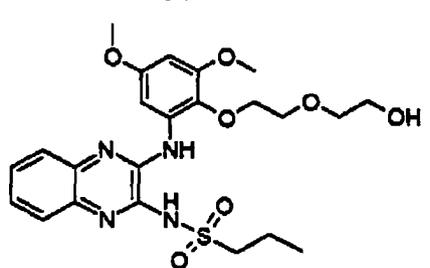
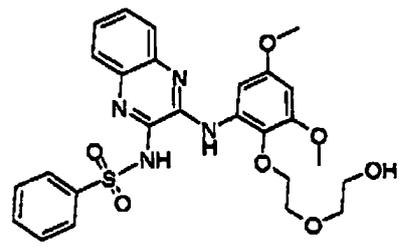
			
"A41"	5-Cyan-thiophen-2-sulfonsäure-{3-[2-(2-methansulfonyl-ethoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid 	2.61 / polar 1	590.67
"A42"	1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid 	2.22 / polar 1	529.58
"A43"	1-Methyl-1H-pyrazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid 	2.26 / polar 1	529.58

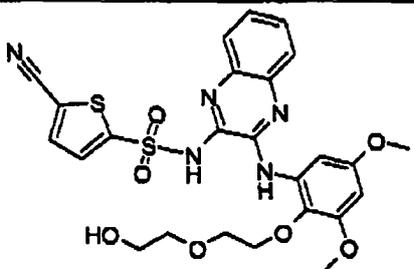
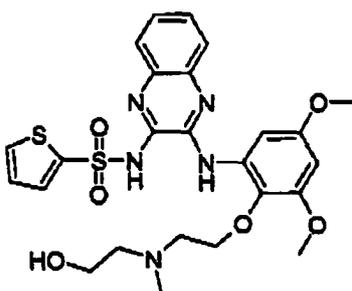
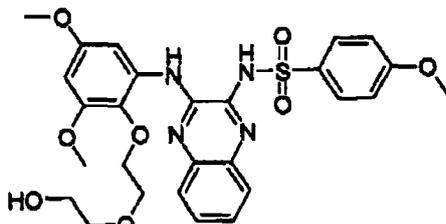
			
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8.47 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.8, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.6, 1H), 7.40 (pd, J = 7.2, 1.6, 2H), 6.41 (d, J = 2.8, 1H), 4.00 (t, J = 7.1, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 – 3.77 (m, 7H), 1.76 (q, J = 6.9, 2H), 1.10 (d, J = 6.2, 3H)			
"A44"	1-Methyl-1H-pyrazol-4-sulfonsäure-(3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid 	2.19 / polar 1	515.56
"A45"	4-Cyan-N-(3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid 	2.47 / polar 1	550.60
"A46"	2-Cyan-N-(3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid 	2.56 / polar 1	536.57

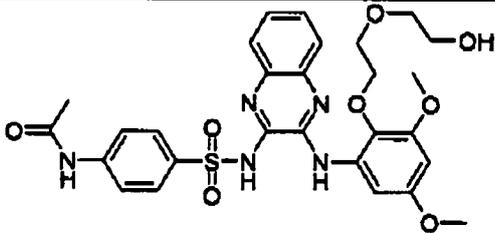
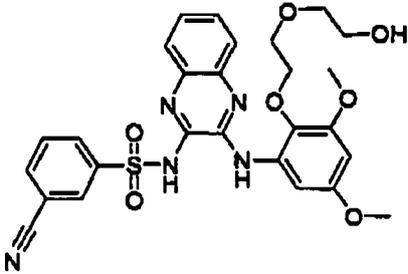
			
"A47"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-(3-{3,5-dimethoxy-2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-amid</p> 	2.26 / polar 1	559.61
"A48"	<p>4-Cyan-N-(3-{3,5-dimethoxy-2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid</p> 	2.56 / polar 1	580.63
"A49"	<p>C,C,C-Trifluor-N-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-methansulfonamid</p>	2.40 / polar 1	533.49

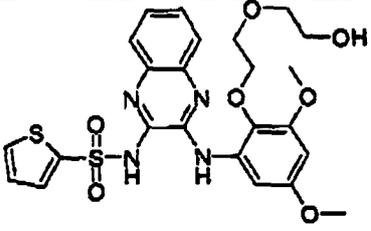
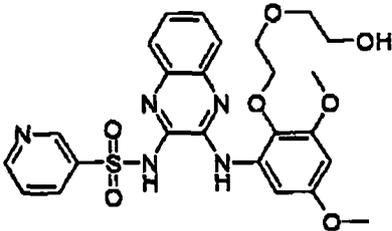
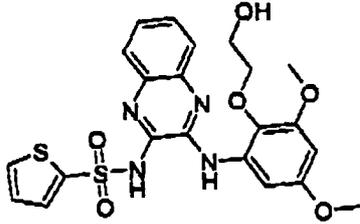
			
"A50"	N-(4-(3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl)-phenyl)-acetamid	2.23 / polar 1	568.62
			
"A51"	5-Cyan-thiophen-2-sulfonsäure-(3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid	2.44 / polar 1	542.60
			
"A52"	1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-(3-[2-(2-methansulfinyl-ethoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid	2.06 / polar 1	547.62

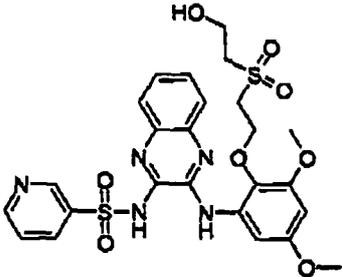
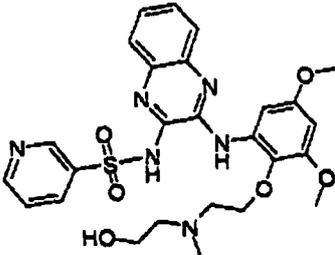
			
"A53"	<p>4-Fluor-N-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid</p> 	2.41 / polar 1	559.58
"A54"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[3,5-dimethoxy-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 	1.7 / polar 1	570.63
"A55"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(2-methansulfonyl-ethoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p>	2.21 / polar 1	563.62

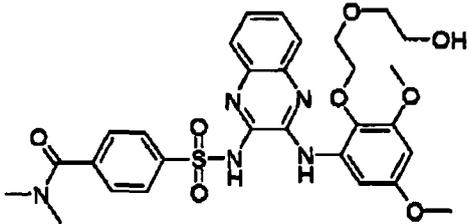
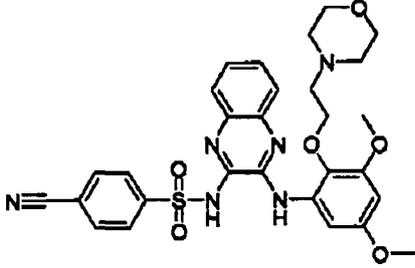
			
"A56"	<p>Propan-1-sulfonsäure-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-amid</p> 	2.30 / polar 1	507.57
"A58"	<p>N-(3-{2-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid</p> 	2.38 / polar 1	541.59
"A59"	<p>5-Cyan-thiophen-2-sulfonsäure-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-amid</p>	2.38 / polar 1	572.63

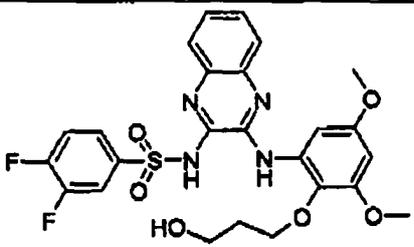
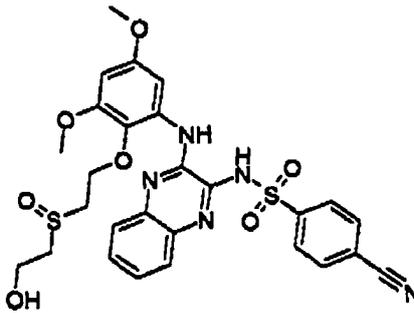
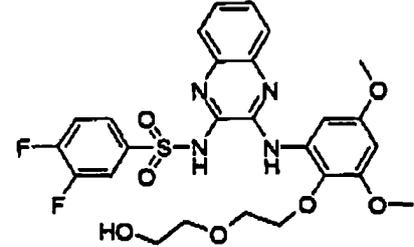
			
"A60"	Thiophen-2-sulfonsäure-[3-(2-{2-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-ethoxy}-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid	1.80 / polar 1	560.66
			
"A61"	N-(3-{2-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl)-4-methoxy-benzolsulfonamid	2.41 / polar 1	571.62
			
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,06 – 8,01 (m, 2H), 8,00 – 7,96 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 1,8, 7,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,39 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,53 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 5,1 Hz, 2H)			
"A62"	N-[4-(3-{2-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid	2.18 / polar 1	598.64

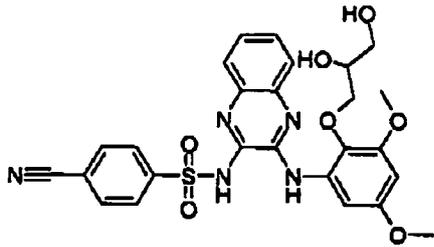
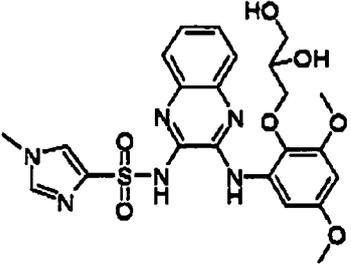
			
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,24 (d, <i>J</i> = 2,8, 1H), 8,05 – 8,00 (m, 2H), 7,98 (dd, <i>J</i> = 1,7, 7,7, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 1,7, 7,7, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 6,40 (d, <i>J</i> = 2,8, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,51 (t, <i>J</i> = 5,0, 2H), 3,44 (t, <i>J</i> = 5,2, 2H), 3,38 (t, <i>J</i> = 5,2, 2H), 3,37 (s, 3H)		
"A63"	3-Cyan-N-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid	2.36 / polar 1	566.60
			
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,59 (t, <i>J</i> = 1,5, 1H), 8,44 – 8,39 (m, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 2,8, 1H), 8,13 – 8,08 (m, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 1,5, 7,9, 1H), 7,84 (t, <i>J</i> = 7,9, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 1,5, 7,8, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 6,41 (d, <i>J</i> = 2,7, 1H), 4,07 (t, <i>J</i> = 4,8, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,52 (t, <i>J</i> = 4,8, 2H), 3,45 (t, <i>J</i> = 5,2, 2H), 3,38 (t, <i>J</i> = 5,2, 2H)		
"A64"	Thiophen-2-sulfonsäure-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-amid	2.35 / polar 1	547.62

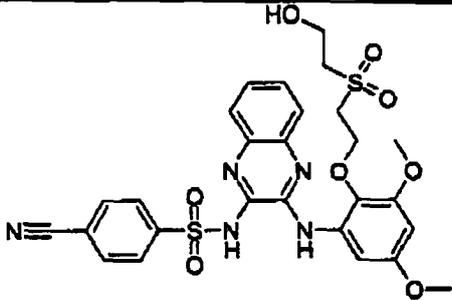
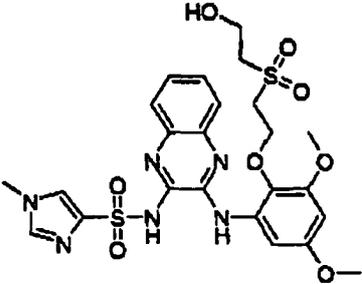
			
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 3,9, 4,8 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,64 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,48 – 3,41 (m, 4H)		
"A65"	Pyridin-3-sulfonsäure-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-amid	2.17 / polar 1	542.58
			
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 9,41 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,97 (dd, J = 1,4, 5,2 Hz, 1H), 8,79 – 8,73 (m, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 5,3, 8,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,43 (dtd, J = 1,5, 7,3, 16,8 Hz, 2H), 6,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,52 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 5,0 Hz, 2H)		
"A66"	Thiophen-2-sulfonsäure-(3-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid	2.39 / polar 1	503.58
			

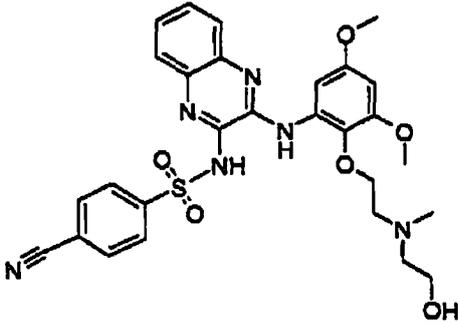
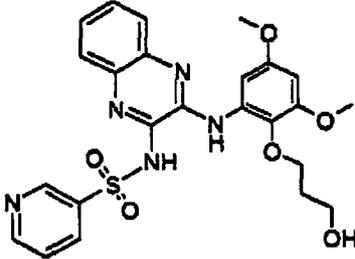
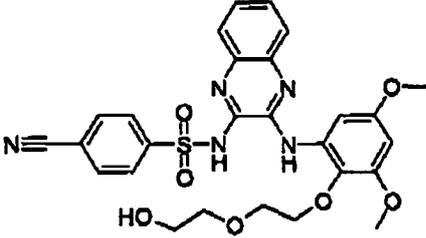
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 1,3, 3,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 3,8, 4,9 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H)			
"A67"	Pyridin-3-sulfonsäure-(3-(2-[2-(2-hydroxy-ethansulfonyl)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl)-amid	2.12 / polar 1	590.64
			
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 9,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,00 (dd, J = 1,3, 5,2 Hz, 1H), 8,89 – 8,81 (m, 1H), 8,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 5,3, 8,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,51 – 7,38 (m, 2H), 6,46 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,87 – 3,81 (m, 5H), 3,50 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 5,9 Hz, 2H)			
"A68"	Pyridin-3-sulfonsäure-[3-(2-[2-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid	1.69 / polar 1	555.62
			
"A69"	4-(3-(2-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-ylsulfamoyl)-	2.18 / polar 1	612.67

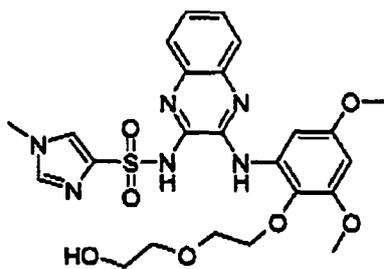
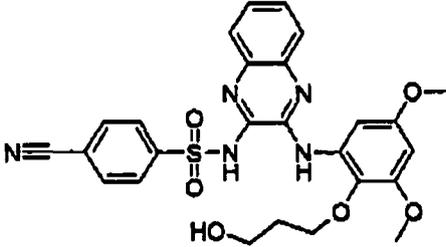
	<p style="text-align: center;">N,N-dimethyl-benzamid</p> 		
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,26 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 1,5, 7,9 Hz, 1H), 7,71 – 7,61 (m, 3H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 6,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,53 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,93 (s, 3H)		
"A70"	<p style="text-align: center;">4-Cyan-N-{3-[3,5-dimethoxy-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p> 	1.88 / polar 1	591.65
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,33 – 8,27 (m, 2H), 8,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,13 – 8,07 (m, 2H), 8,04 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,44 (dtd, J = 1,5, 7,3, 15,1 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 4,94 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,25 (td, J = 3,5, 12,5 Hz, 2H)		
"A71"	<p style="text-align: center;">3,4-Difluor-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p>	2.55 / polar 1	547.54

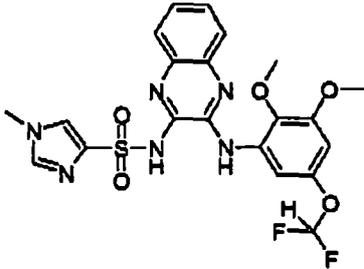
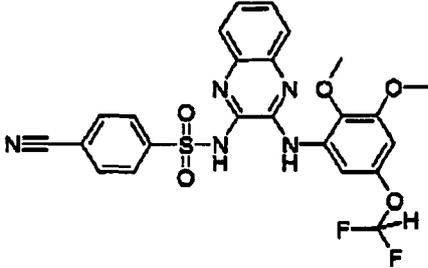
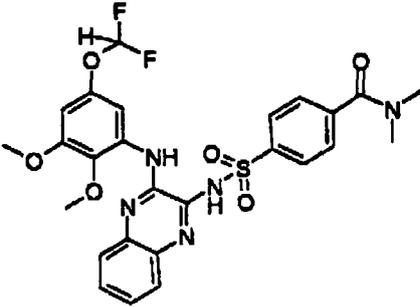
			
"A72"	4-Cyan-N-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethansulfinyl)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid 	2.19 / polar 1	598.67
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 1,3, 8,4 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 1,2, 7,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 2H), 6,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,28 (ddd, J = 5,5, 8,0, 10,7 Hz, 1H), 4,18 (dt, J = 5,6, 11,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (dt, J = 5,9, 12,3 Hz, 2H), 3,12 – 3,02 (m, 1H), 2,95 (ddd, J = 4,3, 7,8, 14,1 Hz, 2H), 2,83 (dt, J = 4,5, 13,2 Hz, 1H)			
"A73"	3,4-Difluor-N-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid 	2.49 / polar 1	577.57
"A74"	4-Cyan-N-(3-{2-[2-(2,3-dihydroxy-propoxy)-3,5-	2.26 /	552.57

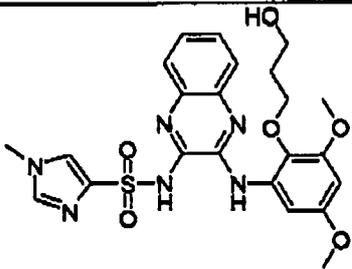
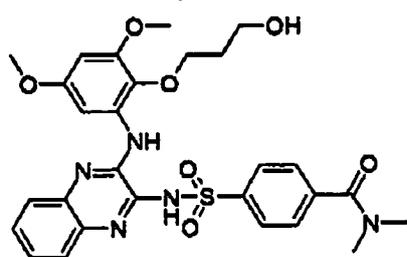
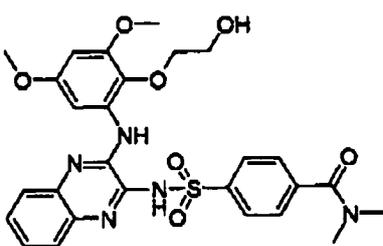
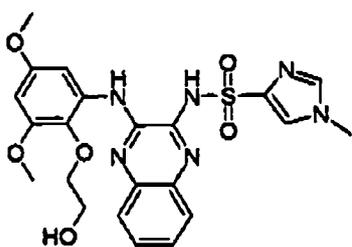
	<p>dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)- benzolsulfonamid</p> 	polar 1	
<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ + TFA-d₁): δ [ppm] 8,31 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,99 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 6,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 4,5, 10,3 Hz, 1H), 3,85 – 3,81 (m, 7H), 3,66 – 3,60 (m, 1H), 3,41 – 3,33 (m, 2H)</p>			
"A75"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(2,3-dihydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid</p> 	2.00 / polar 1	531.55
<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ + TFA-d₁): δ [ppm] 8,62 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 7,92 (dd, J = 1,5, 7,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,5, 7,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 2H), 6,44 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 4,4, 10,3 Hz, 1H), 3,89 – 3,85 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (td, J = 5,3, 10,0 Hz, 1H), 3,47 (qd, J = 5,3, 11,2 Hz, 2H)</p>			
"A76"	<p>4-Cyan-N-(3-[2-[2-(2-hydroxy-ethansulfonyl)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid</p>	2.33 / polar 1	614.66

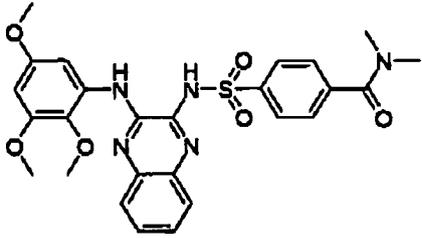
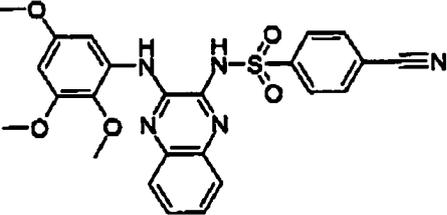
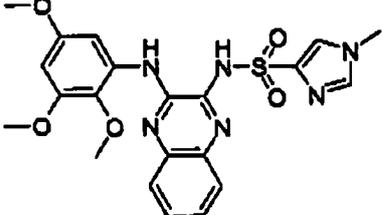
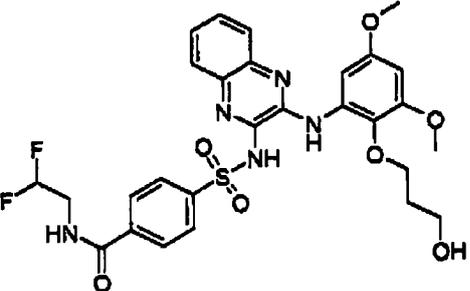
			
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,34 – 8,27 (m, 2H), 8,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,11 – 8,05 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 1,6, 7,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 6,44 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,86 – 3,82 (m, 5H), 3,44 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 5,9 Hz, 2H)		
"A77"	1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethansulfonyl)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-amid	2.09 / polar 1	593.65
			
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,54 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,45 (pd, J = 1,6, 7,3 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,89 – 3,86 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,57 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 6,0 Hz, 2H)		
"A78"	4-Cyan-N-[3-(2-[2-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-benzolsulfonamid	1.84 / polar 1	579.64

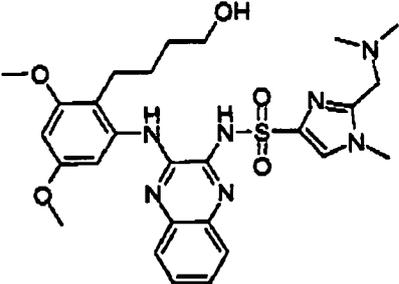
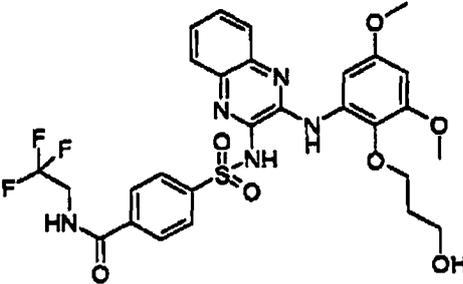
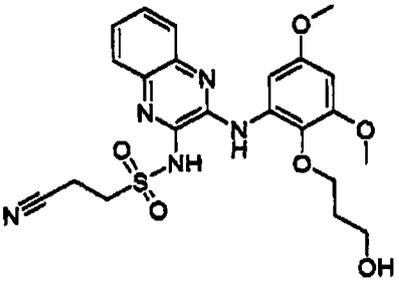
	 <p style="text-align: center;">Formiat</p>		
"A79"	<p>Pyridin-3-sulfonsäure-(3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid</p> 	2.22 / polar 1	512.55
"A80"	<p>4-Cyan-N-(3-[2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid</p> 	2.37 / polar 1	566.60
<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ + TFA-d₁): δ [ppm] 8,33 – 8,26 (m, 2H), 8,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,16 – 8,07 (m, 2H), 8,01 (dd, J = 1,6, 7,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,43 (pd, J = 1,6, 7,3 Hz, 2H), 6,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,07 – 3,97 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,52 – 3,45 (m, 2H), 3,43 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 5,3 Hz, 2H)</p>			
"A81"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-(3-[2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-</p>	2.09 / polar 1	545.58

	<p>phenylamino)-chinoxalin-2-yl)-amid</p> 		
	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ + TFA-d₁): δ [ppm] 8,52 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,91 – 7,87 (m, 1H), 7,71 – 7,68 (m, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 6,42 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,49 – 3,39 (m, 4H)</p>		
"A82"	<p>4-Cyan-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p> 	2.42 / polar 1	536.57
	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ + TFA-d₁): δ [ppm] 8,25 (m, 3H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 1,5, 7,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,50 – 7,36 (m, 2H), 6,40 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 3,1 Hz, 6H), 3,40 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,59 (p, J = 6,6, 2H)</p>		
"A83"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(5-difluormethoxy-2,3-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid</p>	2.39 / polar 1	507.5

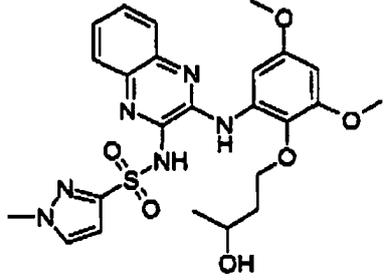
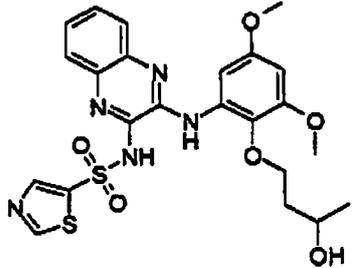
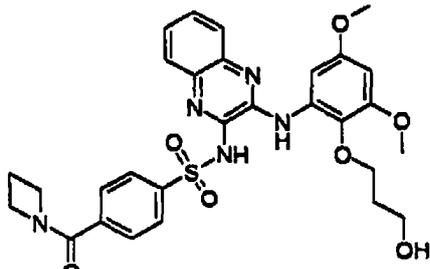
			
"A84"	4-Cyan-N-[3-(5-difluoromethoxy-2,3-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-benzolsulfonamid	2.76 / polar 1	528.5
			
"A85"	4-[3-(5-Difluoromethoxy-2,3-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-ylsulfamoyl]-N,N-dimethyl-benzamid	2.54 / polar 1	574.6
			
"A86"	1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid	2.23 / polar 1	515.56

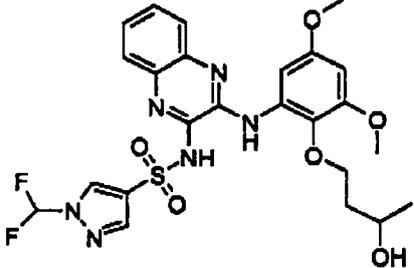
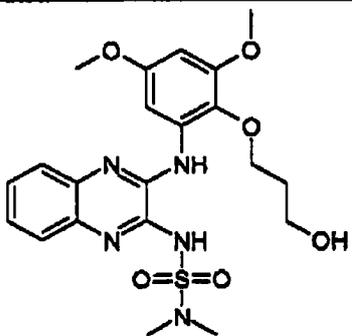
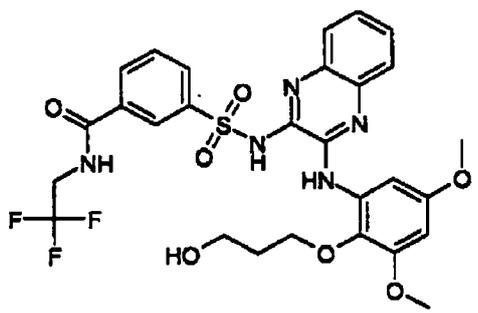
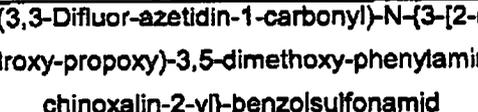
			
"A87"	<p>4-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-N,N-dimethyl-benzamid</p> 	2.31 / polar 1	582.6
"A88"	<p>4-{3-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-N,N-dimethyl-benzamid</p> 	2.29 / polar 1	501.53
"A89"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 	2.18 / polar 1	501.53

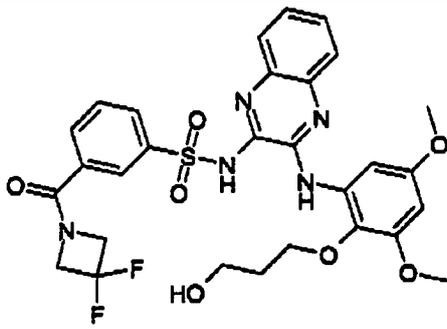
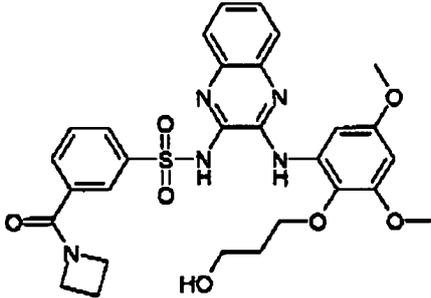
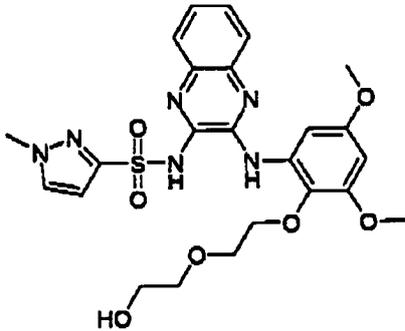
"A90"	<p>N,N-Dimethyl-4-[3-(2,3,5-trimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-ylsulfamoyl]-benzamid</p> 	2.33 / polar 2	538.6
"A91"	<p>4-Cyan-N-[3-(2,3,5-trimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-benzolsulfonamid</p> 	2.62 / polar 1	492.52
"A92"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(2,3,5-trimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid</p> 	2.26 / polar 1	471.50
"A93"	<p>N-(2,2-Difluor-ethyl)-4-[3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl]-benzamid</p> 	2.37 / polar	618.6

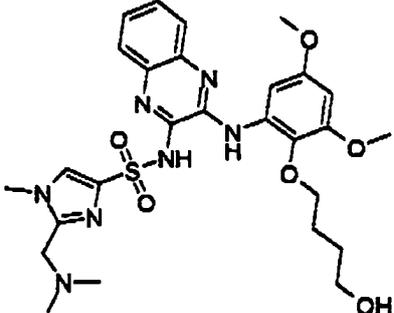
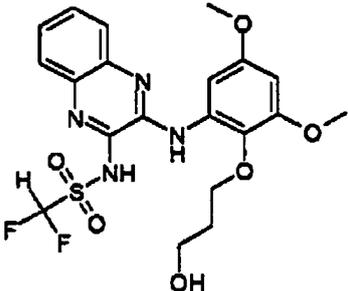
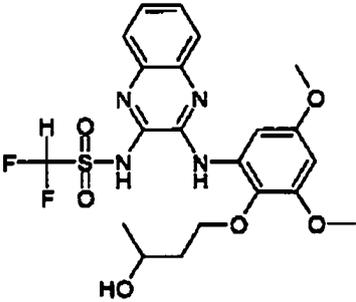
"A94"	<p>2-Dimethylaminomethyl-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-(3-[2-(4-hydroxy-butyl)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid</p> 	1.71 / polar	570.7
"A95"	<p>4-[3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-benzamid</p> 	2.48 / polar	636.6
"A96"	<p>2-Cyan-ethanesulfonsäure-(3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid</p> 	2.21 / polar	488.5

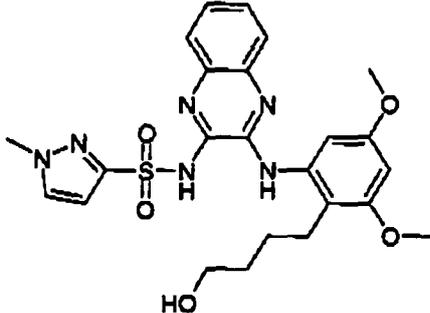
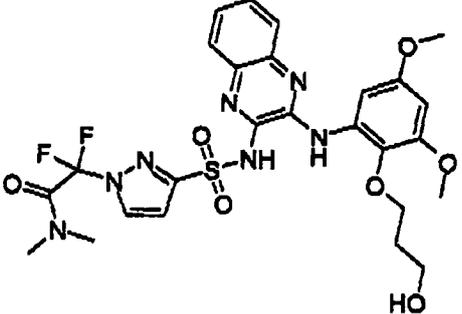
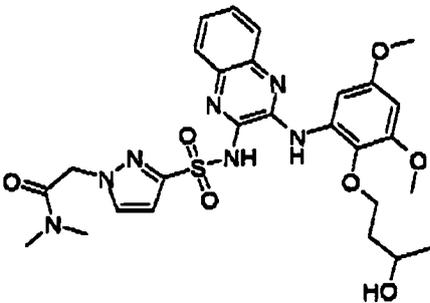
"A97"	<p>3-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-N,N-dimethyl-benzamid</p>	2.26 / polar	582.6
"A98"	<p>4-(3,3-Difluor-azetidin-1-carbonyl)-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p>	2.41 / polar	630.6
"A99"	<p>N-{3-[2-(3-Hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-methansulfonamid</p>	2.27 / polar	463.5
"A100"	<p>1-Methyl-1H-pyrazol-3-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p>	2.33 / polar	529.6

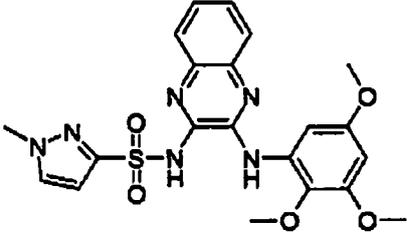
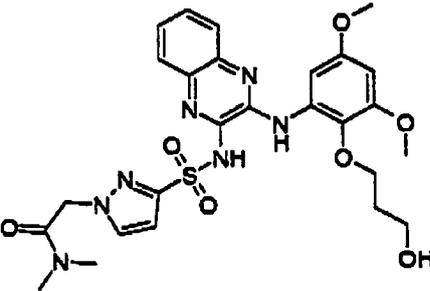
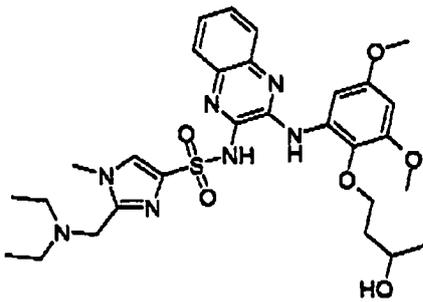
			
"A101"	Thiazol-5-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid 	2.25 / polar	532.6
"A102"	4-(Azetidin-1-carbonyl)-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid 	2.27 / polar	594.7
"A103"	1-Difluormethyl-1H-pyrazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid	2.45 / polar	565.6

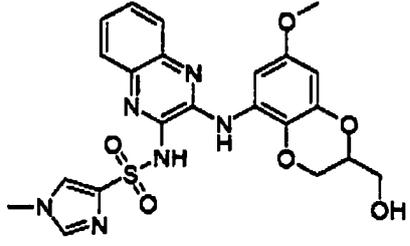
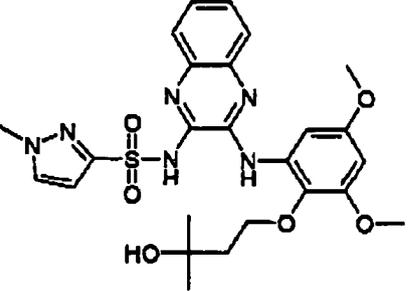
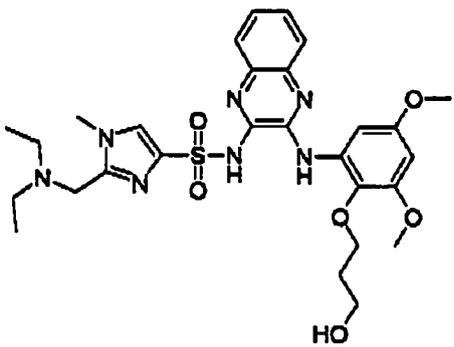
			
"A104"		2.35 / polar	478.5
"A105"	3-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-benzamid 	2.46 / polar	636.6
"A107"	3-(3,3-Difluor-azetidin-1-carbonyl)-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid 	2.10 / polar	630.6

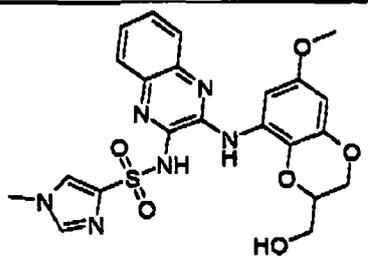
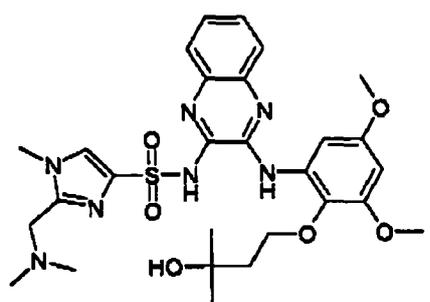
			
"A108"	3-(Azetidin-1-carbonyl)-N-{3-[2-(3-hydroxypropoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid	2.27 / polar	594.7
			
"A112"	1-Methyl-1H-pyrazol-3-sulfonsäure-(3-[2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid	2.18 / polar	545.6
			
"A113"	2-Dimethylaminomethyl-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-(3-[2-(4-hydroxybutoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid	1.73 / polar	586.7

			
"A114"	<p>C,C-Difluor-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-methansulfonamid</p> 	2.35 / polar	485.5
"A115"	<p>C,C-Difluor-N-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-methansulfonamid</p> 	2.43 / polar	499.5
"A117"	<p>1-Methyl-1H-pyrazol-3-sulfonsäure-{3-[2-(4-hydroxy-butyl)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p>	2.28 / polar	513.6

			
"A119"	2,2-Difluor-2-(3-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-pyrazol-1-yl)-N,N-dimethyl-acetamid	2.35 / polar	622.6
			
"A120"	2-(3-{3-[2-(3-Hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-pyrazol-1-yl)-N,N-dimethyl-acetamid	2.21 / polar	600.7
			
"A121"	1-Methyl-1H-pyrazol-3-sulfonsäure-[3-(2,3,5-trimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid	2.41 / polar	471.5

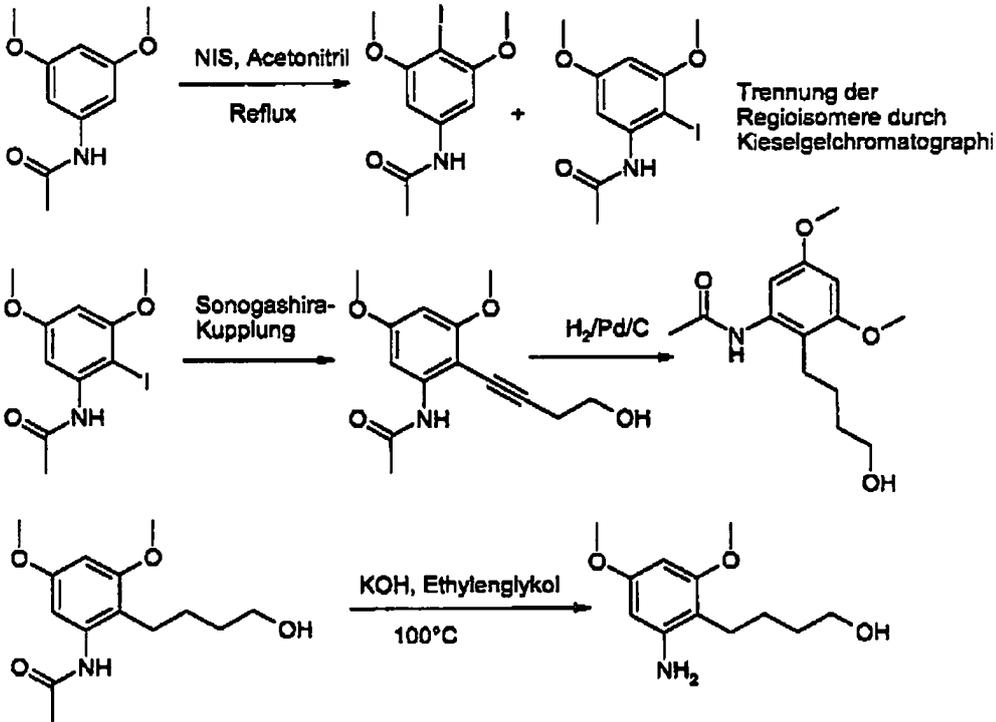
			
"A122"	2-(3-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-pyrazol-1-yl)-N,N-dimethyl-acetamid 	2.14 / polar	586.6
"A123"	2-Diethylaminomethyl-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid 	1.76 / polar	614.7
"A124"	1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(2-hydroxymethyl-7-methoxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-ylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid	2.06 / polar	499.5

			
"A125"	1-Methyl-1H-pyrazol-3-sulfonsäure-[3-[2-(3-hydroxy-3-methyl-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl]-amid 	2.37 / polar	543.6
"A126"	2-Diethylaminomethyl-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl]-amid 	1.78 / polar	600.7
"A127"	1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(3-hydroxymethyl-7-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-ylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid	2.14 / polar	499.5

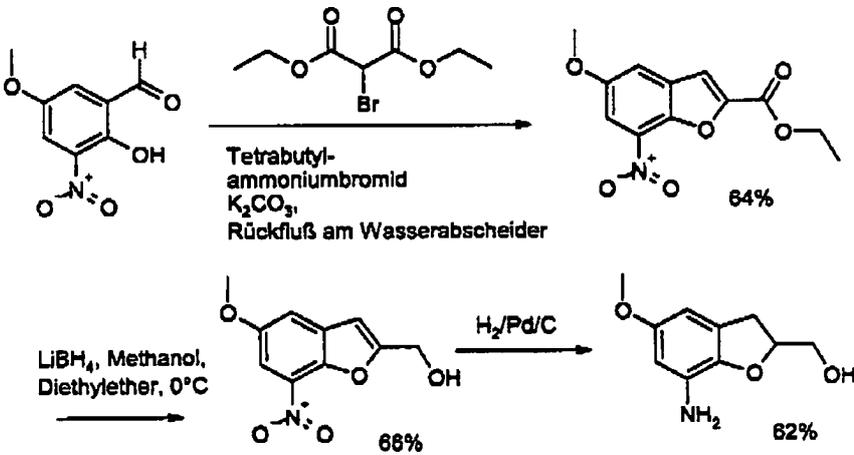
			
"A128"	2-Dimethylaminomethyl-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-(3-[2-(3-hydroxy-3-methyl-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid	1.76 / polar	600.7
			
"A131"	N,N-Dimethyl-2-(3-[3-(2,3,5-trimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-ylsulfamoyl]-pyrazol-1-yl)-acetamid	2.29 / polar	542.6

Beispiele zur Herstellung von Aminbausteinen:

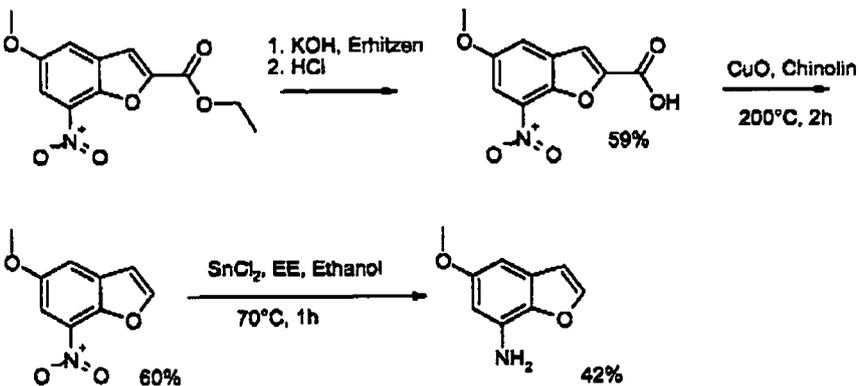
Herstellung des Anilinbausteins für "A6", "A7":



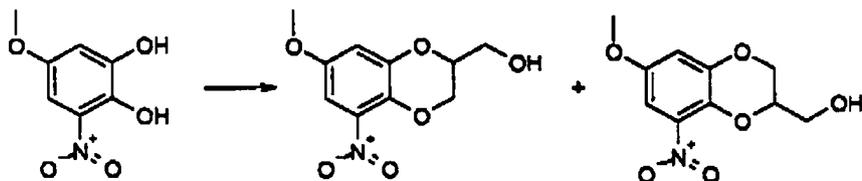
Herstellung des Anilinbausteins für "A5":



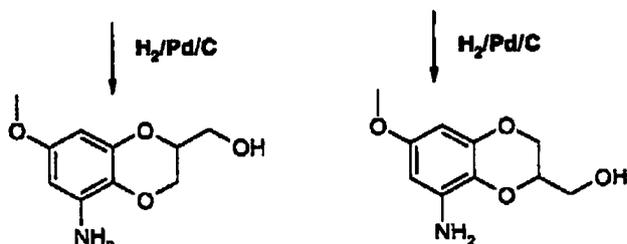
Herstellung des Anilinbausteins für "A15" und "A16":



Herstellung des Anilinbausteins für "A124" und "A127":

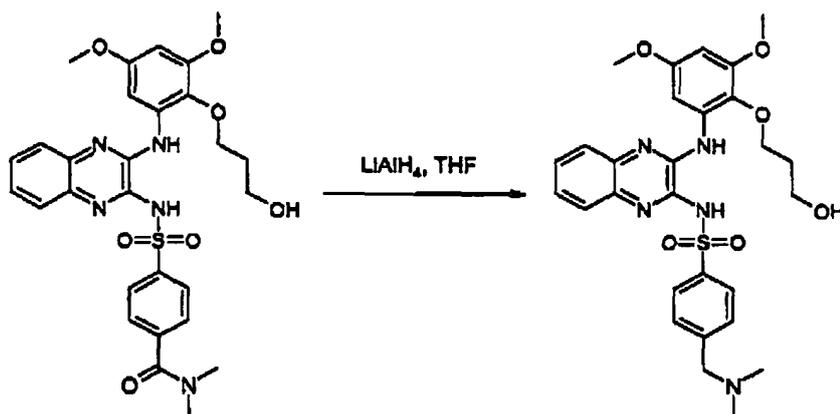


Chromatographische Trennung der Regioisomere



Beispiel 4

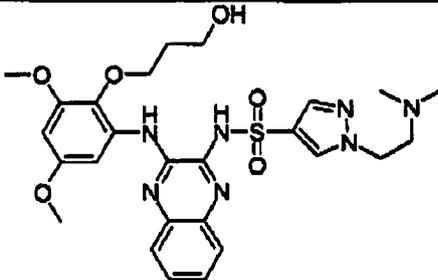
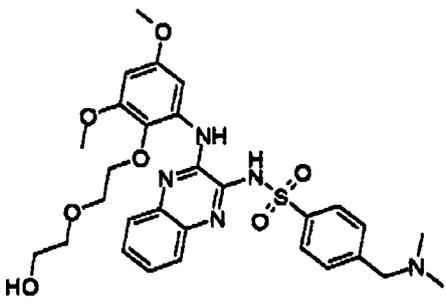
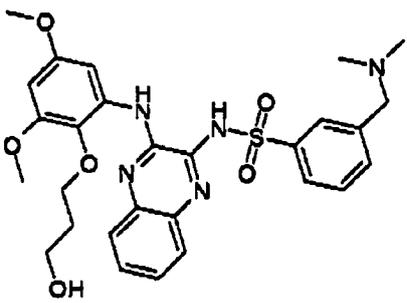
Herstellung von 4-Dimethylaminomethyl-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid ("A38")

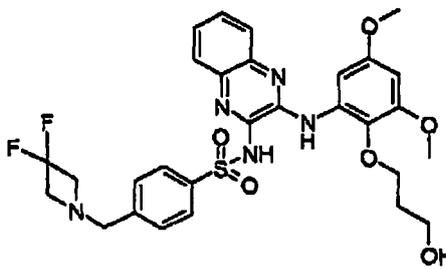
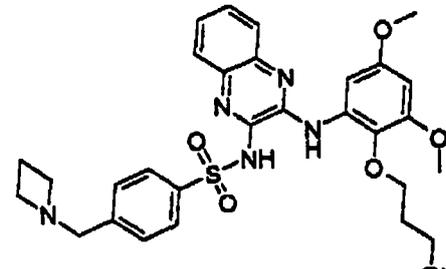
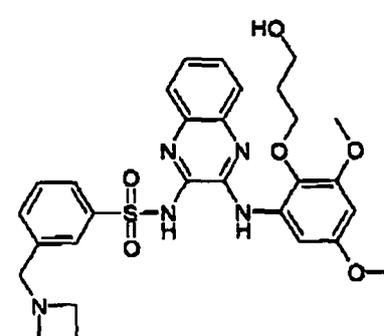
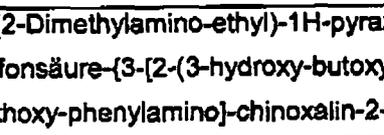


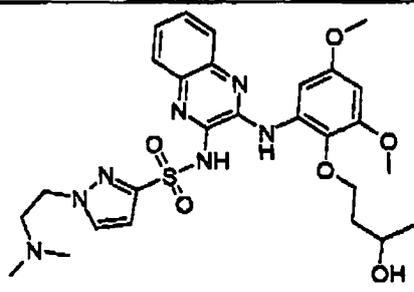
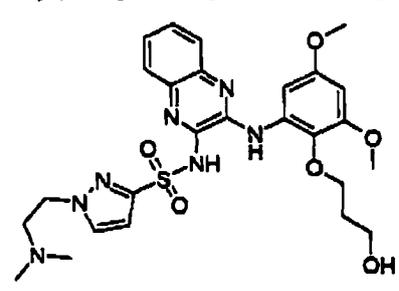
[0171] In einem ausgeheizten Mehrhalskolben werden 200 mg 4-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-N,N-dimethyl-benzamid, gelöst in ca 10 ml THF, bei 0°C (Eisbad) mit insgesamt 4 Äquivalenten LiAlH₄, gelöst in THF, versetzt und solange bei RT gerührt, bis das Edukt nahezu vollständig umgesetzt ist (mehrere Stunden, HPLC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird durch Zugabe von 5 ml Methanol gequencht. Die Lösung wird angesäuert, bis sich alles löst, etwas eingeeengt und durch präparative HPLC an Kieselgel RP18 (Acetonitril, Wasser) gereinigt. Man erhält 75 mg 4-Dimethylaminomethyl-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid als gelben Feststoff (Ausbeute 36%); MS-FAB (M+H⁺) = 568,2; R_f (Methode polar): 1,85 Min.

[0172] Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten:

Verbindung Nr.	Name und/oder Struktur	HPLC R _f [min] / Methode	MS-FAB [M+H] ⁺
"A23"	1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-pyrazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid	1.76 / polar 1	572.65

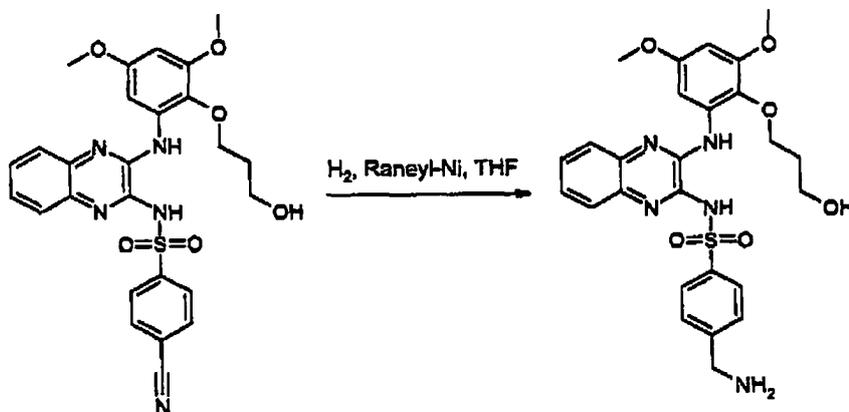
			
"A57"	<p>4-Dimethylaminomethyl-N-(3-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl)-benzoesulfonamid</p>  <p>Hydrochlorid</p>	1.76 / polar 1	598.68
<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ + TFA-d₁) δ 8ppm] 8.25 (d, <i>J</i> = 2.8, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.3, 2H), 8.02 – 7.97 (m, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.3, 2H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 6.40 (d, <i>J</i> = 2.8, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.07 – 3.98 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.54 – 3.47 (m, 2H), 3.43 (t, <i>J</i> = 5.2, 2H), 3.37 (t, <i>J</i> = 5.2, 2H), 2.79 (s, 6H)</p>			
"A109"	<p>3-Dimethylaminomethyl-N-(3-(2-(3-hydroxypropoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl)-benzoesulfonamid</p> 	1.79 / polar	568.7

"A110"	4-(3,3-Difluor-azetidin-1-ylmethyl)-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid 	2.30 / polar	616.7
"A111"	4-Azetidin-1-ylmethyl-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid 	1.78 / polar	580.7
"A116"	3-Azetidin-1-ylmethyl-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid 	1.80 / polar	580.7
"A129"	1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-pyrazol-3-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid 	1.77 / polar	586.7

			
"A130"	1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-pyrazol-3-sulfonamide-3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl-amid	1.74 / polar	572.7
			

Beispiel 5

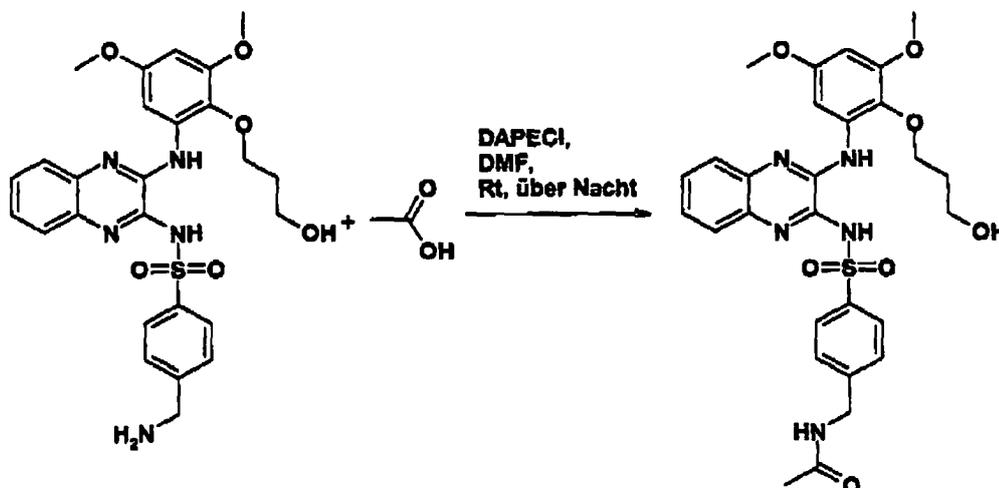
Herstellung von 4-Aminomethyl-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxyphenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid ("A106")



[0173] In einer geeigneten Druckapparatur werden 1,15 g 4-Cyan-N-{3-[2-(3-hydroxypropoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid in 5 ml THF und 12 ml methanolischer Ammoniaklösung (10%) in Gegenwart von 1,00 g Sponge Nickel Katalysator (Johnson-Matthey) bei 50°C und 5 bar 17 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, mit viel MeOH und THF nachgewaschen und das gesamte Filtrat eingengt. Man erhält 819 mg 4-Aminomethyl-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid mit einem Gehalt von 82,4% (Ausbeute 59,4%); MS-FAB (M+H⁺) = 540,2; R_f (Methode polar): 1,75 Min.

Beispiel 8

Herstellung von N-(4-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-benzyl)-acetamid ("A132")



[0174] In einem Schraubdeckelgläschen werden 100 mg 4-Aminomethyl-N-(3-[2-(3-hydroxy-propoxy)3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid (Gehalt 82%), 37 mg DAPECI und 8,7 µl Essigsäure in 1 ml DMF über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Wasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Reinigung durch präparative HPLC an Kieselgel RP18 (Acetonitril, Wasser) ergibt insgesamt 39 mg N-(4-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-benzyl)-acetamid (Ausbeute 41%); MS-FAB (M+H⁺) = 582,2; R_f (Methode polar): 2,19 Min.

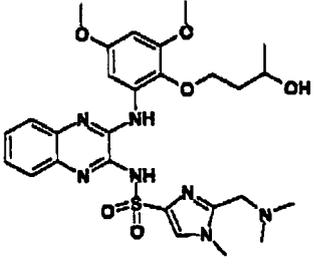
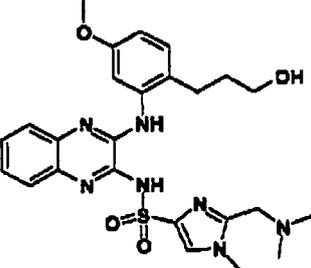
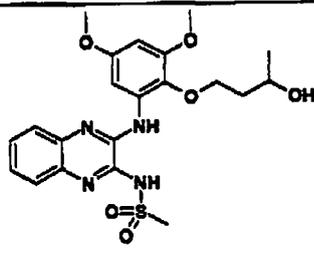
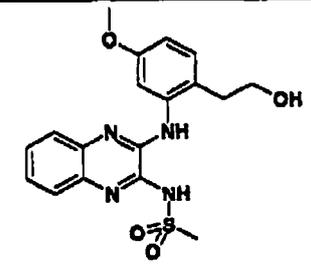
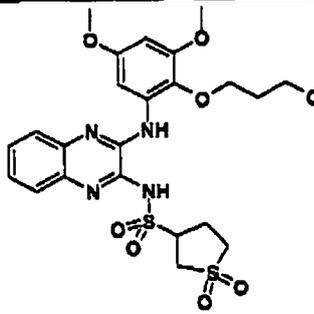
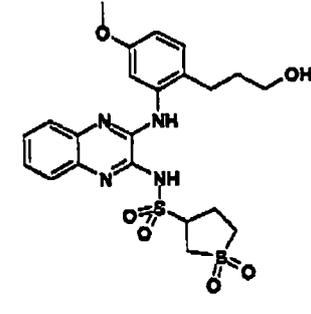
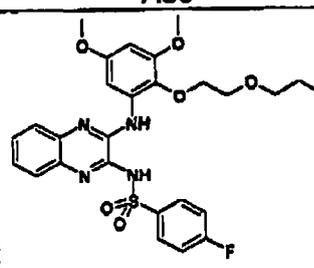
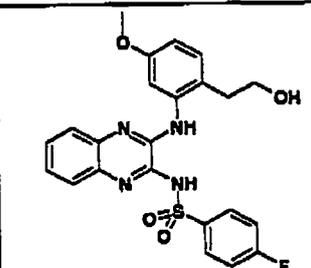
Pharmakologische Daten

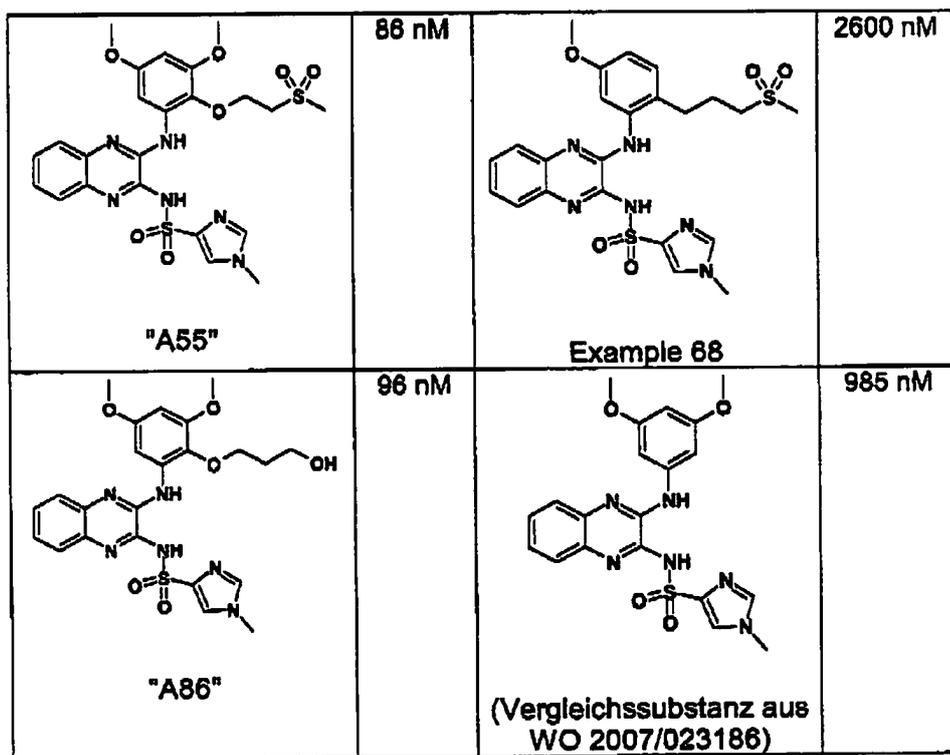
PI3-Kinase-Inhibierung

[0175] Im Vergleich zu anderen Chinoxalinderivaten, die in WO 2008/101978 offenbart sind, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen verbesserte inhibierende Eigenschaften auf PI3 Kinase auf.

Tabelle 1

Verbindung Nr.	IC ₅₀ (Zelle)	Verbindungen aus WO 2008/101979	IC ₅₀ (Zelle)
<p>"A86"</p>	96 nM	<p>Example 28</p>	370 nM

 <p>"A28"</p>	4.6 nM	 <p>Example 47</p>	1100 nM
 <p>"A93"</p>	36 nM	 <p>Example 37</p>	4900 nM
 <p>"A35"</p>	53 nM	 <p>Example 63</p>	970 nM
 <p>"A53"</p>	1.4 nM	 <p>Example 36</p>	290 nM



PI3-Kinase-Inhibierung

[0176]

Tabelle 2

Verbindung Nr.	IC ₅₀ (Enzym)	IC ₅₀ (Zelle)	Verbindung Nr.	IC ₅₀ (Enzym)	IC ₅₀ (Zelle)
		B	"A46"		
"A2"		B	"A47"		A
"A3"		A	"A48"		A
"A4"		B	"A49"		A
"A5"		B	"A50"		A
"A6"		A	"A51"		A
"A7"		B	"A52"		B
"A8"			"A53"		A
"A9"		B	"A54"		B
"A10"		B	"A55"		A
"A11"		B	"A56"		B
"A12"		B	"A57"		B
"A13"		B	"A58"		A
"A14"		B	"A59"		A
"A15"		C	"A60"		A
"A16"		C	"A61"		B
"A17"		C	"A62"		B
"A18"		C	"A63"		B
"A19"			"A64"		A

"A20"			"A65"		B
"A21"		C	"A66"		A
"A22"		A	"A67"		B
"A23"		B	"A68"		B
			"A69"		B
"A25"		B	"A70"		A
"A26"		B	"A71"		A
"A27"		B	"A72"		A
"A28"		A	"A73"		B
"A29"		A	"A74"		A
"A30"		A	"A75"		B
"A31"		B	"A76"		A
"A32"		B	"A77"		B
"A33"		B	"A78"		A
"A34"		B	"A79"		B
"A35"		A	"A80"		A
"A36"		A	"A81"		B
			"A82"		A
"A38"		A	"A86"		A
"A39"		A	"A88"		B
"A40"		A	"A89"		A
"A41"		A	"A90"		B
"A42"		A	"A91"		A
"A43"		B	"A92"		B
"A44"		A	"A93"		B
"A45"		A	"A94"		B
"A95"		B	"A114"		B
"A96"		B	"A115"		A
"A97"		B	"A116"		A
"A98"		B	"A117"		A
"A99"		A	"A118"		B
"A100"		A	"A119"		B
"A101"		A	"A120"		A
"A102"		A	"A121"		A
"A103"		A	"A122"		A
"A104"		A	"A123"		B
"A105"		B	"A124"		B
"A106"		A	"A125"		A
"A107"		B	"A126"		B
"A108"		B	"A127"		B
"A109"		A	"A128"		B

"A110"		A	"A129"		A
"A111"		B	"A130"		A
"A112"		B	"A131"		A
"A113"		B	"A132"		A

IC₅₀: 1 nM–0,1 µM = A
 0,1 µM–10 µM = B
 > 10 µM = C

[0177] Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

Beispiel A: Injektionsgläser

[0178] 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

[0179] 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

[0180] 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

[0181] Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

[0182] 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

[0183] 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

[0184] 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

[0185] 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 2007/023186 A1 [0042]
- WO 2009/039140 A1 [0043]
- WO 2008/127594 [0044]
- WO 2008/101979 A1 [0045]
- WO 2008/101979 [0045]
- WO 2008/021389 A2 [0046]
- WO 2007/044729 A2 [0047]
- WO 97/22596 [0150]
- WO 97/30035 [0150]
- WO 97/32856 [0150]
- WO 98/13354 [0150]
- WO 99/02166 [0150]
- WO 00/40529 [0150]
- WO 00/41669 [0150]
- WO 01/92224 [0150]
- WO 02/04434 [0150]
- WO 02/08213 [0150]
- WO 2008/101978 [0175]

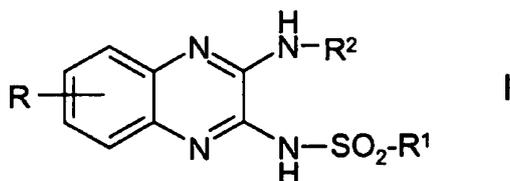
Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Trends Biochem. Sci. 22(7) S. 267–72 (1997) von Vanhaesebroeck et al [0004]
- Chem. Rev. 101(8) S. 2365–80 (2001) von Leslie et al (2001) [0004]
- Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 17p, 615–75 (2001) von Katso et al. [0004]
- Cell. Mol. Life Sci. 59(5) S. 761–79 (2002) von Toker et al. [0004]
- Exp. Cell. Res. 25 (1) S. 239–54 (1999) von Vanhaesebroeck und Katso et al., 2001 [0004]
- Trends Biochem. Sci. 22(7) S. 267–72 (1997) von Vanhaesebroeck et al. [0005]
- Vanhaesebroeck et al., 1997 [0006]
- Vanhaesebroeck et al., 1999 [0006]
- Leslie et al, 2001 [0006]
- Katso et al, 2001 [0007]
- Mol. Med. Today 6(9) S. 347–57 (2000) von Stein [0007]
- Immunol. Today 21(6) S. 260–4 (2000) von Wyman et al. [0008]
- Science 287 (5455) S. 1049–53 (2000) von Hirsch et al. [0008]
- FASEB J. 15(11) S. 2019–21 (2001) von Hirsch et al. [0008]
- Nat. Immunol. 2(2) S. 108–15 (2001) von Gerard et al. [0008]
- Panayotou et al., Trends Cell Biol. 2 S. 358–60 (1992) [0009]
- Parker et al., Current Biology, 5 S. 577–99 (1995) [0010]
- Yao et al., Science, 267 S. 2003–05 (1995) [0010]
- Pages et al., Nature, 369 S. 327–29 (1994) [0010]
- Rudd, Immunity 4 S. 527–34 (1996) [0010]
- Fraser et al., Science 261 S. 313–16 (1991) [0010]
- Lopez-Illasaca et al, J. Biol. Chem. 273(5) S. 2505–8 (1998) [0010]
- Laffargue et al., Immunity 18(3) S. 441–51 (2002) [0011]
- J. Cell. Sci. 114 (Pt 16) S. 2803–10 (2001) von Lawlor et al. [0011]
- Laffargue et al., 2002 [0011]
- Curr. Opinion Cell Biol. 14(2) S. 203–13 (2002) von Stephens et al. [0011]
- Fruman et al., Ann. Rev. Biochem., 67, S. 481–507 (1998) [0012]
- Thelen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, p. 4960–64 (1994) [0012]
- Thelen et al., 1994 [0013]
- John M. Janusz et al., in J. Med. Chem. 1998; Vol. 41, No. 18. [0013]
- Katso et al., Annual Rev. Cell Dev. Biol, 2001, 17: 615–617 [0014]
- Foster et al, J. Cell Science. 2003, U6: 3037–3040 [0014]
- Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489–501 [0016]
- Shayesteh, et al., Nature Genetics, 1999, 21: 99–102 [0016]
- Ma et al, Oncogene, 2000, 19: 2739–2744 [0016]
- Samuels, et al., Science, 2004, 304, 554 [0016]
- Philp et al., Cancer Research, 2001, 61, 7426–7429 [0016]
- Vera et al., Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193–204 [0016]
- Harari et al., Oncogene, 2000, (Jj), 6102–6114 [0016]
- Kauffmann-Zeh et al., Nature, 1997, 385, 544–548 [0016]
- Simpson and Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29–41 [0016]
- Nicholson and Andeson, Cellular Signaling, 2002, 14, 381–395 [0016]
- abid et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 294–300 [0017]

- Sawyer, Expert Opinion investing. Drugs, 2004, 13, 1–19 [\[0017\]](#)
- Khwaja et al., EMBO, 1997, 18, 2783–93 [\[0038\]](#)
- White et al., Oncogene, 2001, 20, 7084–7072 [\[0038\]](#)
- Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95–105 [\[0038\]](#)
- Alessi et al., FEBS Lett. 1998, 399, 3, Seiten 333–338 [\[0039\]](#)
- Campos-González, R. und Glenney, Jr., J. R. 1992, J. Biol. Chem. 267, Seite 14535 [\[0039\]](#)
- Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11–19 [\[0040\]](#)
- Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191–214 [\[0040\]](#)
- Ross et al., 2002, Biochem. J. [\[0041\]](#)
- Int. J. Pharm. 115, 61–67 (1995) [\[0052\]](#)
- Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart [\[0084\]](#)
- Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) [\[0119\]](#)
- Dhanabal et al., Cancer Res. 59: 189–197 [\[0153\]](#)
- Xin et al., J. Biol. Chem. 274: 9116–9121 [\[0153\]](#)
- Sheu et al., Anticancer Res. 18: 4435–4441 [\[0153\]](#)
- Ausprunk et al., Dev. Biol. 38: 237–248 [\[0153\]](#)
- Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52: 413–427 [\[0153\]](#)
- Nicosia et al., In Vitro 18: 538–549 [\[0153\]](#)

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R H, Hal oder A,

R¹ Het¹, Ar¹, A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, (CH₂)_pCN oder (CH₂)_pSO₂A,

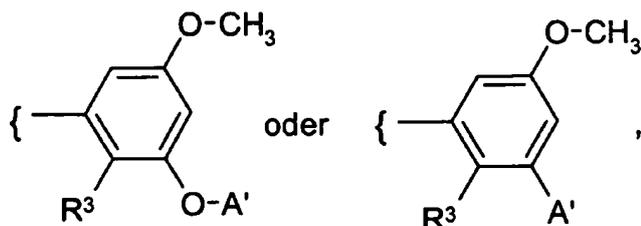
R² Ar² oder Het²,

Het¹ einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, CF₂NH₂, CF₂NHA, CF₂NA₂, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, CN, =O, Hal, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, COOH, COOA, O(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nOA, O(CH₂)_nNH₂, NH(CH₂)_nNH₂, SO₂A und/oder SO₂NH₂ substituiert sein kann,

Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch CN, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, NHCOOA, NHCOA, Hal, COOH, COOA, COHet³, A, NHSO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂ und/oder SO₂A

substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

Ar²



A¹ unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-4 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F ersetzt sein können, Het² einen zweikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der durch OCH₃ substituiert ist und zusätzlich durch R⁴ substituiert sein kann,

R³ Hal, (CH₂)_nHet³, O(CH₂)_nHet³ oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OH, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können, und/oder worin eine, zwei oder drei nicht benachbarte CH₂-Gruppen durch O, NH, NA¹, S, SO, SO₂ und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,

R⁴ (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA¹, (CH₂)_nCONA¹₂ oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OH, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können, und/oder worin eine, zwei oder drei nicht benachbarte CH₂-Gruppen durch O, NH, NA¹, S, SO, SO₂ und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können, Het³ einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A, Hal und/oder =O substituiert sein kann,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,

worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

oder

cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

p 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

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

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R H bedeutet,

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

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

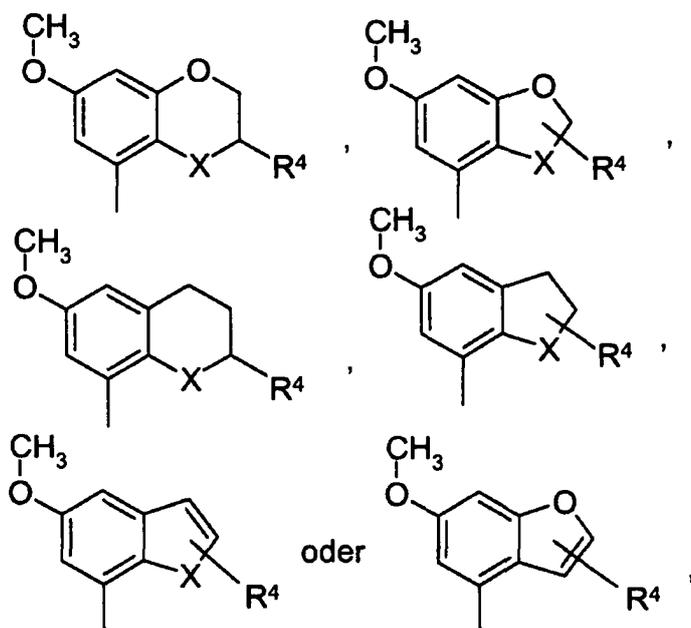
Het¹ Piperidiny, Pyrrolidiny, Morpholiny, Piperaziny, Oxazolidiny, Tetrahydrothienyl, Thiomorpholiny, Pyrazoly, Pyridiny, Pyrimidiny, Furyl, Thienyl, Thiazoly, Oxazoly, Oxadiazoly, Imidazoly, Pyrroly, Isoxazoly oder Imidazolidiny, wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, CF₂NH₂, CF₂NHA, CF₂NA₂, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, CN und/oder =O substituiert sein können,

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

Het²



X O, NH oder S,

R⁴ H, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂ oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OH, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können, und/oder worin eine, zwei oder drei nicht benachbarte CH₂-Gruppen durch O, NH, NA', S, SO, SO₂ und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,

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

Het² Benzodioxoly, Dihydrobenzofuranyl, Dihydrobenzodioxiny, oder Benzofuranyl, wobei die Reste einfach durch OCH₃ substituiert sind und zusätzlich durch R⁴ substituiert 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

R³ Hal, (CH₂)_nHet³, O(CH₂)_nHet³, A', OA', (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA', (CH₂)_nNA'₂, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA', O(CH₂)_nCHA'OH, O(CH₂)_nCHA'OA', O(CH₂)_nCHA'(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nCHA'(CH₂)_nOA', O(CH₂)_mSO₂A', O(CH₂)_mSOA', O(CH₂)_mO(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mO(CH₂)_mOA', O(CH₂)_nCHOH(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nSO(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nSO₂(CH₂)_nOH, O(CH₂)_mNA(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mOA', NH(CH₂)_mOH, NH(CH₂)_nNH₂ oder NH(CH₂)_mOA',

m 1, 2, 3 oder 4,

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

R^4 $(CH_2)_nCONH_2$, $(CH_2)_nCONHA'$, $(CH_2)_nCONA'_2$, A' , OA' , $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA'$, $(CH_2)_nNA'_2$, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA'$, $O(CH_2)_nCHA'OH$, $O(CH_2)_nCHA'OA'$, $O(CH_2)_nCHA'(CH_2)_nOH$, $O(CH_2)_nCHA'(CH_2)_nOA'$, $O(CH_2)_mSO_2A'$, $O(CH_2)_mSOA'$, $O(CH_2)_mO(CH_2)_mOH$, $O(CH_2)_mO(CH_2)_mOA'$, $O(CH_2)_nCHOH(CH_2)_nOH$, $O(CH_2)_nSO(CH_2)_nOH$, $O(CH_2)_nSO_2(CH_2)_nOH$, $O(CH_2)_mNA(CH_2)_mOH$, $O(CH_2)_mOH$, $O(CH_2)_mOA'$, $NH(CH_2)_mOH$, $NH(CH_2)_nNH_2$ oder $NH(CH_2)_mOA'$,

m 1, 2, 3 oder 4

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

Het³ Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Acetidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl, Tetrahydrothienyl, Tetrahydropyranyl oder Thiomorpholinyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch =O, Hal und/oder A' substituiert sein können,

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 H,

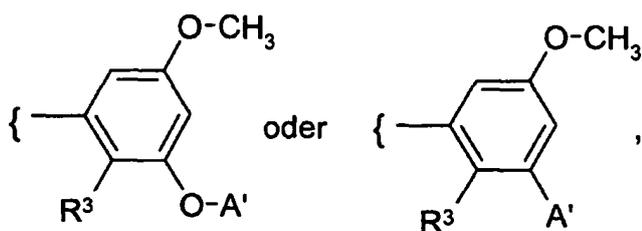
R^1 Het¹, Ar¹, A, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNA_2$, $(CH_2)_pCN$ oder $(CH_2)_pSO_2A$,

R^2 Ar² oder Het²,

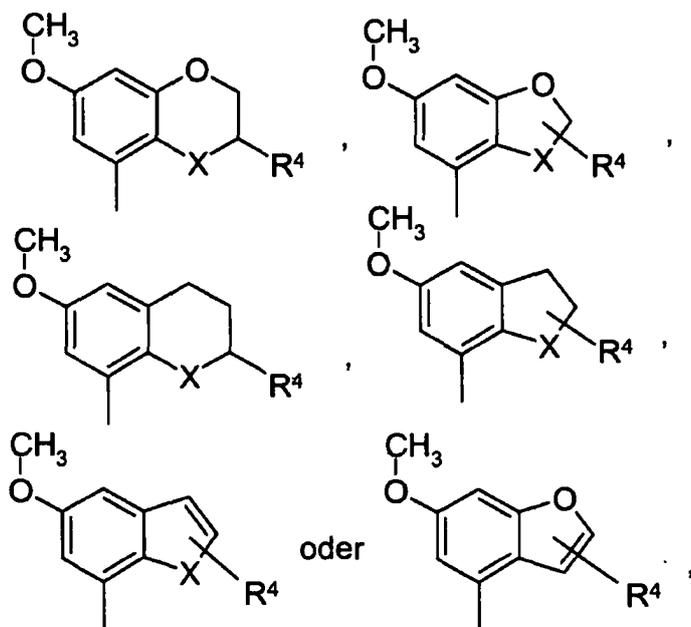
Het¹ Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl, Tetrahydrothienyl, Thiomorpholinyl, Pyrazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thiazolyl, Thienyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl oder Imidazolidinyl, wobei die Reste auch ein-, zwei- oder dreifach durch A, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNA_2$, CF_2NH_2 , CF_2NHA , CF_2NA_2 , $(CH_2)_nCONH_2$, $(CH_2)_nCONHA$, $(CH_2)_nCONA_2$, CN und/oder =O substituiert sein können,

Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch CN, $(CH_2)_nCONH_2$, $(CH_2)_nCONHA$, $(CH_2)_nCONA_2$, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNA_2$, $NHCOOA$, $NHCOA$, Hal, $COOH$, $COOA$, $COHet^3$, A, $NHSO_2A$, SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NA_2 und/oder SO_2A substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

Ar²



A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-4 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F ersetzt sein können, Het²



X O, NH oder S,

R³ Hal, (CH₂)_nHet³, O(CH₂)_nHet³ oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OH, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können, und/oder worin eine, zwei oder drei nicht benachbarte CH₂-Gruppen durch O, NH, NA', S, SO, SO₂ und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,

R⁴ H, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂ oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OH, F, Cl und/oder Br ersetzt sein können, und/oder worin eine, zwei oder drei nicht benachbarte CH₂-Gruppen durch O, NH, NA', S, SO, SO₂ und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,

Het³ Piperidiny, Pyrrolidiny, Acetidiny, Morfoliny, Piperaziny, Oxazolidiny, Tetrahydrothieny, Tetrahydropyrany oder Thiomorfoliny, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch =O, Hal und/oder A' substituiert sein können,

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

oder

cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

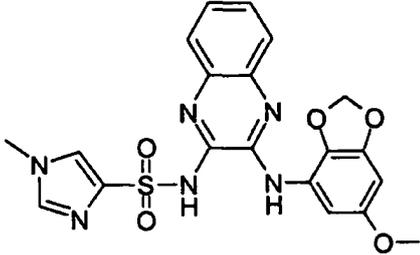
p 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

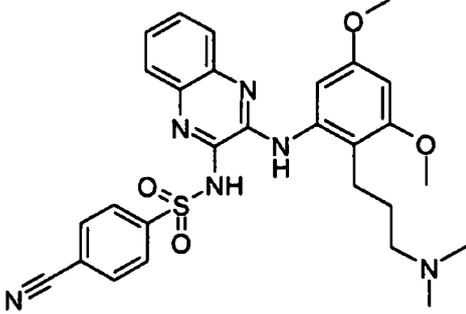
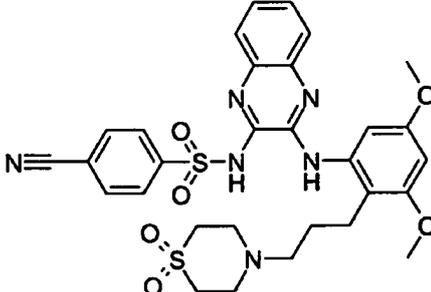
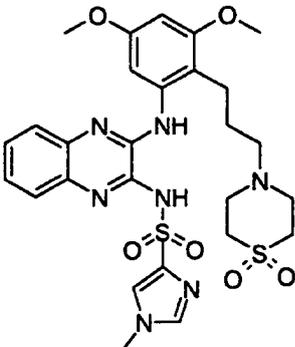
n 0, 1, 2, 3 oder 4,

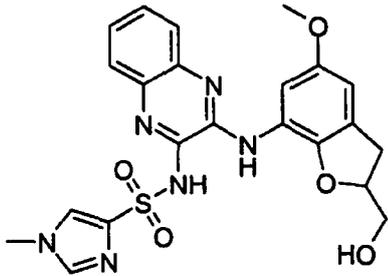
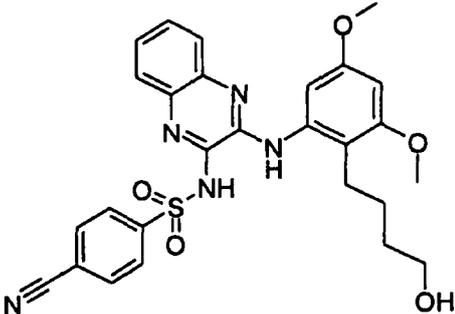
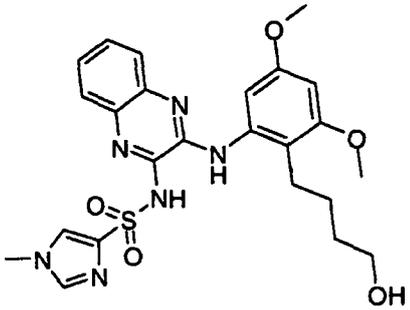
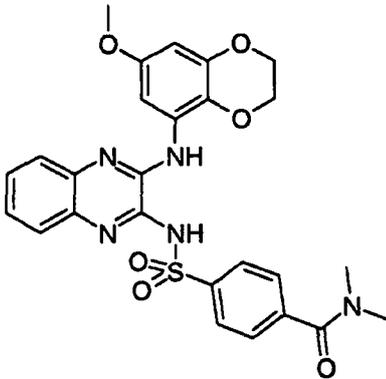
bedeuten,

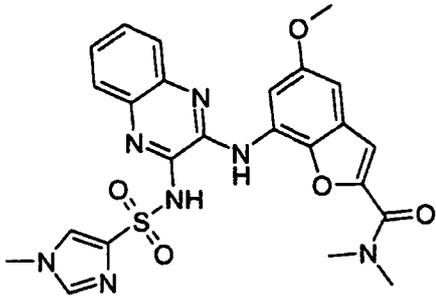
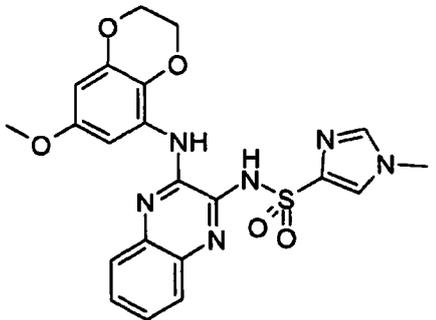
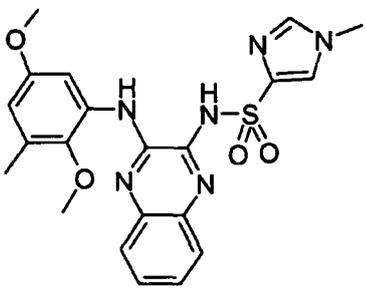
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

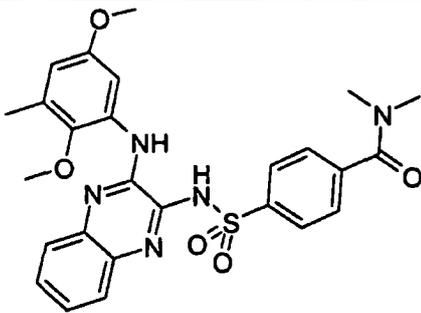
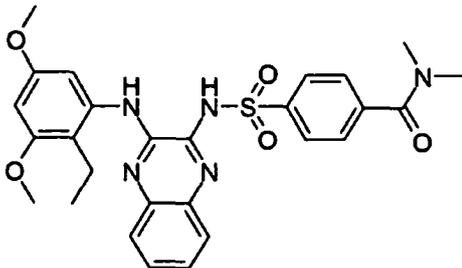
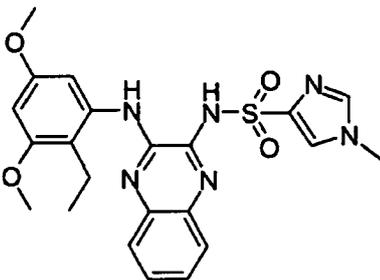
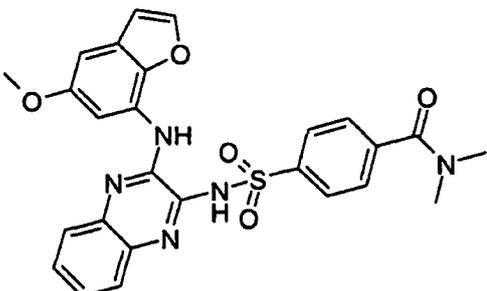
10. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe

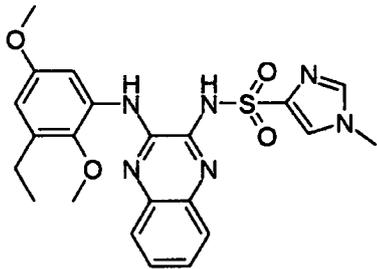
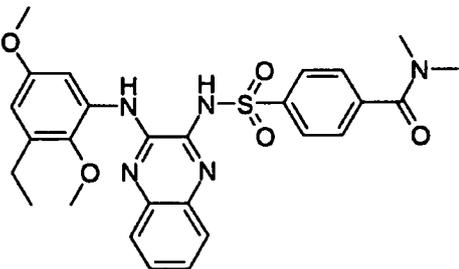
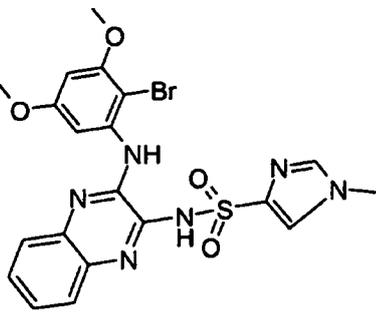
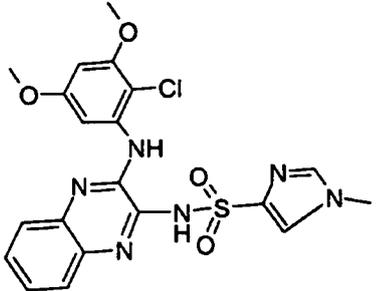
Nr.	Name und/oder Struktur
"A1"	<p data-bbox="400 219 1066 297">1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(6-methoxybenzo[1,3]dioxol-4-ylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid</p> 
"A2"	4-Cyan-N-{3-[2-(3-dimethylamino-propyl)-3,5-dimethoxy-

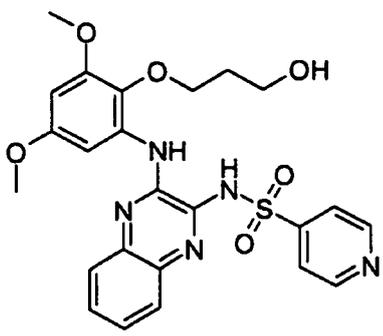
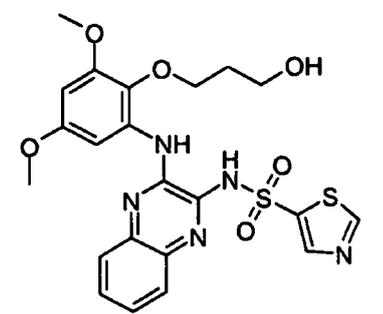
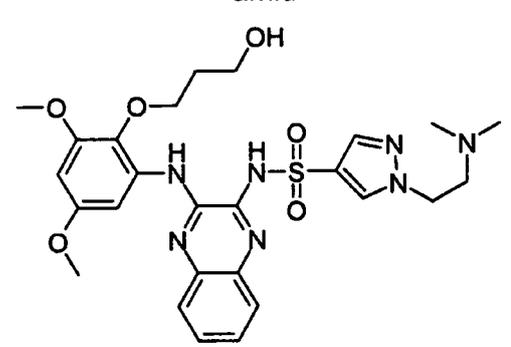
	<p>phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid</p>  <p>The structure shows a chinoxaline ring system with a phenylamino group at position 2 and a benzoylsulfonamide group at position 4. The benzoyl group is substituted with a cyano group at the para position. The phenyl ring of the phenylamino group is substituted with a 3,5-dimethoxyphenyl group and a propyl chain ending in a dimethylamino group.</p>
"A3"	<p>4-Cyan-N-(3-{2-[3-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-propyl]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid</p>  <p>The structure is similar to the first one, but the phenyl ring of the phenylamino group is substituted with a 3,5-dimethoxyphenyl group and a propyl chain ending in a 1,1-dioxo-1-lambda*6*-thiomorpholin-4-yl group. The benzoylsulfonamide group is substituted with a cyano group at the para position.</p>
"A4"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-(3-{2-[3-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-thiomorpholin-4-yl)-propyl]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-amid</p>  <p>The structure shows a chinoxaline ring system with a 3,5-dimethoxyphenylamino group at position 2 and a 1-methyl-1H-imidazol-4-ylsulfonamide group at position 4. The imidazole ring is substituted with a methyl group at position 1. The phenyl ring of the phenylamino group is substituted with a 3,5-dimethoxyphenyl group and a propyl chain ending in a 1,1-dioxo-1-lambda*6*-thiomorpholin-4-yl group.</p>
"A5"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(2-hydroxymethyl-5-methoxy-2,3-dihydro-benzofuran-7-ylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid</p>

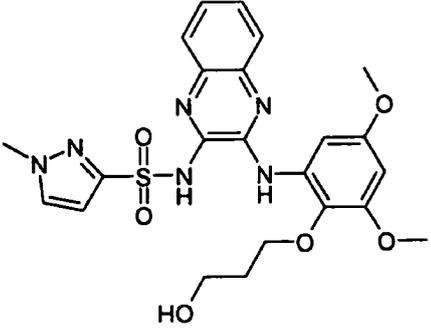
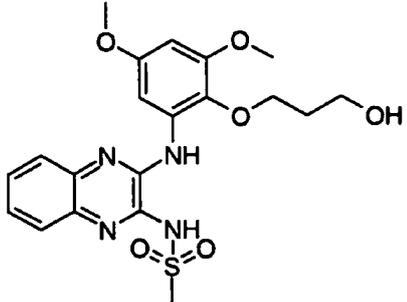
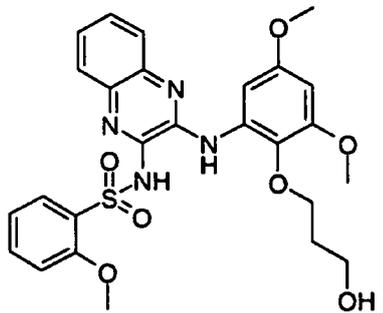
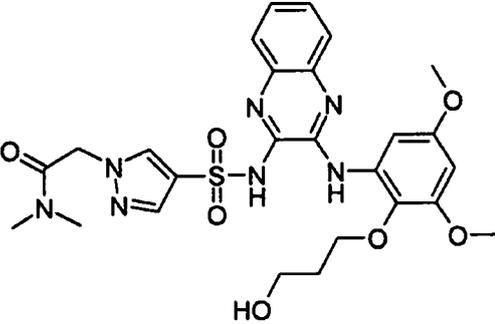
	
"A6"	<p>4-Cyan-N-{3-[2-(4-hydroxy-butyl)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p> 
"A7"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(4-hydroxy-butyl)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A8"	<p>4-[3-(7-Methoxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-ylamino)-chinoxalin-2-ylsulfamoyl]-N,N-dimethyl-benzamid</p> 

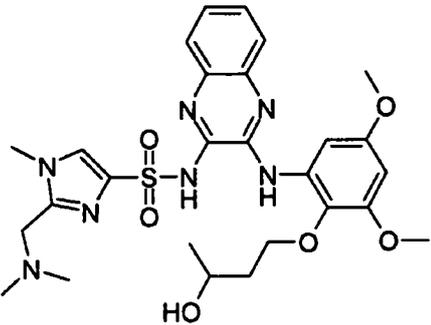
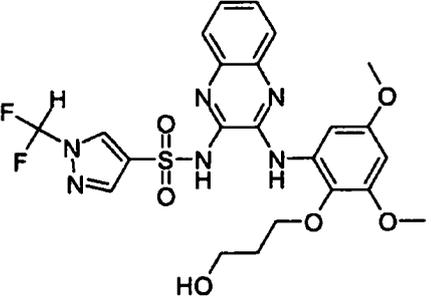
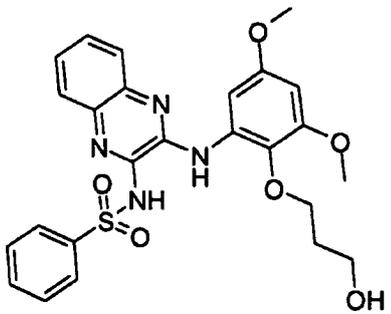
"A9"	<p>5-Methoxy-7-[3-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonylamino)-chinoxalin-2-ylamino]-benzofuran-2-carbonsäure-dimethylamid</p> 
"A10"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(7-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-ylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid</p> 
"A11"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(2,5-dimethoxy-3-methylphenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid</p> 
"A12"	<p>4-[3-(2,5-Dimethoxy-3-methyl-phenylamino)-chinoxalin-2-ylsulfamoyl]-N,N-dimethyl-benzamid</p>

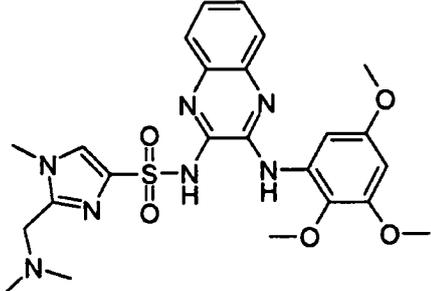
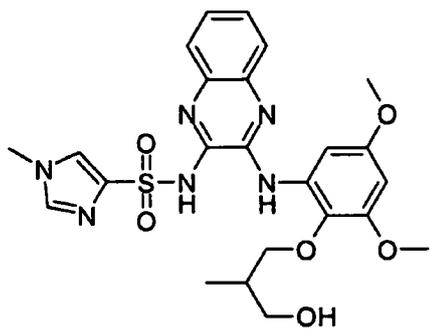
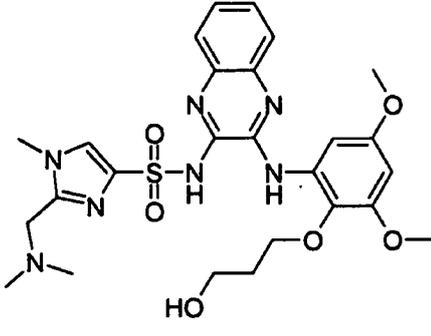
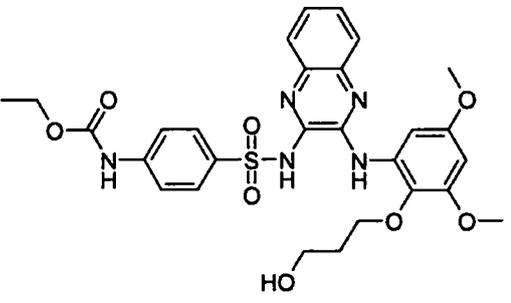
	
"A13"	<p>4-[3-(2-Ethyl-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-ylsulfamoyl]-N,N-dimethyl-benzamid</p> 
"A14"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(2-ethyl-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid</p> 
"A15"	<p>4-[3-(5-Methoxy-benzofuran-7-ylamino)-chinoxalin-2-ylsulfamoyl]-N,N-dimethyl-benzamid</p> 
"A16"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(5-methoxy-benzofuran-7-ylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid</p>

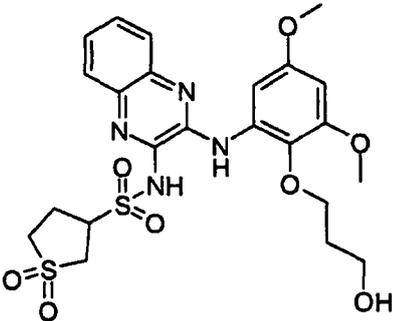
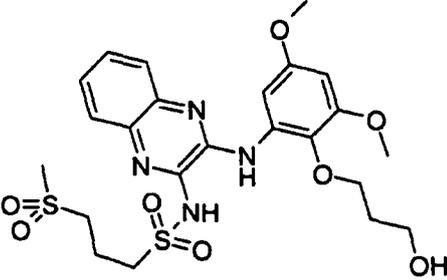
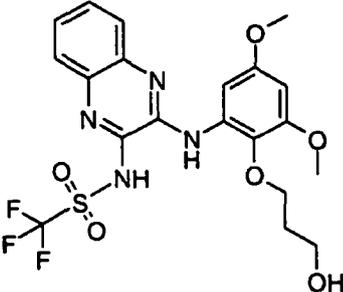
"A17"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(3-ethyl-2,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid</p>  <p>The structure shows a quinoxaline core with an ethyl group and two methoxy groups on the phenyl ring at position 3. The quinoxaline nitrogen at position 2 is linked via an amide bond to the 4-position of a 1-methylimidazole ring, which is also substituted with a methyl group.</p>
"A18"	<p>4-[3-(3-Ethyl-2,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-ylsulfamoyl]-N,N-dimethyl-benzamid</p>  <p>The structure features a quinoxaline core with an ethyl group and two methoxy groups on the phenyl ring at position 3. The quinoxaline nitrogen at position 2 is linked via an amide bond to a sulfamoyl group (-SO₂-NH₂), which is further connected to the 4-position of a benzamide ring. The benzamide nitrogen is substituted with two methyl groups.</p>
"A19"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(2-brom-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid</p>  <p>The structure shows a quinoxaline core with a bromine atom and two methoxy groups on the phenyl ring at position 3. The quinoxaline nitrogen at position 2 is linked via an amide bond to the 4-position of a 1-methylimidazole ring, which is also substituted with a methyl group.</p>
"A20"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(2-chlor-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid</p>  <p>The structure shows a quinoxaline core with a chlorine atom and two methoxy groups on the phenyl ring at position 3. The quinoxaline nitrogen at position 2 is linked via an amide bond to the 4-position of a 1-methylimidazole ring, which is also substituted with a methyl group.</p>

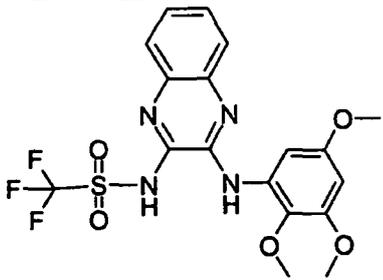
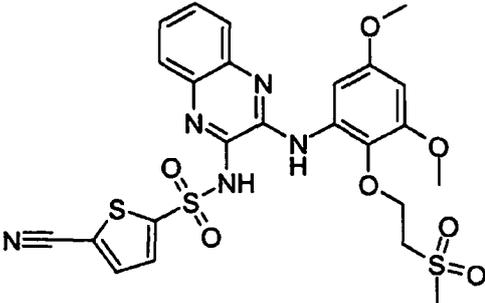
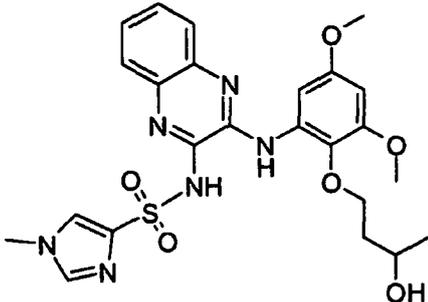
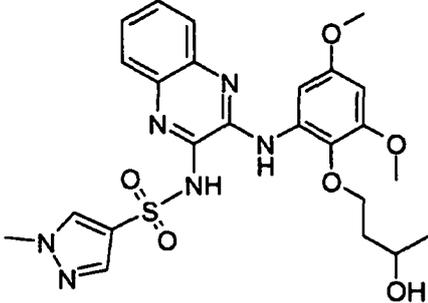
"A21"	<p>Pyridin-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p>  <p>The structure shows a chinoxalin core with an NH group at position 2. This NH is substituted with a 3-(3-hydroxypropoxy)-3,5-dimethoxyphenyl group. The nitrogen at position 4 of the chinoxalin is substituted with a pyridin-4-ylsulfonamide group (-NH-SO₂-C₅H₄N).</p>
"A22"	<p>Thiazol-5-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p>  <p>The structure is similar to A21, but the sulfonamide group is attached to a thiazole ring at position 5 instead of a pyridine ring.</p>
"A23"	<p>1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-pyrazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p>  <p>The structure is similar to A21, but the sulfonamide group is attached to a 1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-pyrazol-4-yl ring.</p>
"A24"	<p>1-Methyl-1H-pyrazol-3-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p>

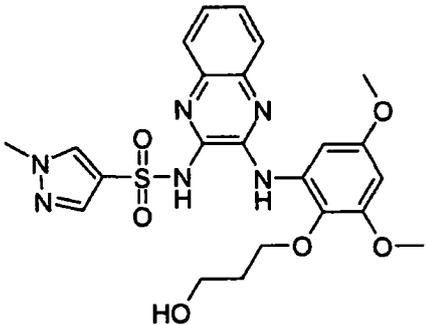
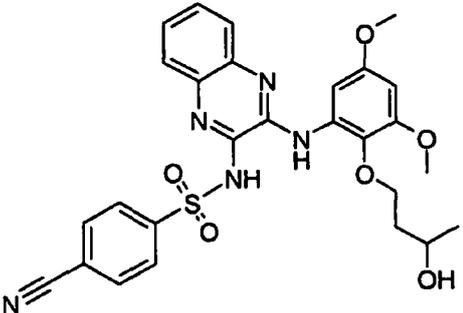
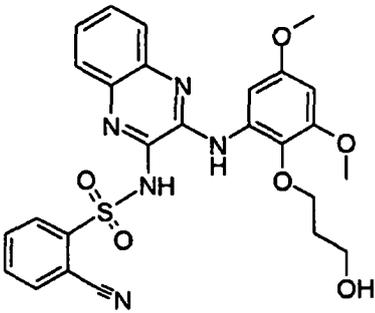
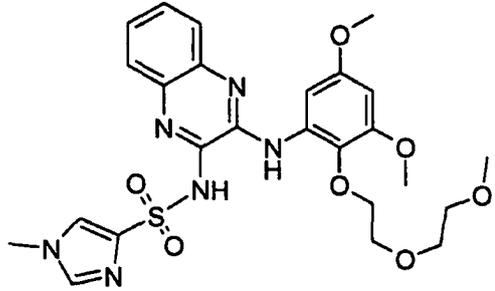
	
"A25"	<p>N-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-methansulfonamid</p> 
"A26"	<p>N-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-2-methoxy-benzolsulfonamid</p> 
"A27"	<p>2-(4-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-pyrazol-1-yl)-N,N-dimethyl-acetamid</p> 

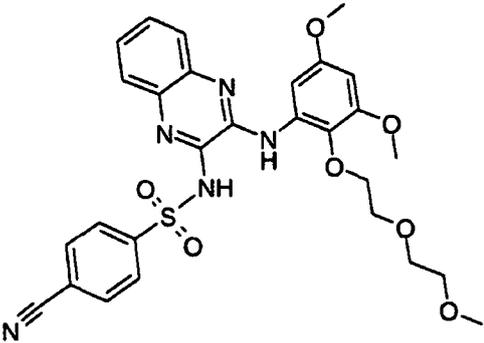
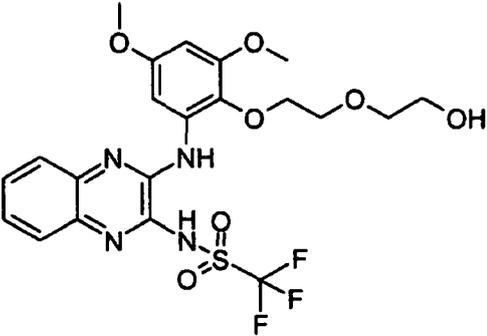
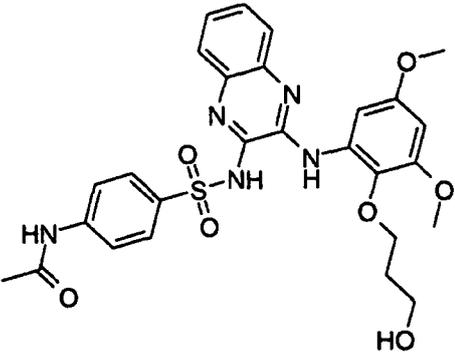
"A28"	<p>2-Dimethylaminomethyl-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A29"	<p>1-Difluormethyl-1H-pyrazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A30"	<p>N-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p> 
"A31"	<p>2-Dimethylaminomethyl-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(2,3,5-trimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid</p>

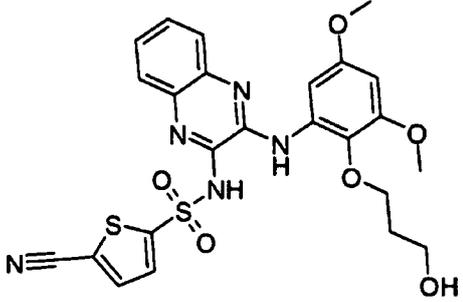
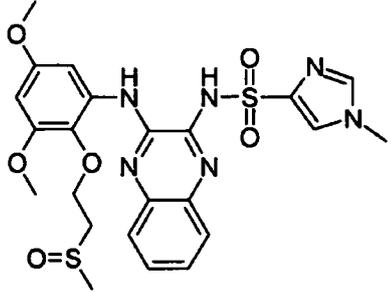
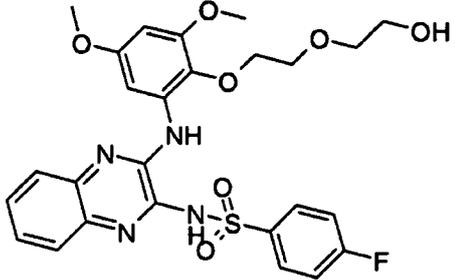
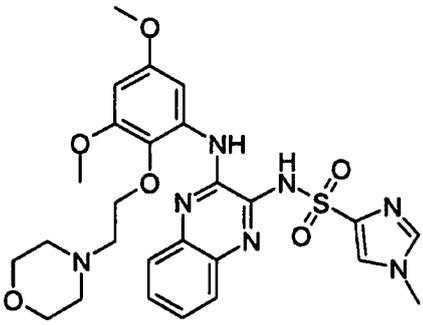
	
"A32"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-(3-[2-(3-hydroxy-2-methyl-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid</p> 
"A33"	<p>2-Dimethylaminomethyl-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-(3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid</p> 
"A34"	<p>(4-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-phenyl)-carbaminsäure-ethylester</p> 

"A35"	<p>1,1-Dioxo-tetrahydro-1-lambda*6*-thiophen-3-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A36"	<p>3-Methansulfonyl-propan-1-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A38"	<p>4-Dimethylaminomethyl-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p>
"A39"	<p>C,C,C-Trifluor-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-methansulfonamid</p> 
"A40"	<p>C,C,C-Trifluor-N-[3-(2,3,5-trimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-methansulfonamid</p>

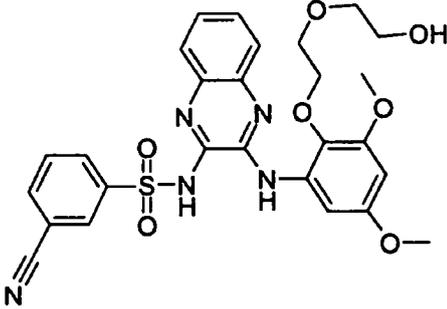
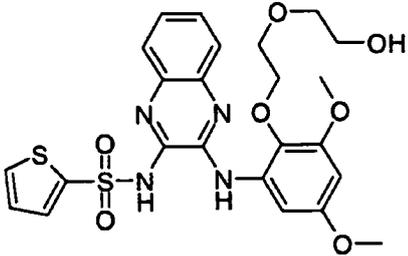
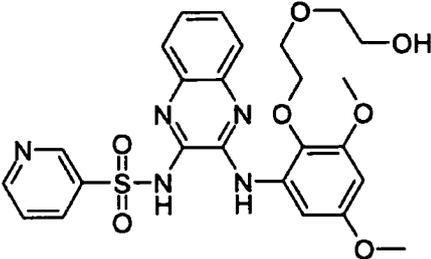
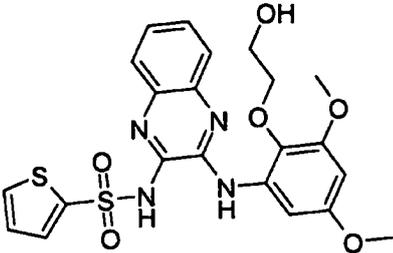
	
"A41"	<p>5-Cyan-thiophen-2-sulfonsäure-{3-[2-(2-methansulfonyl-ethoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A42"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A43"	<p>1-Methyl-1H-pyrazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A44"	<p>1-Methyl-1H-pyrazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-</p>

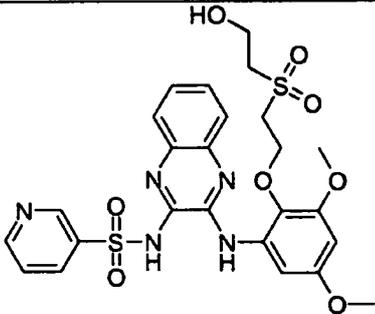
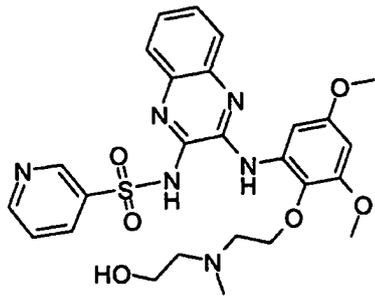
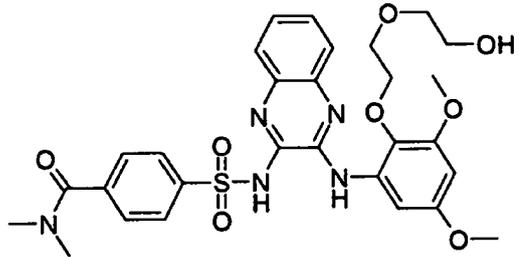
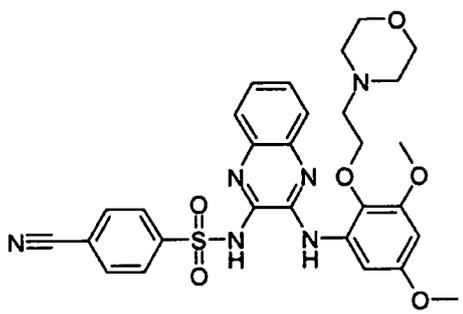
	<p>3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid</p>  <p>The structure shows a chinoxalin ring system with an amide linkage to a 3,5-dimethoxyphenyl group. The chinoxalin ring is substituted at the 2-position with an amide group (-NH-CO-NH-) that is further substituted with a 1-methyl-1H-imidazol-4-yl group. The 3,5-dimethoxyphenyl group is substituted at the 3 and 5 positions with methoxy groups (-OCH₃).</p>
"A45"	<p>4-Cyan-N-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid</p>  <p>The structure features a chinoxalin ring system with an amide linkage to a 3,5-dimethoxyphenyl group. The chinoxalin ring is substituted at the 2-position with an amide group (-NH-CO-NH-) that is further substituted with a 4-cyanophenyl group (-C₆H₄-CN). The 3,5-dimethoxyphenyl group is substituted at the 3 and 5 positions with methoxy groups (-OCH₃) and at the 2-position with a 3-hydroxybutoxy group (-O-CH₂-CH₂-CH₂-OH).</p>
"A46"	<p>2-Cyan-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid</p>  <p>The structure features a chinoxalin ring system with an amide linkage to a 3,5-dimethoxyphenyl group. The chinoxalin ring is substituted at the 2-position with an amide group (-NH-CO-NH-) that is further substituted with a 2-cyanophenyl group (-C₆H₄-CN). The 3,5-dimethoxyphenyl group is substituted at the 3 and 5 positions with methoxy groups (-OCH₃) and at the 2-position with a 3-hydroxypropoxy group (-O-CH₂-CH₂-CH₂-OH).</p>
"A47"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-(3-{3,5-dimethoxy-2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-amid</p>  <p>The structure features a chinoxalin ring system with an amide linkage to a 3,5-dimethoxyphenyl group. The chinoxalin ring is substituted at the 2-position with an amide group (-NH-CO-NH-) that is further substituted with a 1-methyl-1H-imidazol-4-yl group. The 3,5-dimethoxyphenyl group is substituted at the 3 and 5 positions with methoxy groups (-OCH₃) and at the 2-position with a 2-(2-methoxyethoxy)ethoxy group (-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃).</p>

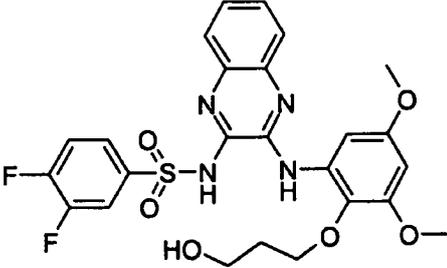
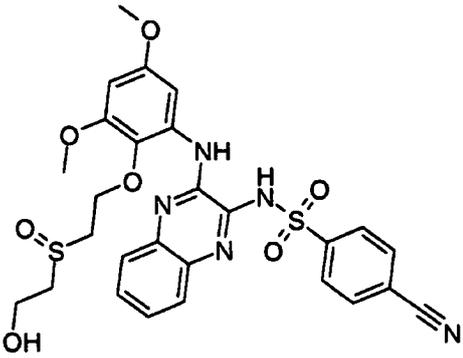
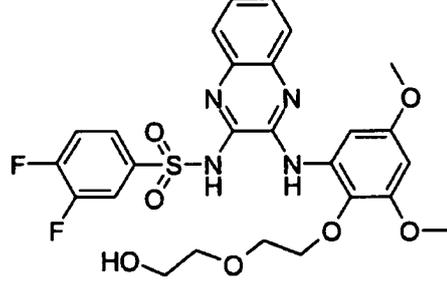
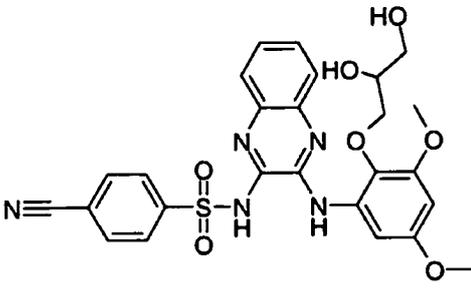
"A48"	<p>4-Cyan-N-(3-{3,5-dimethoxy-2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid</p> 
"A49"	<p>C,C,C-Trifluor-N-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-methansulfonamid</p> 
"A50"	<p>N-(4-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-phenyl)-acetamid</p> 
"A51"	<p>5-Cyan-thiophen-2-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p>

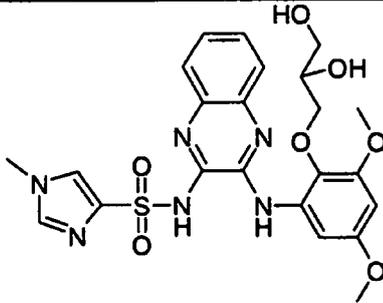
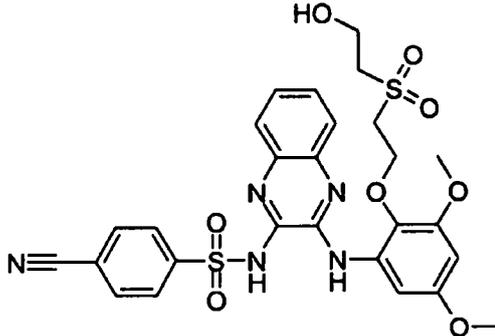
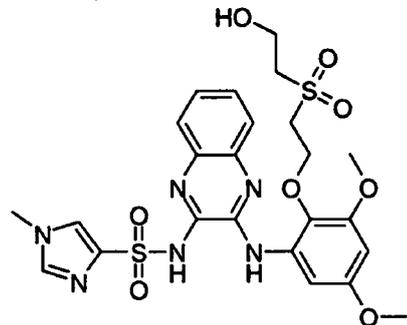
	
"A52"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(2-methansulfonyl-ethoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A53"	<p>4-Fluor-N-(3-[2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid</p> 
"A54"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[3,5-dimethoxy-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A55"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(2-methansulfonyl-</p>

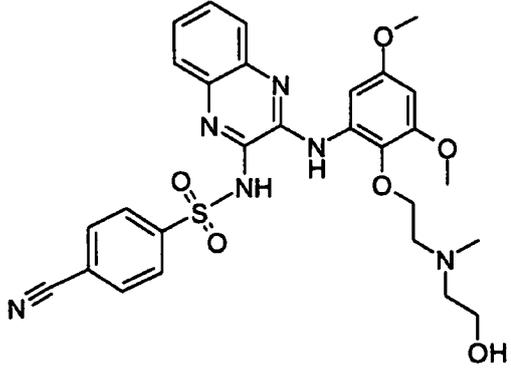
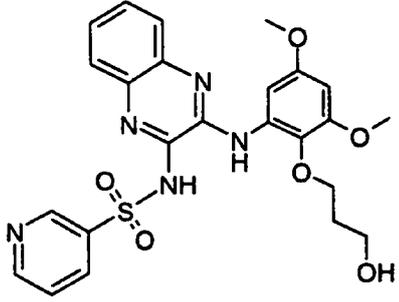
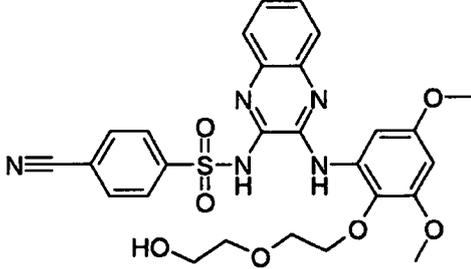
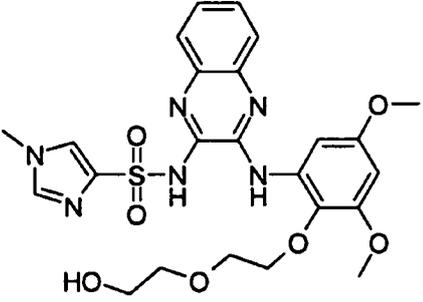
	<p>ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl)-amid</p>
"A60"	<p>Thiophen-2-sulfonsäure-[3-(2-(2-((2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino)-ethoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid</p>
"A61"	<p>N-(3-{2-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl)-4-methoxy-benzolsulfonamid</p>
"A62"	<p>N-[4-(3-{2-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-ylsulfamoyl]-phenyl]-acetamid</p>

"A63"	<p>3-Cyan-N-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid</p> 
"A64"	<p>Thiophen-2-sulfonsäure-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-amid</p> 
"A65"	<p>Pyridin-3-sulfonsäure-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-amid</p> 
"A66"	<p>Thiophen-2-sulfonsäure-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid</p> 
"A67"	<p>Pyridin-3-sulfonisäure-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethansulfonyl)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-amid</p>

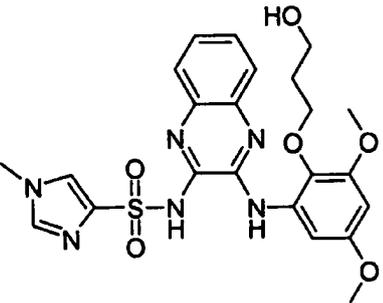
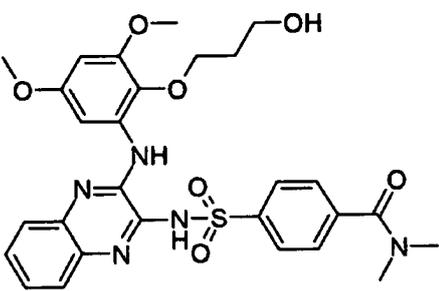
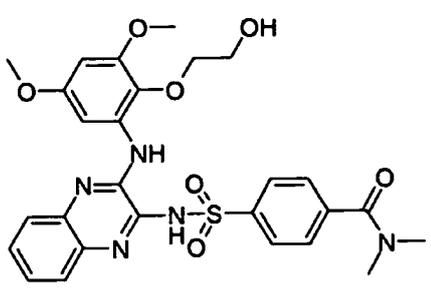
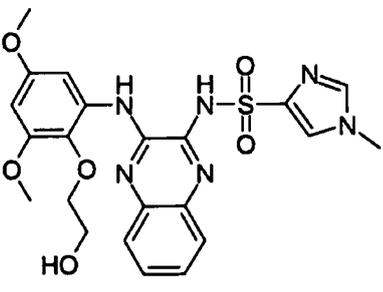
	
"A68"	<p>Pyridin-3-sulfonsäure-[3-(2-(2-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-ethoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid</p> 
"A69"	<p>4-(3-{2-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-ylsulfamoyl)-N,N-dimethyl-benzamid</p> 
"A70"	<p>4-Cyan-N-{3-[3,5-dimethoxy-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p> 
"A71"	<p>3,4-Difluor-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p>

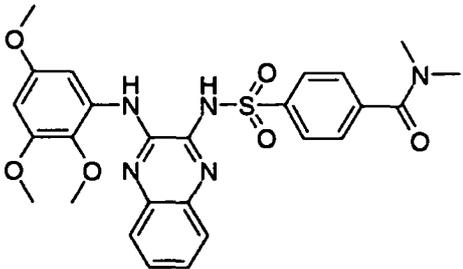
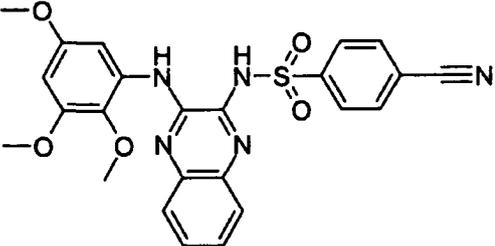
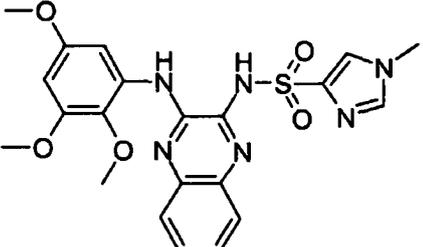
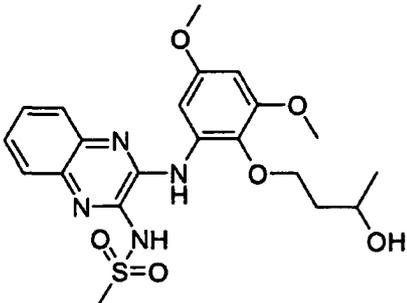
	
"A72"	<p>4-Cyan-N-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethansulfinyl)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid</p> 
"A73"	<p>3,4-Difluor-N-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid</p> 
"A74"	<p>4-Cyan-N-{3-[2-(2,3-dihydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p> 
"A75"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(2,3-dihydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p>

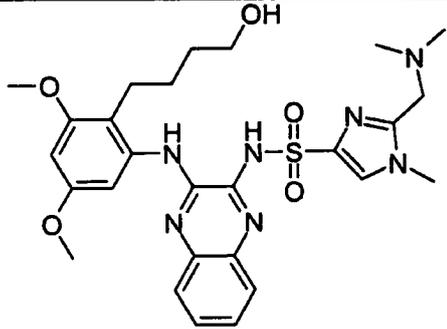
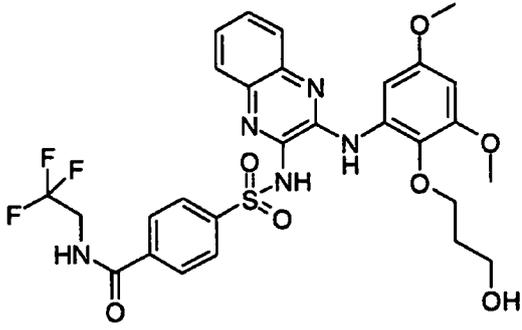
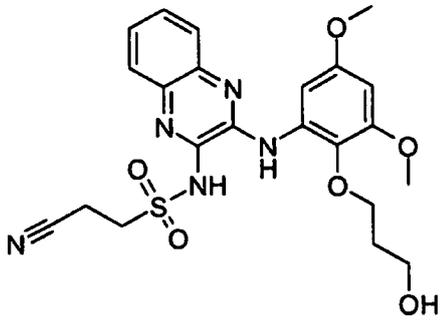
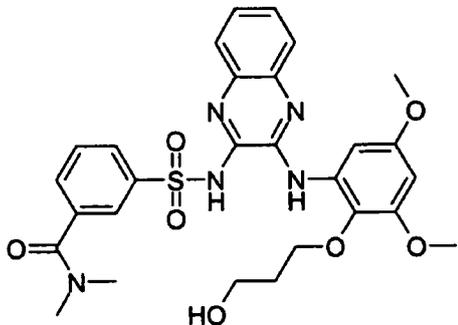
	
"A76"	<p>4-Cyan-N-(3-(2-(2-(2-hydroxy-ethansulfonyl)-ethoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid</p> 
"A77"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure(3-(2-(2-(2-hydroxy-ethansulfonyl)-ethoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl)-amid</p> 
"A78"	<p>4-Cyan-N-[3-(2-(2-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-ethoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-benzolsulfonamid</p>

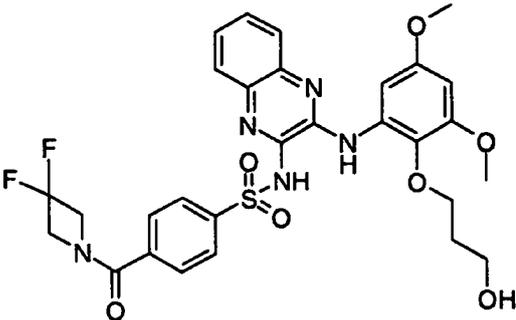
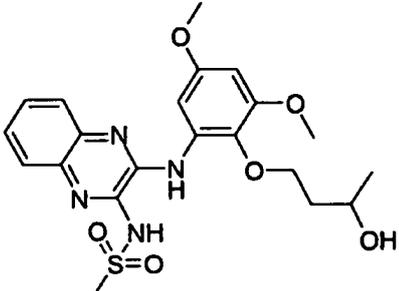
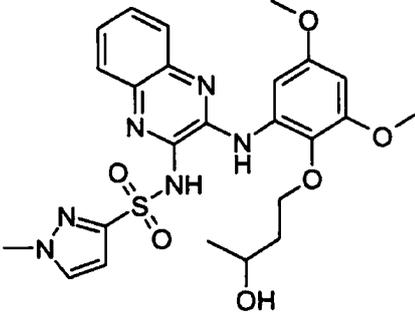
	
"A79"	<p>Pyridin-3-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A80"	<p>4-Cyan-N-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-benzolsulfonamid</p> 
"A81"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-amid</p> 
"A82"	<p>4-Cyan-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-</p>

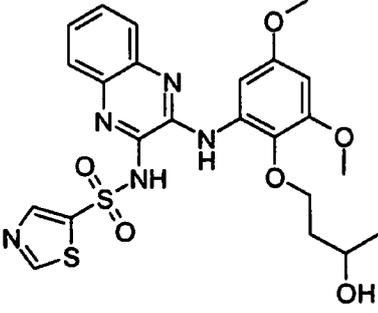
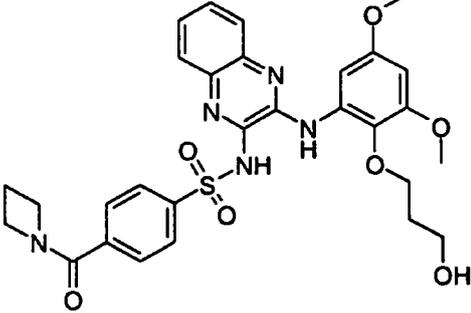
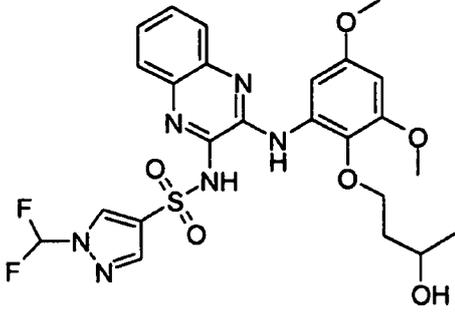
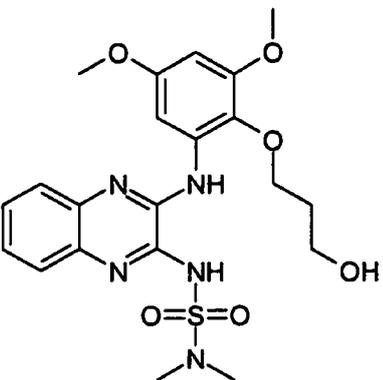
	<p>phenylamino]-chinoxalin-2-yl]-benzolsulfonamid</p>
"A83"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(5-difluormethoxy-2,3-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid</p>
"A84"	<p>4-Cyan-N-[3-(5-difluormethoxy-2,3-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-benzolsulfonamid</p>
"A85"	<p>4-[3-(5-Difluormethoxy-2,3-dimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-ylsulfamoyl]-N,N-dimethyl-benzamid</p>

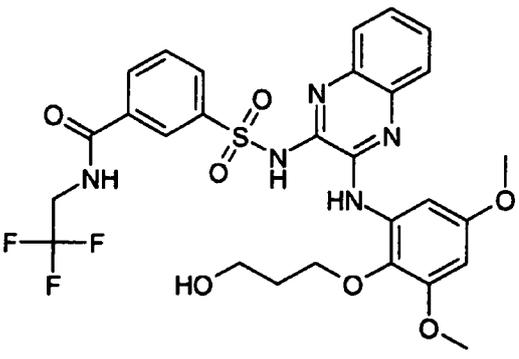
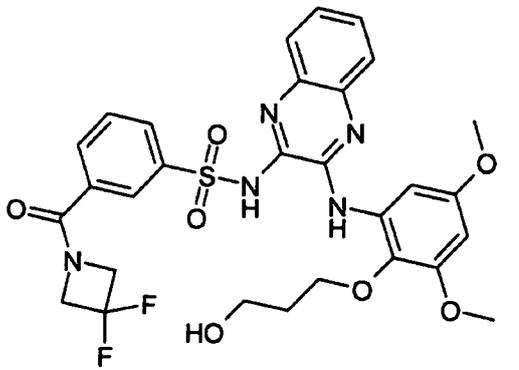
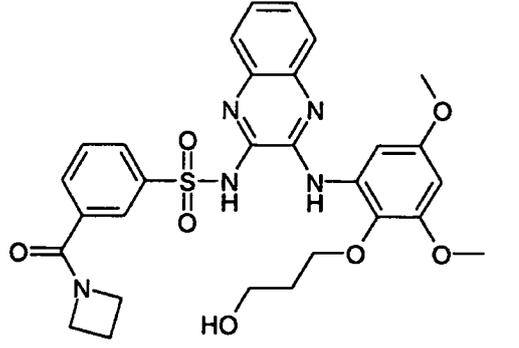
"A86"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A87"	<p>4-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-N,N-dimethyl-benzamid</p> 
"A88"	<p>4-{3-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-N,N-dimethyl-benzamid</p> 
"A89"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A90"	<p>N,N-Dimethyl-4-[3-(2,3,5-trimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-</p>

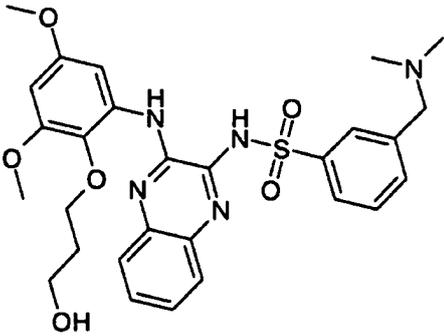
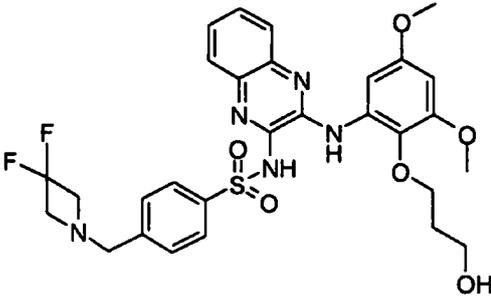
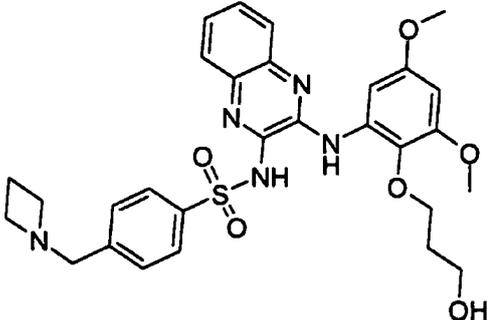
	<p>ylsulfamoyl]-benzamid</p> 
"A91"	<p>4-Cyan-N-[3-(2,3,5-trimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-benzolsulfonamid</p> 
"A92"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(2,3,5-trimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid</p> 
"A93"	<p>N-{3-[2-(3-Hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-methansulfonamid</p> 
"A94"	<p>2-Dimethylaminomethyl-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(4-hydroxy-butyl)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p>

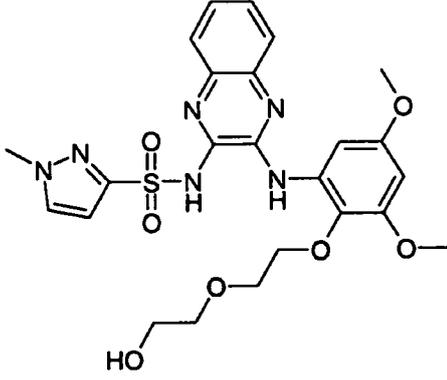
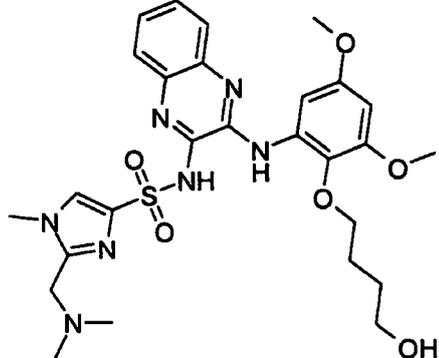
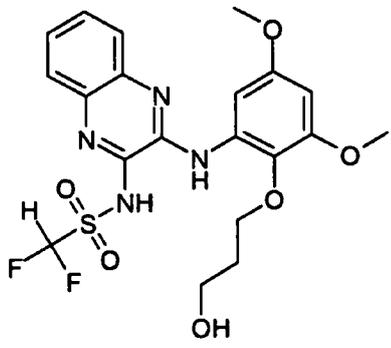
	
"A95"	<p>4-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-benzamid</p> 
"A96"	<p>2-Cyan-ethanesulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A97"	<p>3-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-N,N-dimethyl-benzamid</p> 

"A98"	<p>4-(3,3-Difluor-azetidin-1-carbonyl)-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p> 
"A99"	<p>N-{3-[2-(3-Hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-methansulfonamid</p> 
"A100"	<p>1-Methyl-1H-pyrazol-3-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A101"	<p>Thiazol-5-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p>

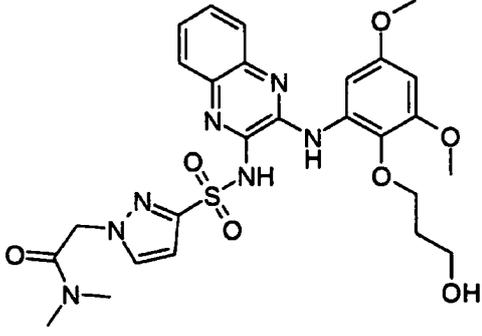
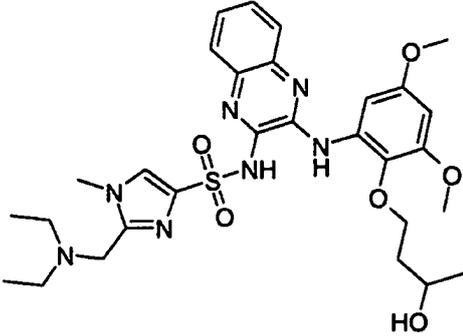
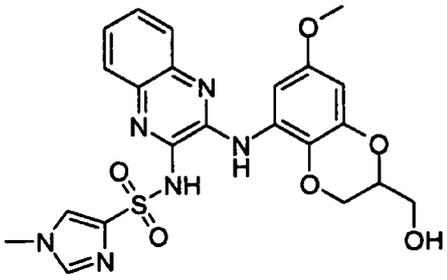
	
"A102"	<p>4-(Azetidin-1-carbonyl)-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p> 
"A103"	<p>1-Difluormethyl-1H-pyrazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A104"	
"A105"	<p>3-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-</p>

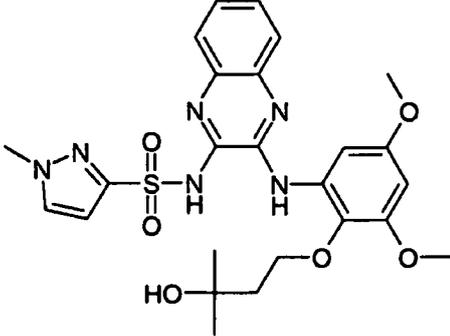
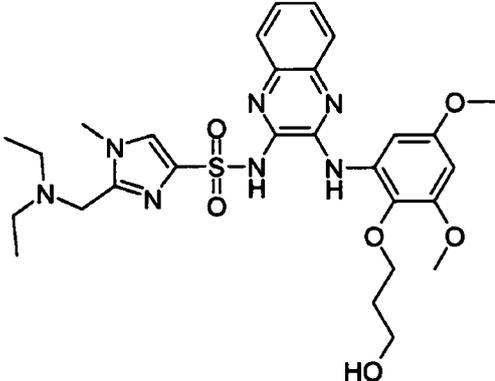
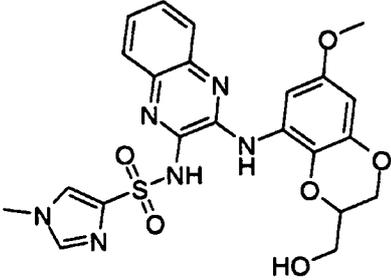
	<p>chinoxalin-2-ylsulfamoyl)-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-benzamid</p> 
"A106"	<p>4-Aminomethyl-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p>
"A107"	<p>3-(3,3-Difluor-azetidin-1-carbonyl)-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p> 
"A108"	<p>3-(Azetidin-1-carbonyl)-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p> 
"A109"	<p>3-Dimethylaminomethyl-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p>

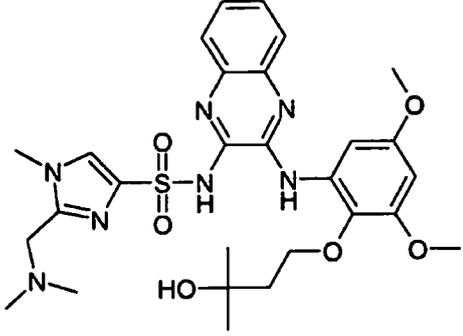
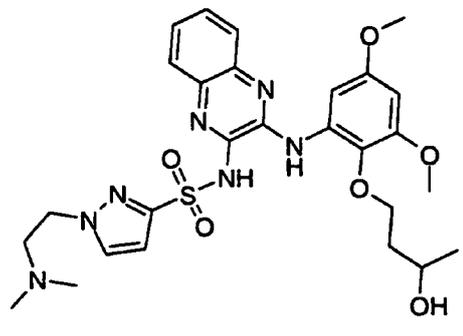
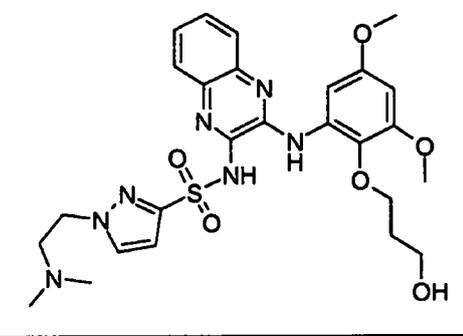
	
"A110"	<p>4-(3,3-Difluor-azetidin-1-ylmethyl)-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p> 
"A111"	<p>4-Azetidin-1-ylmethyl-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p> 
"A112"	<p>1-Methyl-1H-pyrazol-3-sulfonsäure-(3-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-3,5-dimethoxy-phenylamino}-chinoxalin-2-yl)-amid</p>

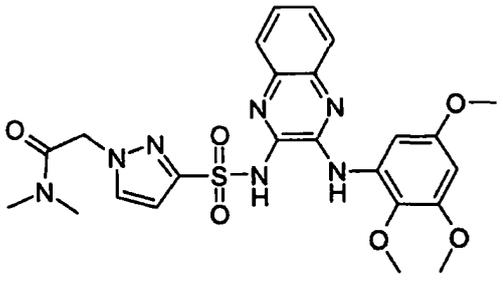
	
"A113"	<p>2-Dimethylaminomethyl-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-(3-[2-(4-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-amid</p> 
"A114"	<p>C,C-Difluor-N-(3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-methansulfonamid</p> 
"A115"	<p>C,C-Difluor-N-(3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl)-methansulfonamid</p>

"A116"	<p>3-Azetidin-1-ylmethyl-N-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-benzolsulfonamid</p>
"A117"	<p>1-Methyl-1H-pyrazol-3-sulfonsäure-{3-[2-(4-hydroxy-butyl)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p>
"A118"	<p>2,2-Difluor-2-(3-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-pyrazol-1-yl)-N,N-dimethyl-acetamid</p>
"A119"	<p>2,2-Difluor-2-(3-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-pyrazol-1-yl)-N,N-dimethyl-acetamid</p>

	
"A123"	<p>2-Diethylaminomethyl-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A124"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(2-hydroxymethyl-7-methoxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-ylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid</p> 
"A125"	<p>1-Methyl-1H-pyrazol-3-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-3-methyl-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p>

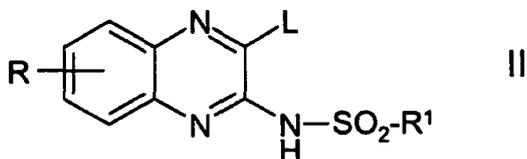
	
"A126"	<p>2-Diethylaminomethyl-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A127"	<p>1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-[3-(3-hydroxymethyl-7-methoxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-ylamino)-chinoxalin-2-yl]-amid</p> 
"A128"	<p>2-Dimethylaminomethyl-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-3-methyl-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p>

	
"A129"	<p>1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-pyrazol-3-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-butoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A130"	<p>1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-pyrazol-3-sulfonsäure-{3-[2-(3-hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-yl}-amid</p> 
"A131"	<p>N,N-Dimethyl-2-{3-[3-(2,3,5-trimethoxy-phenylamino)-chinoxalin-2-ylsulfamoyl]-pyrazol-1-yl}-acetamid</p>

	
"A132"	<p>N-(4-{3-[2-(3-Hydroxy-propoxy)-3,5-dimethoxy-phenylamino]-chinoxalin-2-ylsulfamoyl}-benzyl)-acetamid</p>

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
a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, eine Verbindung der Formel II



worin

R und R¹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,
mit einer Verbindung der Formel III



III,

worin

R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
umsetzt,
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 der Formel I zur Verwendung bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen, Entzündungserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Allergie, Asthma, Pankreatitis, Multiorganversagen, Nierenerkrankungen, Blutplättchenaggregation, Krebs, Spermienbeweglichkeit, Transplantationsabstoßung, Transplantat-Abstoßung und Lungenverletzungen.

14. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen