



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 33 142 T2 2006.03.16

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 931 077 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 33 142.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US97/15902

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 941 476.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/011097

(86) PCT-Anmeldetag: 11.09.1997

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 19.03.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 28.07.1999

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 27.04.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 16.03.2006

(51) Int Cl.⁸: C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

713705 13.09.1996 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Schering Corp., Kenilworth, N.J., US

(72) Erfinder:

RANE, F., Dinanath, Morganville, US; COOPER, B.,
Alan, West Caldwell, US; MALLAMS, K., Alan,
Hackettstown, US; DOLL, J., Ronald, Maplewood,
US; NJOROGE, George, F., Union, US; TAVERAS,
G., Arthur, Rockaway, US

(74) Vertreter:

Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE BENZOCYCLOHEPTAPYRIDINE DERIVATE VERWENDBAR ALS FARNES-YL-PROTEIN TRANSFERASE INHIBITOREN

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

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

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft substituierte Benzocycloheptapyridine, die als Inhibitoren von Farnesylproteintransferase brauchbar sind.

Hintergrund

[0002] Substituierte Benzo[5,6]cycloheptapyridine und 1,5,6,11-Tetrahydrobenzo [5,6]cyclohepta[1,2-b]pyrazolo[4,3-e]pyridinderivative mit antientzündlicher Aktivität und antiallergischer Aktivität sind in GB-A-1593417, EP-A-0 396 083 und WO-A-92/00293 beschrieben.

[0003] Substituierte Benzo[5,6]cycloheptapyridine mit Aktivität zur Inhibierung der Ras-Funktion sind in WO-A-95/10515 und WO-A-95/10516 beschrieben.

[0004] Die Patentanmeldung WO 95/00497, veröffentlicht am 5. Januar 1995 unter dem Patent Cooperation Treaty (PCT), beschreibt Verbindungen, die das Enzym Farnesylproteintransferase (FTase) und die Farnesylierung des Onkogenproteins Ras inhibieren. Onkogene kodieren oft Proteinkomponenten von Signaltransduktionswegen, die zur Stimulierung von Zellwachstum und Mitogenese führen. Onkogenexprimierung in kultivierten Zellen führt zu zellulärer Transformation, die durch die Fähigkeit der Zellen, in Weichagar zu wachsen, und durch das Wachstum von Zellen als dichte Foki gekennzeichnet ist, denen die Kontaktinhibition fehlt, die nicht-transformierte Zellen zeigen. Mutation und/oder Überexprimierung bestimmter Onkogene ist oft mit menschlichem Krebs assoziiert.

[0005] Um Transformierungspotential zu erlangen, muss der Vorläufer des Ras-Onkogens Farnesylierung des Cysteinrests eingehen, der sich in einem Carboxyl-terminalen Tetrapeptid befindet.

[0006] Inhibitoren des Enzyms, das diese Modifikation katalysiert, Farnesylproteintransferase, sind daher als Antikrebsmittel für Tumoren vorgeschlagen worden, in denen Ras zur Transformation beiträgt. Mutierte, onkogene Formen von ras finden sich oft in vielen menschlichen Krebsen, insbesondere in mehr als 50 % der Colon- und Pankreascarcinome (Kohl et al., Science, Vol. 260, 1834 bis 1837, 1993).

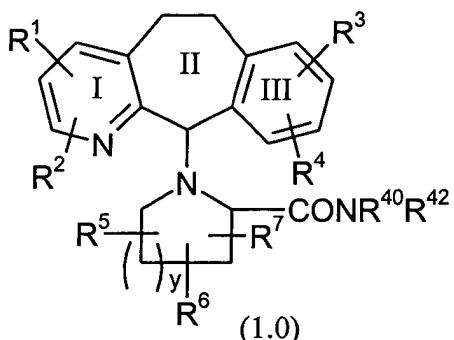
[0007] In Anbetracht des momentanen Interesses an Inhibitoren von Farnesylproteintransferase wären Verbindungen, die zur Inhibierung von Farnesylproteintransferase brauchbar sind, ein willkommener Beitrag zum Stand der Technik. Diese Erfindung liefert einen solchen Beitrag.

Zusammenfassung der Erfindung

[0008] Bislang ist noch nicht über die Inhibierung von Farnesylproteintransferase durch tricyclische Verbindungen dieser Erfindung berichtet worden. Diese Erfindung liefert somit ein Verfahren zum Inhibieren von Farnesylproteintransferase unter Verwendung der erfindungsgemäßen tricyclischen Verbindungen, die (i) in potenter Weise in vitro Farnesylproteintransferase, jedoch nicht Geranylgeranylproteintransferase I inhibieren; (ii) die phänotypische Veränderung blockieren, die durch eine Form von transformierender Ras induziert wird, die ein Farnesylakzeptor ist, jedoch nicht durch eine Form von transformierender Ras, die gentechnisch verändert worden ist, so dass sie ein Geranylgeranylakzeptor ist; (iii) die intrazelluläre Verarbeitung von Ras blockieren, die ein Farnesylakzeptor ist, jedoch nicht von Ras, die gentechnisch verändert worden ist, so dass sie ein Geranylgeranylakzeptor ist; und (iv) abnormales Zellwachstum in Kultur blockieren, das durch transformierende Ras hervorgerufen worden ist. Es ist in Tiermodellen gezeigt worden, dass mehrere erfindungsgemäße Verbindungen Antitumoraktivität besitzen.

[0009] Diese Erfindung liefert ein Verfahren zum Inhibieren des abnormalen Wachstums von Zellen einschließlich transformierter Zellen durch Verabreichen einer wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung. Abnormales Wachstum von Zellen bezieht sich auf Zellwachstum, das von normalen Regulierungsmechanismen unabhängig ist (z. B. Verlust der Kontaktinhibition). Hierzu gehört das abnormale Wachstum von: (1) Tumorzellen (Tumoren), die ein aktiviertes Ras-Onkogen exprimieren; (2) Tumorzellen, bei denen das Ras-Protein infolge von onkogener Mutation in einem anderen Gen aktiviert worden ist, und (c) gutartigen und bösartigen Zellen anderer proliferierender Erkrankungen, in denen irrtümliche Ras-Aktivierung erfolgt.

[0010] In den beanspruchten Verfahren brauchbare Verbindungen werden durch Formel 1.0 wiedergegeben:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin

R¹ und R⁴ H sind und R² und R³ Halogen ausgewählt aus Chlor und Brom sind; oder R¹ H ist und R², R³ und R⁴ Halogen ausgewählt aus Chlor und Brom sind;

R⁵ und R⁶ (y = 0) oder R⁵, R⁶ und R⁷ (y = 1) jeweils unabhängig für H, -CF₃, -COR¹⁰, Alkyl oder Aryl stehen, wobei das Alkyl oder Aryl gegebenenfalls mit -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_rR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, (R¹⁰)₂, -NO₂, -COR¹⁰ -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CO₂R¹⁰, OPO₃R¹⁰ substituiert ist, oder einer von R⁵, R⁶ und R⁷ in Kombination mit R⁴⁰ wie nachfolgend definiert -(CH₂)_r- wiedergeben kann, wobei r 1 bis 4 ist, und mit C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, -CF₃ oder Aryl substituiert sein kann, oder R⁵ mit R⁶ oder R⁷ kombiniert ist, um =O oder =S wiederzugeben;

R¹⁰ unabhängig für H, Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heteroaryl, Aryl, Aralkyl oder -NR⁴⁰R⁴² steht;

R¹¹ für Alkyl oder Aryl steht;

R⁴⁰ und R⁴² unabhängig für H, Aryl, Alkyl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkylalkyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Alkenyl und Alkinyl stehen; y 0 (Null) oder 1 ist; und worin Alkyl (einschließlich der Alkylanteile von Alkoxy, Alkylamino und Dialkylamino) für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten steht und ein bis zwanzig Kohlenstoffatome enthält, wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein kann;

Alkenyl für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten mit mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung steht und 2 bis 12 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Alkenylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein kann;

Alkinyl für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten mit mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung steht und 2 bis 12 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Alkinylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein kann;

Aryl (einschließlich des Arylanteils von Aralkyl) für eine carbocyclische Gruppe steht, die 6 bis 15 Kohlenstoffatome enthält und mindestens einen aromatischen Ring aufweist, wobei die Arylgruppe gegebenenfalls mit Aryl-, Cycloalkyl-, Heteroaryl- oder Heterocycloalkylringen kondensiert sein kann, und wobei irgendwelche der verfügbaren substituierbaren Kohlenstoff- und Stickstoffatome in der Arylgruppe und/oder dem kondensierten Ring bzw. den kondensierten Ringen gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein kann bzw. können;

Aralkyl für eine Alkylgruppe wie oben definiert steht, bei der ein oder mehrere Wasserstoffatome der Alkyleinheit durch eine oder mehrere Arylgruppen substituiert worden sind, wobei die Aralkylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein kann;

Cycloalkyl für gesättigte carbocyclische, verzweigte oder unverzweigte Ringe mit 3 bis 20 Kohlenstoffatomen steht, bei der die Cycloalkylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein kann;

Cycloalkylalkyl für eine Alkylgruppe wie oben definiert steht, bei der ein oder mehrere Wasserstoffatome der Alkyleinheit durch eine oder mehrere Cycloalkylgruppen substituiert worden sind, wobei die Cycloalkylalkylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein kann;

Heteroaryl für cyclische Gruppen mit mindestens einem Heteroatom ausgewählt aus O, S und N steht, wobei das Heteroatom/die Heteroatome eine carbocyclische Ringstruktur unterbricht bzw. unterbrechen, und mit einer ausreichenden Anzahl delokalisierte π -Elektronen, um aromatischen Charakter zu liefern, wobei die aromatischen heterocyclischen Gruppen 2 bis 14 Kohlenstoffatome enthalten, wobei die Heteroarylgruppe gegebenenfalls an einen oder mehrere Aryl-, Cycloalkyl-, Heteroaryl- oder Heterocycloalkylringe kondensiert sein kann; und wobei irgendwelche der verfügbaren Kohlenstoff- oder Stickstoffatome in der Heteroarylgruppe und/oder dem kondensierten Ring bzw. den kondensierten Ringen gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein können;

Heteroalkylalkyl für eine Alkylgruppe wie oben definiert steht, bei der ein oder mehrere Wasserstoffatome durch eine oder mehrere Heteroarylgruppen substituiert worden sind, wobei die Heteroarylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein kann;

Heterocycloalkyl für einen gesättigten, verzweigten oder unverzweigten carbocyclischen Ring steht, der 3 bis

15 Kohlenstoffatome enthält, wobei der carbocyclische Ring durch 1 bis 3 Heteroatome ausgewählt aus -O-, -S- und -N- unterbrochen ist, wobei der Ring gegebenenfalls ein oder zwei ungesättigte Bindungen enthalten kann, die dem Ring keinen aromatischen Charakter verleihen, und wobei irgendwelche der verfügbaren substituierbaren Kohlenstoff- und Stickstoffatome in dem Ring gegebenenfalls unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein können; und "optionale Substituenten" ausgewählt sind aus Halogen, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Cyano, -CF₃, Dialkylamino, Hydroxy, Oxy, Phenoxy, -OCF₃, Heterocycloalkyl, -SO₂NH₂, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂NHR¹⁰, SO₂R¹⁰-SOR¹⁰, -SR¹⁰, -NSO₂, -NO₂-CONR¹⁰, -NCOR¹⁰, oder -COOR¹⁰.

[0011] In den Verbindungen der Formel (1.0) ist R² vorzugsweise Br und R³ ist Cl. Zu diesen Verbindungen gehören Verbindungen, worin R² in der 3-Position und R³ in der 8-Position vorliegt, z. B. 3-Br und 8-Cl.

[0012] Zu Verbindungen der Formel (1.0) gehören vorzugsweise Verbindungen, bei denen R² in der 3-Position ist, R³ in der 7-Position ist und R⁴ in der 8-Position ist, z. B. 3-Br, 7-Br, 8-Cl. Es sind auch Verbindungen eingeschlossen, bei denen R² in der 3-Position, R³ in der 8-Position und R⁴ in der 10-Position ist, z. B. 3-Br, 8-Cl und 10-Br.

[0013] Vorzugsweise ist einer von R⁴⁰ und R⁴² H. Es ist auch bevorzugt, dass R⁴⁰ H ist und R⁴² 3-Pyridylmethyl ist.

[0014] In einer anderen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung zum Inhibieren des abnormalen Wachstums von Zellen, die eine wirksame Menge Verbindung (1.0) in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

[0015] In einer anderen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (1.0) zum Inhibieren des abnormalen Wachstums von Zellen einschließlich transformierter Zellen, bei dem einem Säuger (z. B. einem Menschen), der einer solchen Behandlung bedarf, eine wirksame Menge von Verbindung (1.0) verabreicht wird. Abnormales Wachstum von Zellen bezieht sich auf Zellwachstum, das von normalen Regulierungsmechanismen unabhängig ist (z. B. Verlust der Kontaktinhibierung). Hierzu gehört das abnormale Wachstum von: (1) Tumorzellen (Tumoren), die ein aktiviertes Ras-Onkogen exprimieren; (2) Tumorzellen, bei denen das Ras-Protein infolge von onkogener Mutation in einem anderen Gen aktiviert worden ist, und (3) gutartigen und bösartigen Zellen anderer proliferierender Erkrankungen, in denen irrtümliche Ras-Aktivierung erfolgt, und (4) gutartigen oder bösartigen Zellen, die durch andere Mechanismen als das Ras-Protein aktiviert werden. Ohne sich auf eine Theorie festlegen zu wollen, wird angenommen, dass diese Verbindungen durch die Inhibierung der G-Proteinfunktion, wie ras p21, indem die G-Protein-Isoprenylierung blockiert wird, wodurch sie zur Behandlung von proliferierender Erkrankung wie Tumorwachstum und Krebs brauchbar sind, oder durch Inhibierung von ras-Farnesylproteintransferase wirken können, wodurch sie wegen ihrer antiproliferierenden Aktivität gegen rastransformierte Zellen brauchbar sind.

[0016] Die zu inhibierenden Zellen können Tumorzellen sein, die ein aktiviertes ras-Onkogen exprimieren. Die Typen von Zellen, die inhibiert werden können, schließen beispielsweise Pankreastumorzellen, Lungenkrebszellen, myeloide Leukämietumorzellen, Schilddrüsenfollikeltumorzellen, myelodysplastische Tumorzellen, epidermale Carcinomtumorzellen, Blasencarcinomtumorzellen oder Colontumorzellen ein. Die Inhibierung des abnormalen Wachstums von Zellen durch die Behandlung mit Verbindung (1.0) kann durch Inhibierung von ras-Farnesylproteintransferase sein. Die Inhibierung kann von Tumorzellen sein, bei denen das Ras-Protein infolge von onkogener Mutation in anderen Genen als dem Ras-Gen aktiviert ist.

[0017] Alternativ können Verbindungen (1.0) Tumorzellen Inhibieren, die durch ein anderes Protein als das Ras-Protein aktiviert werden.

[0018] Verbindungen der Formel (1.0) können zum Inhibieren von Tumorwachstum verwendet werden, indem eine wirksame Menge Verbindung (1.0) an einen Säuger (z. B. einen Menschen) verabreicht wird, der dieser Behandlung bedarf. Dies liefert ein Verfahren zum Inhibieren des Wachstums von Tumoren, die ein aktiviertes Ras-Onkogen exprimieren, durch Verabreichen einer wirksamen Menge der oben beschriebenen Verbindungen. Zu Beispielen für Tumoren, die inhibiert werden können, gehören Lungenkrebs (z. B. Lungenadenocarcinom), Pankreaskrebse (z. B. Pankreascarcinom, wie beispielsweise exokrines Pankreascarcinom), Colonkrebs (z. B. colonrektale Carcinome wie beispielsweise Colonadenocarcinom und Colonadenom), myeloide Leukämien (beispielsweise akute myelogene Leukämie (AML), Schilddrüsenfollikelkrebs, myelodysplastisches Syndrom (MDS), Blasencarcinom und Epidermalcarcinom, jedoch nicht darauf begrenzt).

[0019] Es wird angenommen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen sowohl gutartige als auch bösartige proliferierende Erkrankungen inhibieren, in denen Ras-Proteine infolge von onkogener Mutation in anderen Genen irrtümlich aktiviert worden sind, d. h. das Ras-Gen selbst wird nicht durch Mutation zu einer onkogenen Form aktiviert, wobei die Inhibierung durch die Verabreichung einer wirksamen Menge der hier beschriebenen Carbonylpiperazinyl- und Piperidinylverbindungen (1.0) an einen Säuger (z. B. einen Menschen) erfolgt, der dieser Behandlung bedarf. Die gutartige proliferierende Störung Neurofibromatose oder Tumoren, in denen Ras infolge von Mutation oder Überexprimierung von Tyrosinkinaseonkogenen (z. B. neu, src, abl, lck, and fyn) aktiviert worden ist, kann beispielsweise durch die hier beschriebenen Carbonylpiperazinyl- und Piperidinylverbindungen (1.0) inhibiert werden.

[0020] In einer anderen Ausführungsform können die Verbindungen der Formel (1.0) zum Inhibieren von ras-Farnesylproteintransferase und der Farnesylierung des Onkogenproteins Ras verwendet werden, indem Säugern, insbesondere Menschen, eine wirksame Menge der Verbindung (1.0) verabreicht wird. Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen an Patienten, um Farnesylproteintransferase zu inhibieren, ist zur Behandlung der oben beschriebenen Krebsarten nützlich.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0021] Die folgenden Lösungsmittel und Reagenzien werden hier durch die angegebenen Abkürzungen bezeichnet:

Tetrahydrofuran (THF);
 Ethanol (EtOH);
 Methanol (MeOH);
 Ethylacetat (EtOAc);
 N,N-Dimethylformamid (DMF);
 Trifluoressigsäure (TFA);
 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT);
 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DEC);
 Dimethylsulfoxid (DMSO);
 Essigsäure (HOAc oder AcOH);
 4-Methylmorpholin (NMM);
 Dimethylaminopyridin (DMAP) und
 Dimethoxyethan (DME);
 t-Butoxycarbonyl (BOC);
 Acetyl (OAc).

[0022] Die folgenden Begriffe werden hier wie nachfolgend definiert verwendet, wenn nicht anders angegeben:  oder  zeigen ein reines Isomer;

 - zeigt, wenn es an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, das mit einem Stern (*) markiert ist, ein abgetrenntes Isomer, dessen Stereochemie nicht bekannt ist;  - zeigt eine racemische Mischung;

M^+ steht für das Molekülion des Moleküls in dem Massenspektrum;

MH^+ – steht für das Molekülion plus Wasserstoff des Moleküls in dem Massenspektrum;

PMR oder NMR steht für Protonenmagnetresonanzspektroskopie oder Kernmagnetresonanzspektroskopie, wobei diese Begriffe austauschbar sind.

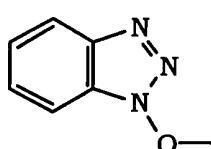
Bu – steht für Butyl;

Et – steht für Ethyl;

Me – steht für Methyl;

Ph – steht für Phenyl;

Benzotriazol-1-yloxy steht für:



1-Methyltetrazol-5-ylthio steht für;  Acyl – steht für eine Einheit mit der Formel $-COR^{15}$, wobei R^{15} für H, C_1-C_6 -Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl und Heterocycloalkylalkyl steht;

Alkyl (einschließlich der Alkylanteile von Alkoxy, Alkylamino und Dialkylamino) – steht für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten und enthält ein bis zwanzig Kohlenstoffatome, vorzugsweise ein bis sechs Kohlen-

stoffatome (d. h. C₁-C₆-Alkyl), beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Hexyl und dergleichen, wobei das Alkyl und die C₁-C₆-Alkylgruppe optional und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr der folgenden substituiert sein können: Halogen, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Amino (-NH₂), Alkylamino, Cyano, -CF₃, Dialkylamino, Hydroxy, Oxy (=O), Phenoxy, -OCF₃, Heterocycloalkyl, -SO₂NH₂, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂NHR¹⁰, SO₂R¹⁰, -SOR¹⁰, -SR¹⁰, -NHSO₂, -NO₂, -NCOR¹⁰ oder -COOR¹⁰.

[0023] Alkoxy – eine Alkyleinheit mit einem bis 20 Kohlenstoffatomen ist, die kovalent über ein Sauerstoffatom an ein benachbartes Strukturelement gebunden ist, beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentoxy, Hexoxy und dergleichen, wobei die Alkoxygruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr der folgenden substituiert sein kann: Halogen, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Cyano, -CF₃, Dialkylamino, Hydroxy, Oxy, Phenoxy, -OCF₃, Heterocycloalkyl, -SO₂NH₂, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂NHR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SOR¹⁰, -SR¹⁰, -NHSO₂, -NO₂, -NCOR¹⁰ oder -COOR¹⁰.

[0024] Alcoxycarbonyl – steht für eine Alkoxyeinheit wie oben definiert, die kovalent über ein Sauerstoffatom an eine Carbonyleinheit (-CO-) gebunden ist, beispielsweise -COOCH₃, -COOCH₂CH₃ und -COOC(CH₃)₃; Alkenyl – steht für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten mit mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, die 2 bis 12 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome und am meisten bevorzugt 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten; wobei die Alkylengruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr der folgenden substituiert sein kann: Halogen, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Cyano, -CF₃, Dialkylamino, Hydroxy, Oxy, Phenoxy, -OCF₃, Heterocycloalkyl, -SO₂NH₂, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂NHR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SOR¹⁰, -SR¹⁰, -NHSO₂, -NO₂, -CONR¹⁰, -NCOR¹⁰ oder -COOR¹⁰.

[0025] Alkinyl – steht für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten mit mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreibindung und enthält 2 bis 12 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome, wobei die Alkinylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr der folgenden substituiert sein kann: Halogen, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Cyano, -CF₃, Dialkylamino, Hydroxy, Oxy, Phenoxy, -OCF₃, Heterocycloalkyl, -SO₂NH₂, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂NHR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SOR¹⁰, -SR¹⁰, -NHSO₂, -NO₂, -CONR¹⁰, -NCOR¹⁰ oder -COOR¹⁰.

[0026] Aminosäure – bezieht sich auf organische Verbindungen mit sowohl einer Aminogruppe (-NH₂) als auch einer Carbonylgruppe (-COOH). Zu repräsentativen Aminosäuren gehören Glycin, Serin, Alanin, Phenylalanin, Tyrosin, S-Methylmethionin und Histidin;

Aryl (einschließlich des Aryanteils von Aralkyl) – steht für eine carbocyclische Gruppe, die 6 bis 15 Kohlenstoffatome enthält und mindestens einen aromatischen Ring (Aryl ist z. B. Phenyl) aufweist, wobei die Arylgruppe gegebenenfalls mit Aryl-, Cycloalkyl-, Heteraryl- oder Heterocycloalkyrringen kondensiert sein kann, und wobei irgendwelche der verfügbaren substituierbaren Kohlenstoff- und Stickstoffatome in der Arylgruppe und/oder dem kondensierten Ring bzw. den kondensierten Ringen gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr der folgenden substituiert sein können: Halogen, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Cyano, -CF₃, Dialkylamino, Hydroxy, Oxy, Phenoxy, -OCF₃, Heterocycloalkyl, -SO₂NH₂, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂NHR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SOR¹⁰, -SR¹⁰, -NHSO₂, -NO₂, -CONR¹⁰, -NCOR¹⁰ oder -COOR¹⁰.

[0027] Aralkyl – steht für eine Alkylgruppe wie oben definiert, bei der ein oder mehrere Wasserstoffatome der Alkyleinheit durch eine oder mehrere Arylgruppen substituiert worden sind, wobei die Aralkylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr der folgenden substituiert sein kann: Halogen, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Cyano, -CF₃, Dialkylamino, Hydroxy, Oxy, Phenoxy, -OCF₃, Heterocycloalkyl, -SO₂NH₂, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂NHR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SOR¹⁰, -SR¹⁰, -NHSO₂, -NO₂, -CONR¹⁰, -NCOR¹⁰ oder -COOR¹⁰. Zu repräsentativen Aralkylgruppen gehören Benzyl und Diphenylmethyl.

[0028] Aralkyloxy – steht für eine Aralkylgruppe wie oben definiert, die kovalent über ein Sauerstoffatom an ein benachbartes Strukturelement gebunden ist, beispielsweise Phenylmethoxy und Phenylethoxy; Aralkyloxycarbonyl – steht für eine Aralkyloxygruppe wie oben definiert, die kovalent über ein Sauerstoffatom an eine Carbonyleinheit (-CO-) gebunden ist, beispielsweise -COOCH₂C₆H₅ und -COOCH₂CH₂C₆H₅; Carboxamido – steht für eine Einheit mit der Formel -CONH₂ oder -CONR⁴⁰R⁴²

Cycloalkyl steht für verzweigte oder nicht-verzweigte, gesättigte, carbocyclische Ringe mit 3 bis 20 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, wobei die Cycloalkylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr der folgenden substituiert sein kann: Halogen, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Cyano, -CF₃, Dialkylamino, Hydroxy, Oxy, Phenoxy, -OCF₃, Heterocycloalkyl, -SO₂NH₂, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂NHR¹⁰, SO₂R¹⁰, -SOR¹⁰, -SR¹⁰, -NHSO₂, -NO₂, -CONR¹⁰, -NCOR¹⁰ oder -COOR¹⁰.

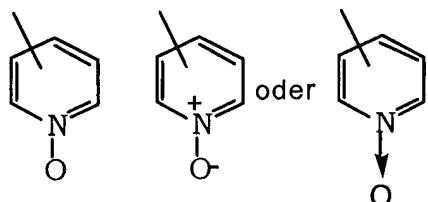
[0029] Cycloalkylalkyl – steht für eine Alkylgruppe wie oben definiert, bei der ein oder mehrere Wasserstoffa-

tome der Alkyleinheit durch eine oder mehrere Cycloalkylgruppen substituiert worden sind, wobei die Cycloalkylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr der folgenden substituiert sein kann: Halogen, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Cyano, -CF₃, Dialkylamino, Hydroxy, Oxy, Phenoxy, -OCF₃, Heterocycloalkyl, -SO₂NH₂, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂NHR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SOR¹⁰, -SR¹⁰, -NHSO₂, -NO₂, -CONR¹⁰, -NCOR¹⁰ oder -COOR¹⁰.

[0030] Halogen – steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod;

Heteroalkyl – steht für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten, die ein bis zwanzig Kohlenstoffatome, vorzugsweise ein bis sechs Kohlenstoffatome, unterbrochen durch 1 bis 3 Heteroatome ausgewählt aus -O-, -S- und -N- enthalten, wobei irgendwelche der verfügbaren substituierbaren Kohlenstoff- und Stickstoffatome in der Heteroalkylkette gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr der folgenden substituiert sein können: Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Cyano, Hydroxy, Alkoxy, Oxy, Phenoxy, -CF₃, -OCF₃, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Heterocycloalkyl, -SO₂NH₂, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂NHR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SOR¹⁰, -SR¹⁰ oder -NHSO₂, -NO₂, -CONR¹⁰, -NCOR¹⁰ oder -COOR¹⁰.

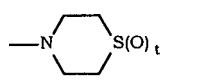
[0031] Heteroaryl – steht für cyclische Gruppen mit mindestens einem Heteroatom ausgewählt aus O, S und N, wobei das Heteroatom/die Heteroatome eine carbocyclische Ringstruktur unterbricht bzw. unterbrechen, und die eine ausreichende Anzahl delokalizierter Π -Elektronen aufweisen, um aromatischen Charakter zu liefern, wobei die aromatischen heterocyclischen Gruppen 2 bis 14 Kohlenstoffatome enthalten, wobei die Heteroarylgruppe gegebenenfalls an einen oder mehrere Aryl-, Cycloalkyl-, Heteroaryl- oder Heterocycloalkylringen kondensiert sein kann; und wobei irgendwelche der verfügbaren Kohlenstoffoder Stickstoffatome in der Heteroarylgruppe und/oder dem kondensierten Ring bzw. den kondensierten Ringen gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein können: Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Cyano, Hydroxy, Alkoxy, Oxy, Phenoxy, -CF₃, -OCF₃, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Heterocycloalkyl, -SO₂NH₂, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂NHR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SOR¹⁰, -SR¹⁰ oder -NHSO₂, -NO₂, -CONR¹⁰, -NCOR¹⁰ oder -COOR¹⁰. Zu repräsentativen Heteroarylgruppen können beispielsweise Furanyl, Imidazoyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid gehören, wobei Pyridyl-N-Oxid wiedergegeben werden kann als:



[0032] Heteroarylalkyl – steht für eine Alkylgruppe wie oben definiert, bei der ein oder mehrere Wasserstoffatome durch eine oder mehrere Heteroarylgruppen substituiert worden sind, wobei die Heteroarylalkylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr der folgenden substituiert sein kann: Halogen, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Cyano, -CF₃, Dialkylamino, Hydroxy, Oxy, Phenoxy, -OCF₃, Heterocycloalkyl, -SO₂NH₂, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂NHR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SOR¹⁰, -SR¹⁰, -NHSO₂, -NO₂, -CONR¹⁰, -NCOR¹⁰ oder -COOR¹⁰, wie durch 2-, 3- oder 4-Pyridylmethyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridylmethyl-N-oxid veranschaulicht wird.

[0033] Heterocycloalkyl – steht für einen gesättigten, verzweigten oder unverzweigten carbocyclischen Ring, der 3 bis 15 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 4 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wobei der carbocyclische Ring durch 1 bis 3 Heteroatome ausgewählt aus -O-, -S- und -N- unterbrochen ist, wobei der Ring gegebenenfalls ein oder zwei ungesättigte Bindungen enthalten kann, die dem Ring keinen aromatischen Charakter verleihen, und wobei irgendwelche der verfügbaren substituierbaren Kohlenstoff- und Stickstoffatome in dem Ring gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr der folgenden substituiert sein können: Halogen, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Cyano, -CF₃, Dialkylamino, Hydroxy, Oxy, Phenoxy, -OCF₃, Heterocycloalkyl, -SO₂NH₂, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂NHR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SOR¹⁰, -SR¹⁰, -NHSO₂, -NO₂, -CONR¹⁰, -NCOR¹⁰ oder -COOR¹⁰.

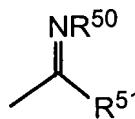
[0034] Zu repräsentativen Heterocycloalkylgruppen können 2- oder 3-Tetrahydrofuranyl, 2- oder 3-Tetrahydrothienyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperizinyl, 2- oder 4-Dioxanyl,



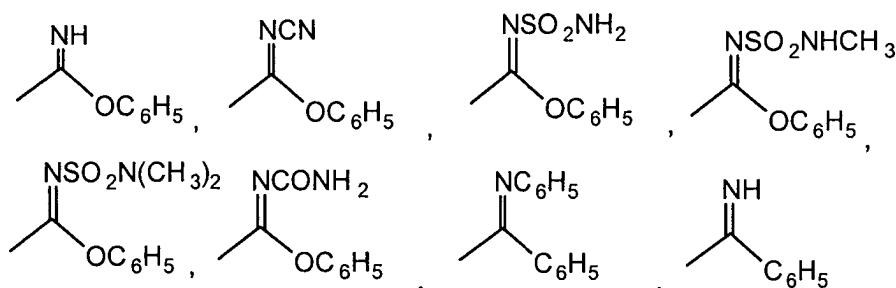
worin t 0, 1 oder 2 ist; Morpholinyl gehören.

[0035] Heterocycloalkylalkyl – steht für eine Alkylgruppe wie oben definiert, worin ein oder mehrere Wasserstoffatome durch eine oder mehrere Heterocycloalkylgruppen ersetzt worden sind, wobei der Ring gegebenenfalls eine oder zwei ungesättigte Bindungen enthalten kann, die dem Ring keinen aromatischen Charakter verleihen, und wobei die Heterocycloalkylalkylgruppe gegebenenfalls unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr der folgenden substituiert sein kann: Halogen, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Cyano, -CF₃, Dialkylamino, Hydroxy, Oxy, Phenoxy, -OCF₃, Heterocycloalkyl, -SO₂NH₂, -NHSO₂R¹⁰, -SO²NHR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SOR¹⁰, -SR¹⁰, -NHSO₂, -NO₂, -CONR¹⁰, -NCOR¹⁰ oder -COOR¹⁰.

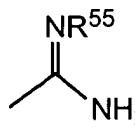
[0036] Imido – steht für eine Einheit mit der Formel



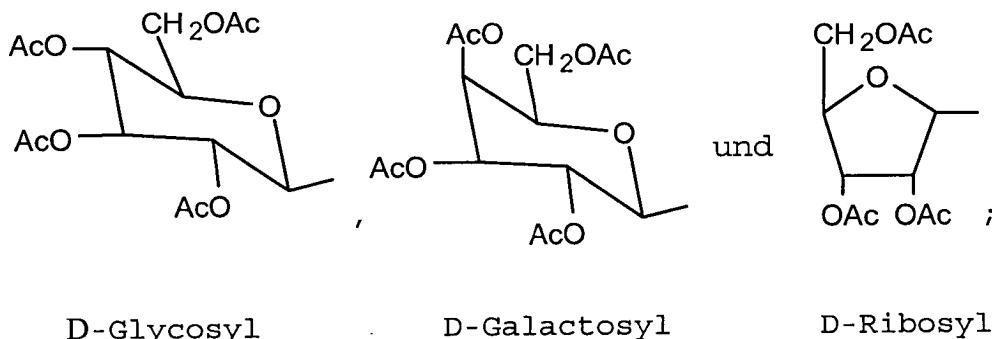
worin R⁵⁰ für H, Cyano, Aryl, -SO₂NH₂, -SO₂NR⁴⁰R⁴² und Carboxyamido steht und R⁵¹ für Aryl und Aryloxy steht. Zu repräsentativen Imidogruppen gehören beispielsweise:



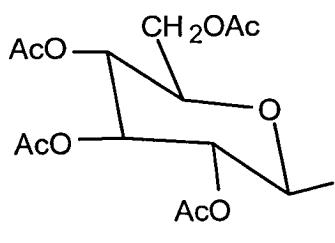
[0037] Imidamido – steht für eine Einheit mit der Formel



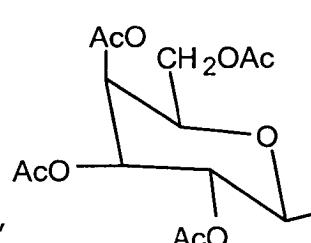
worin R⁵⁵ für H, Cyano, -SO₂NH₂, -SO₂NR⁴⁰R⁴², Carboxamido, Hydroxy und Alkoxy steht. Zu repräsentativen Imidamidogruppen gehören beispielsweise:



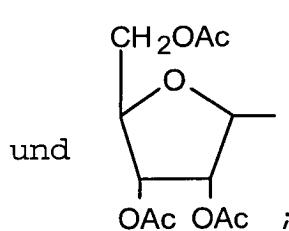
[0038] N-Glycosyl – steht für ein Pyranosyl- oder Furanosylmonosaccharid. Zu repräsentativen N-Glycosylgruppen gehören (N->1)-Tetra-O-acetyl-D-glucosyl, (N->1)-Tetra-O-acetyl-D-galactosyl und (N->1)-Tri-O-acetyl-D-ribosyl, z. B.



D-Glycosyl



D-Galactosyl



D-Ribosyl

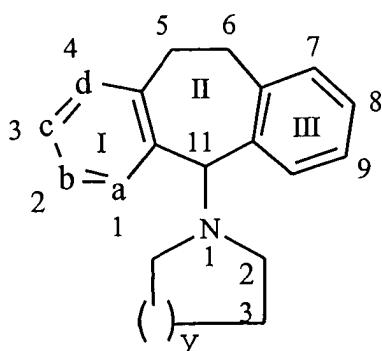
1-Amino-2-nitroethenyl steht für die Formel: $-\text{C}(\text{NHCH}_3)=\text{CHNO}_2$;

Dialkylphosphinyl – steht für eine Phosphin- ($-\text{PO}$)-Einheit, die kovalent an zwei Alkylgruppen gebunden ist. Eine repräsentative Dialkylphosphinylgruppe ist $-\text{PO}(\text{CH}_3)_2^-$.

[0039] Sulfamoyl – steht für eine Einheit mit der Formel $-\text{SO}_2\text{R}^{60}$, worin R^{60} für Amino, Alkylamino und Dialkylamino steht. Repräsentative Sulfamoylgruppen können beispielsweise $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ einschließen.

[0040] Sulfonyl – steht für eine Einheit mit der Formel $-\text{SO}_2\text{R}^{60}$, worin R^{60} für Alkyl-, Aryl und Arylalkyl steht. Repräsentative Sulfonylgruppen können beispielsweise $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ und $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ einschließen.

[0041] Bezugnahme auf die Position der Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 bezieht sich auf die nummerierte Ringstruktur:



[0042] Bestimmte erfindungsgemäße Verbindungen können in unterschiedlichen stereoisomeren Formen vorliegen (z. B. Enantiomere und Diastereoisomere). Die Erfindung beinhaltet alle derartigen Stereoisomere sowohl in reiner Form als auch gemischt einschließlich racemischer Mischungen. Das Kohlenstoffatom an der C-11-Position kann beispielsweise in der S- oder R-Stereokonfiguration vorliegen. Das Kohlenstoffatom in den C-2- und C-3-Positionen des Pyrrolidins ($y = 1$) oder an der C-2-Position der Azetidineinheit ($y = 0$), gebunden an C-11, kann auch in der S- oder R-Stereokonfiguration vorliegen.

[0043] Bestimmte tricyclische Verbindungen sind auch von saurer Beschaffenheit, z. B. jene Verbindungen, die eine Carboxylgruppe oder phenolische Hydroxylgruppe besitzen. Diese Verbindungen können pharmazeutisch annehmbare Salze bilden. Beispiele für solche Salze können Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Gold- und Silbersalze einschließen. Auch Salze mit pharmazeutisch annehmbaren Aminen kommen in Frage, wie mit Ammoniak, Alkylaminen, Hydroxyalkylaminen, N-Methylglucamin und dergleichen.

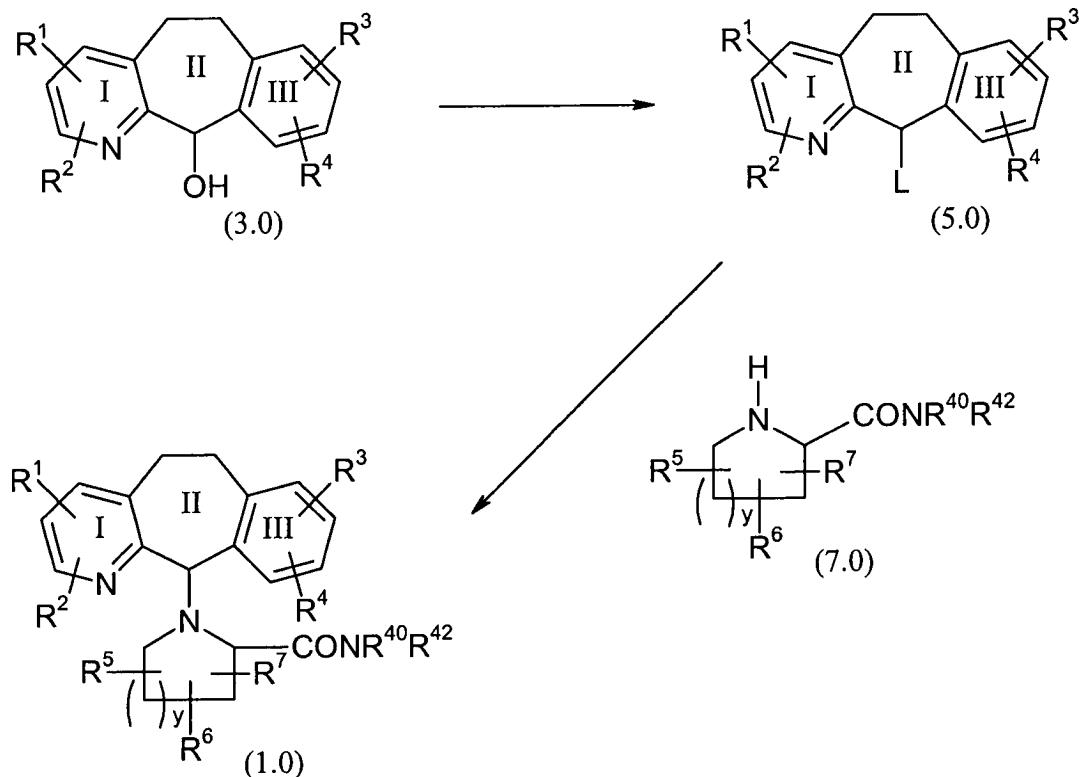
[0044] Bestimmte basische tricyclische Verbindungen bilden auch pharmazeutisch annehmbare Salze, z. B. Säureadditionssalze. Die Pyridostickstoffatome können beispielsweise Salze mit starker Säure bilden, während Verbindungen mit basischen Substituenten wie Aminogruppen auch Salze mit schwächeren Säuren bilden. Beispiele für geeignete Säuren für die Salzbildung sind Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Essig-, Citronen-, Oxal-, Malon-, Salicyl-, Äpfel-, Fumar-, Bernstein-, Ascorbin-, Malein-, Methansulfonsäure und andere Mineral- und Carbonsäuren, die Fachleuten wohl bekannt sind. Die Salze werden hergestellt, indem die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure kontaktiert wird, um ein Salz in der konventionellen Weise zu produzieren. Die freien Basenformen können regeneriert werden, indem das Salz mit einer geeigneten verdünnten wässrigen Basenlösung behandelt wird, wie verdünnter wässriger NaOH, Kaliumcar-

bonat, Ammoniak und Natriumbicarbonat. Die freien Basenformen unterscheiden sich von ihren jeweiligen Salzformen etwas in bestimmten physikalischen Eigenschaften, wie der Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln, die Säure- und Basensalze sind ansonsten jedoch für erfindungsgemäße Zwecke ihren jeweiligen freien Basenformen äquivalent.

[0045] Alle derartigen Säure- und Basesalze sollen pharmazeutisch annehmbare Salze innerhalb des Bereichs der Erfindung sein, und alle Säure- oder Basensalze werden für erfindungsgemäße Zwecke als zu den freien Formen der entsprechenden Verbindungen äquivalent angesehen.

[0046] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach dem folgenden Schema 1 hergestellt werden.

Schema 1



wobei L für eine Abgangsgruppe wie Halogen, vorzugsweise Chlor, oder eine Abgangsgruppe wie O-Tosyl und O-Mesyl steht;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁴⁰, R⁴² und y sind wie hier zuvor definiert.

[0047] In Bezug auf Schema I können Verbindungen der Formel (5.0) hergestellt werden, indem die Verbindungen der Formel (3.0) mit einem Halogenierungsmittel oder einem Sulfonierungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base und gegebenenfalls aprotischem Lösungsmittel in Mengen und unter Bedingungen umgesetzt werden, die wirksam sind, um Verbindungen (5.0) zu ergeben. Zu geeigneten Basen gehören organische Basen wie Pyridin und Triethylamin, oder anorganische Basen der Alkali- und Erdalkalimetalle einschließlich Carbonaten wie Natrium-, Lithium-, Kalium- und Cäsiumcarbonaten, Hydroxiden wie Natrium- und Kaliumhydroxiden; Hydriden wie Natrium- oder Kaliumhydriden und Natrium-t-butoxid, vorzugsweise Natriumhydrid. Geeignete aprotische Lösungsmittel schließen Ether, DMF, DMSO, THF, DME und Mischungen davon ein, vorzugsweise DMF. Das Halogenierungsmittel ist vorzugsweise ein Chlorierungsmittel wie Thionylchlorid. Das Sulfonierungsmittel kann Sulfonylchlorid, Methansulfonylchlorid oder Toluolsulfonylchlorid sein. Die Mengen des Halogenierungsmittels oder des Sulfonierungsmittels können im Bereich von etwa einem bis etwa 10 Mol pro Mol Verbindung (3.0) liegen. Die Temperaturen können im Bereich von 0° bis 50°C oder Rückfluss der Reaktionsmischung liegen.

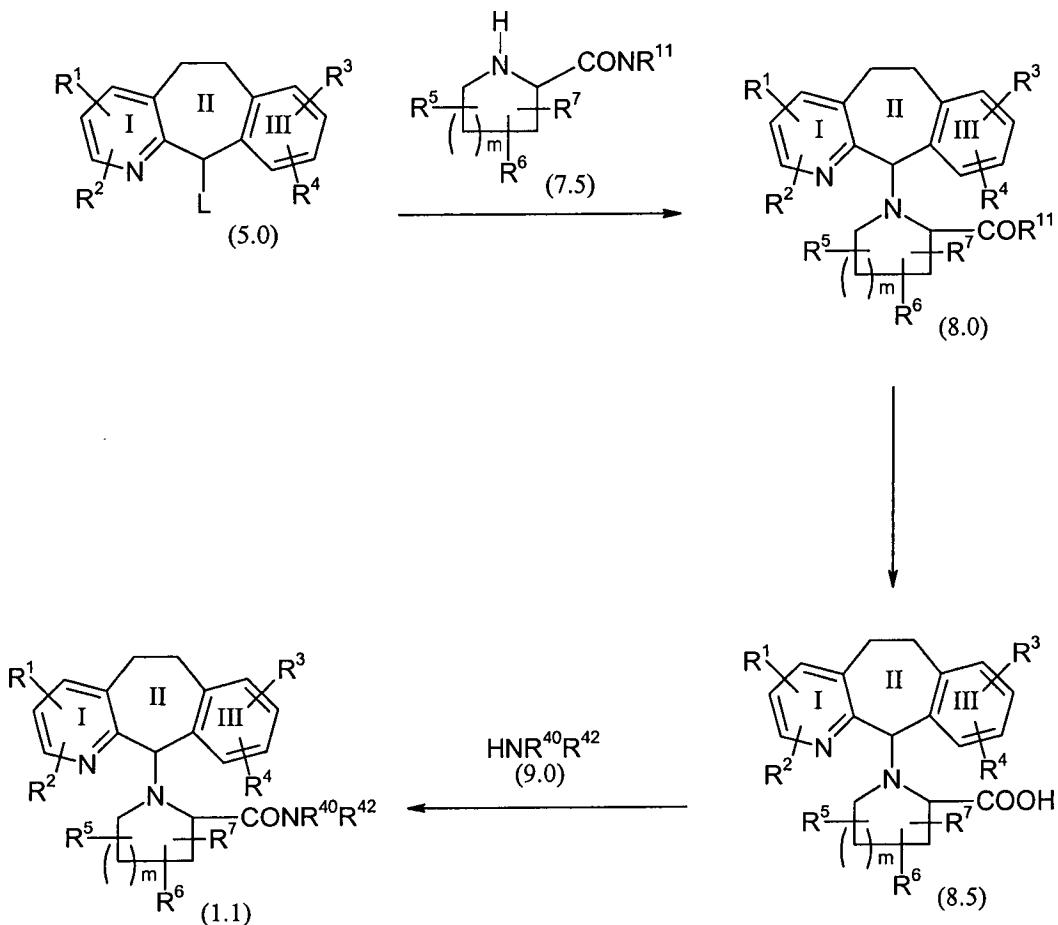
[0048] Die gewünschten tricyclischen Piperidinylderivate von Formel (1.0) können hergestellt werden, indem die Verbindungen der Formel (5.0) mit einer geeignet substituierten Pyrrolidin- oder Azetidinverbindung der Formel (7.0) in Gegenwart einer geeigneten Base und gegebenenfalls aprotischem Lösungsmittel, wie den oben beschriebenen, umgesetzt werden, um Verbindungen (1.0) zu ergeben. Die Mengen der substituierten

Pyrrolidinoder Azetidinverbindung der Formel (7.0) zu Verbindung (5.0) können im Bereich von etwa einem bis etwa 10 Mol pro Mol von Verbindung (5.0) liegen. Die Temperaturen können im Bereich von etwa Raumtemperatur bis etwa 80°C liegen.

[0049] Die tricyclischen Verbindungen der Formel (1.0) können aus der Reaktionsmischung unter Verwendung konventioneller Verfahren isoliert werden, wie beispielsweise Extraktion der Reaktionsmischung aus Wasser mit organischen Lösungsmitteln, Eindampfen der organischen Lösungsmittel, gefolgt von Chromatographie an Silikagel oder anderen geeigneten Chromatographiemethoden.

[0050] Die Verbindung der Formel (1.0), worin T = -CO- und Z = -NR⁴⁰R⁴², worin R⁴⁰ und R⁴² wie zuvor definiert sind (d. h. ein Amid), kann gemäß Schema 2 hergestellt werden.

Schema 2



worin L für eine Abgangsgruppe steht, vorzugsweise Chlor;
 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁴⁰, R⁴² m und n sind wie zuvor definiert.

[0051] In Bezug auf Schema 2 können Verbindungen der Formel (8.0) hergestellt werden, indem die Verbindungen der Formel (5.0) mit einem Piperidinylcarbonsäureester der Formel (7.5) in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls aprotischem Lösungsmittel in Mengen und unter Bedingungen umgesetzt werden, die wirksam sind, um Verbindungen (8.0) zu ergeben. Geeignete Basen und aprotische Lösungsmittel sind zuvor beschrieben worden. Die Mengen an Verbindung (7.5) können im Bereich von etwa 1 bis etwa 10 Mol pro Mol von Verbindung (5.0) liegen. Die Temperaturen können im Bereich von etwa Raumtemperatur bis etwa 80°C liegen. Verbindung (8.0) kann wie zuvor beschrieben isoliert werden.

[0052] Carbonsäureverbindungen der Formel (8.5) können durch Hydrolyseren von Carbonsäureester (8.0) mit einem Überschuss an Säure oder Base hergestellt werden. Zu geeigneten Säuren gehören anorganische Säuren, organische Säuren oder Mischungen davon. Zu anorganischen Säuren gehören Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure und dergleichen. Zu organischen Säuren gehören Essig-, Zitronen-, Ameisen-, Malein-, Wein-, Methansulfonsäure und Arylsulfonsäuren. Geeignete Basen, wie Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid in einem wässrigen Alkohol, sind hier bereits be-

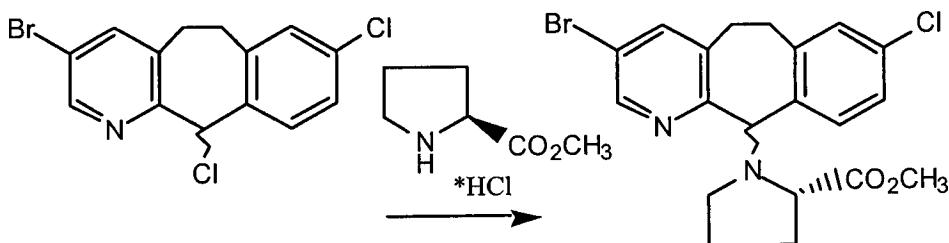
schrieben worden. Die Temperatur kann im Bereich von etwa 0°C bis etwa 100°C liegen.

[0053] Die gewünschten Amidverbindungen der Formel (1.1) können hergestellt werden, indem die Verbindungen der Formel (8.5) mit einem geeigneten Amin der Formel (9.0) in Gegenwart einer Base und eines geeigneten aprotischen Lösungsmittels umgesetzt werden, die wirksam sind, um Amidverbindung (1.1) zu ergeben. Geeignete Basen und aprotische Lösungsmittel sind zuvor beschrieben worden. Die Mengen an Amin (9.0) können im Bereich von etwa 1 bis etwa 10 Mol pro Mol Carbonsäure (8.5) liegen. Die Temperaturen können im Bereich von 0°C bis 100°C liegen. Verbindung (1.1) kann wie zuvor beschrieben isoliert werden.

[0054] Erfindungsgemäße Verbindungen und präparative Ausgangsmaterialien hierfür werden durch die folgenden Beispiele veranschaulicht.

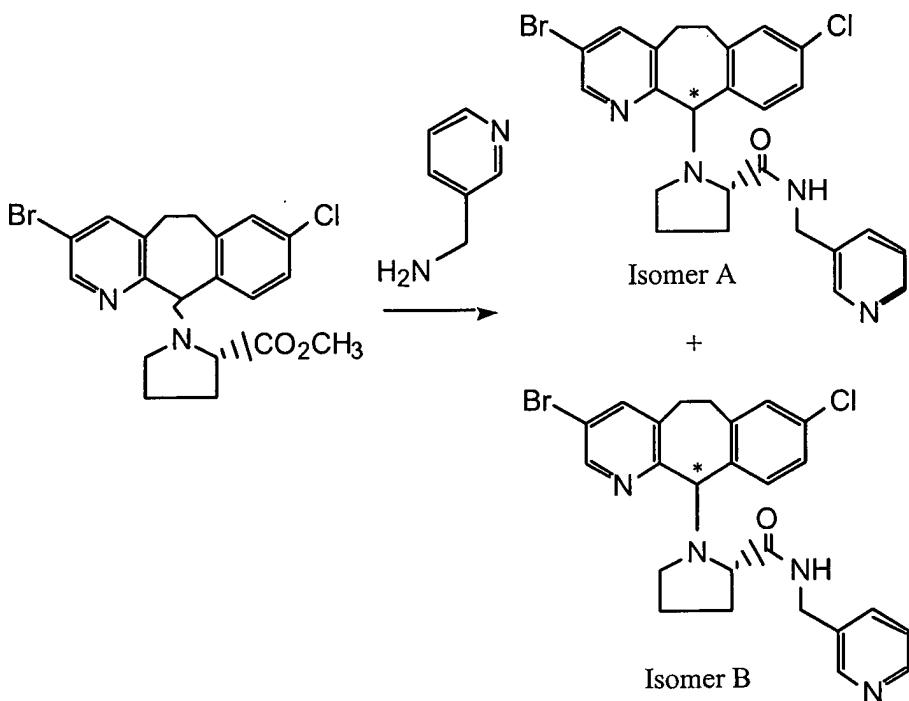
Beispiel 1

Stufe A: 1-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta(1,2-b]pyridin-11-yl)-N-2-pyrrolidinmethyl-ester



[0055] Eine Mischung aus 3-Brom-8,11-dichlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin (1,05 g, 3,06 mmol), Prolinmethylesterhydrochlorid (1,52 g, 9,18 mmol) und N-Methylmorpholin (1,85 g, 18,32 mmole) in DMF (15 mL) wurde über Nacht auf 85°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockne eingedampft, mit CH₂Cl₂ (100 ml) extrahiert, mit Wasser (2 × 100 ml) gewaschen, der organische Extrakt über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel verdampft, um einen ölichen Rückstand zu ergeben. Der ölige Rückstand wurde an einer Silikagelsäule Flashchromatographiert, wobei mit Hexan-15 % Ethylacetat eluiert wurde, um 0,78 g der Titelverbindung zu ergeben, ein Schaum. Partielles NMR (CDCl₃, 200 MHz), 8,3 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7-7,2 (m, 3H), 4,5 (s, 1H), 3,2 (s, 3H).

Stufe B: 1-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo-5H,6]cyclohepta(1,2-b]pyridin-11-yl)-N-(3-pyridinylmethyl)2-pyrrolidincarboxamid



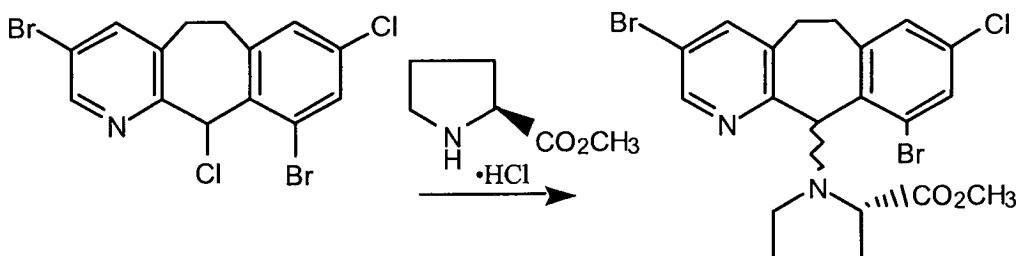
[0056] Die Titelverbindung von Beispiel 1, Stufe A (0,43 g, 9,1 mmol) und 3-Aminomethylpyridin (0,196 g, 18,12 mmol) wurden über Nacht auf 130°C erhitzt. Der Rückstand wurde an einer Silikagelsäule chromatographiert, wobei mit CH₂Cl₂-3 % (CH₃OH-10 konz. NH₄OH) eluiert und getrennt wurde, um die Titelverbindungen zu ergeben

Isomer A: 0,062 g, Massenspektrum MH⁺ 513 (FAB); Partielles NMR (CDCl₃, 200 MHz), 8,45 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7-7,4 (m, 6H), 4,68 (s, 1H), FPT IC₅₀ = 0,059 µM

Isomer B: 0,042 g, Massenspektrum MH⁺ 513; Partielles NMR (CDCl₃, 200 MHz), 8,55 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,8-7,6 (m, 6H), FPT IC₅₀ = 0,14 µM

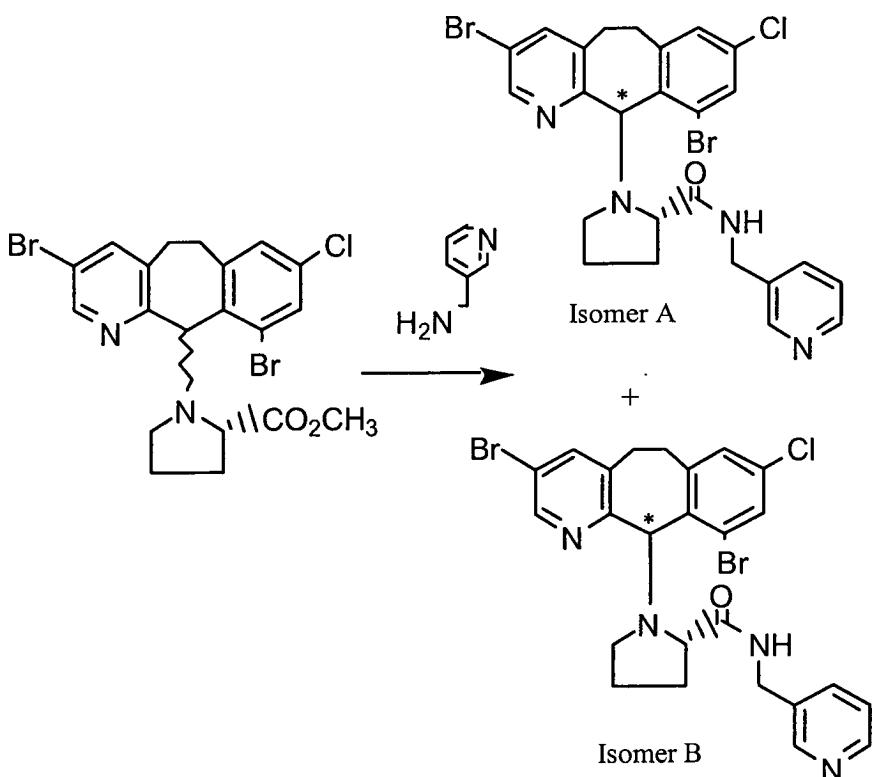
Beispiel 2

Stufe A: 1-(3,10-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo-C5,6]cyclohepta(1,2-b]pyridin-11-yl)-N-2-pyrrolidinmethylester



[0057] Eine Mischung aus 3,10-Dibrom-8,11-dichlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin (0,5 g, 1,18 mmol), Prolinmethylesterhydrochlorid (0,59 g, 3,55 mmol) und N-Methylmorpholin (0,72 g, 7,11 mmol) in DMF (10 mL) wurde eine Stunde auf 85°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockne eingedampft, mit CH₂Cl₂ (100 ml) extrahiert und mit Wasser (2 × 100 ml) gewaschen. Der organische Extrakt wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel verdampft, wobei ein öliger Rückstand zurückblieb, der an einer Silikagelsäule Flashchromatographiert wurde, wobei mit Hexan-15 % Ethylacetat eluiert wurde, um 0,43 g der Titelverbindung als Schaum zu ergeben. Partielles NMR (CDCl₃, 200 MHz), 8,4 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,01 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,23 (s, 3H).

Stufe B: 1-(3,10-Dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo(5,6]cyclohepta(1,2-b]pyridin-11-yl)-N-(3-pyridinylmethyl)-2-pyrrolidincarboxamid



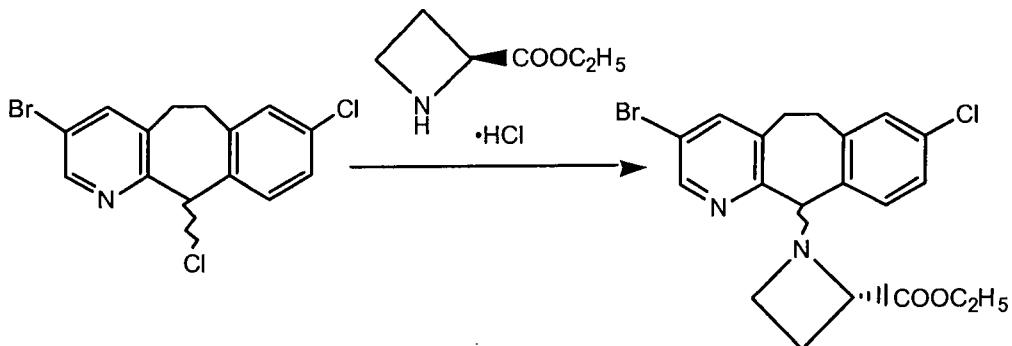
[0058] Die Verbindung von Beispiel 2, Stufe A (0,36 g) wurde in Ethanol (10 ml) gelöst und mit 1 N LiOH (wässrig, 4 ml) über Nacht auf 80°C erwärmt. Der pH-Wert wurde mit 1 N HCl auf 4 eingestellt, und die Lösung wurde zur Trockne eingedampft. Das Produkt wurde in DMF (10 ml) und NMM (0,32 ml) gelöst, und HOBT (0,187 g), DEC (0,265 g) und 3-Aminomethylpyridin (0,16 ml) wurden zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde übers Wochenende gerührt, zur Trockne eingedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ (100 ml) und mit Salzlösung (2 × 100 ml) extrahiert. Der organische Extrakt wurde über MgSO₄ getrocknet, zur Trockne eingedampft und an einer Chiralpak® AD chiralen analytischen HPLC-Säule (Amylosetris(3,5-dimethylphenylcarbamat) chromatographiert, die auf ein 10 µM Silikagelsubstrat aufgeschichtet war, Warenzeichen von Chiral Technologien, Exton, Pennsylvania, USA)), wobei als Eluierungsmittel mit 80 % Hexan/Isopropanol (das 0,25 % Diethylamin enthielt) eluiert wurde, um die Titelverbindungen zu ergeben: Isomer A (0,124 g) als Schaum, Massenspektrum MH⁺ 591 (FAB); partielles NMR (CDCl₃, 400 MHz), 8,58 (d, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,3 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,81 (t, 1H), 5,72 (s, 1H). FPT-Inhibierung: 15 % bei 0,3 µM.

[0059] Isomer B: 0,165 g, Massenspektrum MH⁺ 591, partielles NMR (CDCl₃, 400 MHz), 8,59 (d, 1H), 8,4 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,1-7,3 (m, 3H), 6,9 (t, 1H), 5,6 (S, 1H).

[0060] FPT IC₅₀ = 0,0052 µM

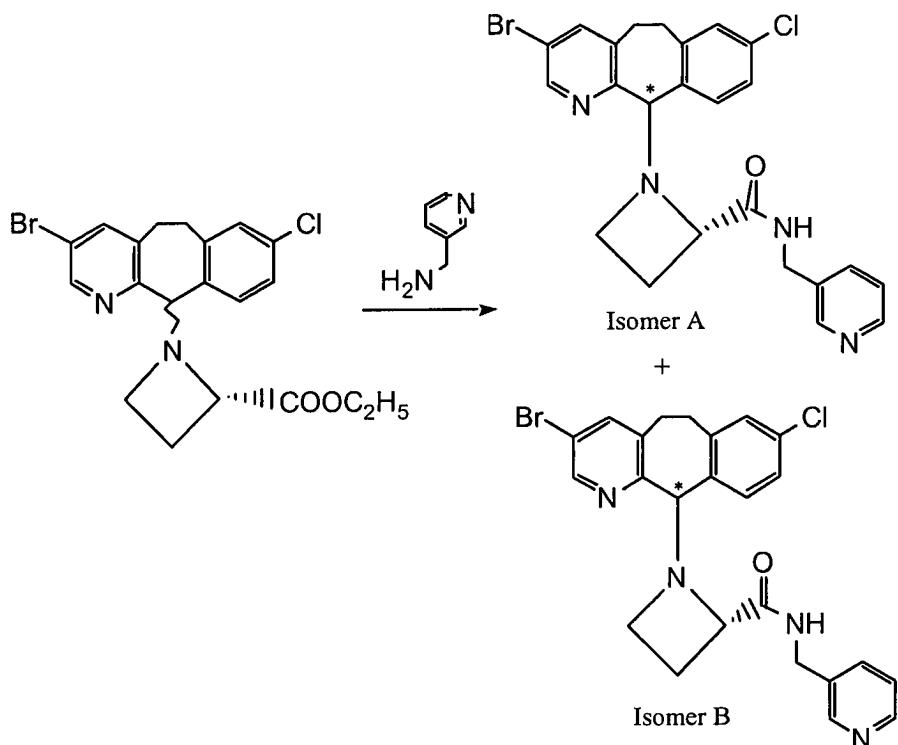
Beispiel 3

Stufe A: 1-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-N-2-azetidinmethylester



[0061] Eine Mischung aus 3-Brom-8,11-dichlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin (1,05 g, 3,06 mmol), Azetidinethylesterhydrochlorid (1,52 g, 6,02 mmol) und N-Methylmorpholin (1,85 g, 18,32 mmol) in DMF (15 mL) wurde über Nacht auf 85°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockne eingedampft, mit CH₂Cl₂ (100 ml) extrahiert und mit Wasser (2 × 100 ml) gewaschen. Der organische Extrakt wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel verdampft, um einen ölichen Rückstand zu ergeben, der an einer Silikagelsäule Flashchromatographiert wurde, wobei mit Hexan-15 % Ethylacetat eluiert wurde, um 0,72 g der Titelverbindung als Schaum zu ergeben. Partielles NMR (CDCl₃, 200 MHz), 8,3 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7-7,2 (m, 3H), 4,5 (s, 1H), 3,2 (s, 3H).

Stufe B: 1-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclonhepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-N-(3-pyridinylmethyl)2-azetidincarboxamid.



[0062] Die Verbindung von Beispiel 3, Stufe A (0,7 g) wurde in Ethanol (10 ml) gelöst und mit 1 N LiOH (wässrig, 3 ml) über Nacht auf 80°C erwärmt. Der pH-Wert wurde mit 1 N HCl auf 4 eingestellt, und die Lösung wurde zur Trockne eingedampft. Das Produkt wurde in DMF (10 ml) und NMM (0,32 ml) gelöst, und HOBT (0,187 g), DEC (0,265 g) und 3-Aminomethylpyridin (0,16 ml) wurden zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde über das Wochenende bei Raumtemperatur gerührt, zur Trockne eingedampft und der Rückstand in CH₂Cl₂ (100 ml) extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit Salzlösung (2 × 100 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, zur Trockne eingedampft und das Produkt an einer Chiralpak® AD analytischen chiralen HPLC-Säule getrennt, wobei mit 80 % Hexan/Isopropanol (das 0,25 % Diethylamin enthielt) eluiert wurde, um die Titelverbindungen zu ergeben:

Isomer A (0,113 g) als Schaum, Massenspektrum MH⁺ 499 (FAB); partielle NMR (CDCl₃, 400 MHz), 8,58 (d, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,3 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,81 (t, 1H), 5,72 (s, 1H). FPT-IC₅₀: 1,05 μM.

Isomer B: (0,148 g) als Schaum, Massenspektrum MH⁺ 499, partielle NMR (CDCl₃, 400 MHz), 8,59 (d, 1H), 8,4 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,1-7,3 (m, 3H), 6,9 (t, 1H), 5,6 (s, 1H).

[0063] FPT Inhibition: 17 % bei 0,1 μM

Herstellung der Ausgangsmaterialien

[0064] Ausgangsmaterialien, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen brauchbar sind, werden durch die folgenden präparativen Beispiele veranschaulicht, die nicht als den Umfang der Offenbarung einschränkend angesehen werden sollen. Die tricyclischen Verbindungen (3.0) und substituierten Piperidinylverbindungen (7.0), die als Ausgangsmaterialien verwendet wurden, sind in der Technik bekannt und/oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, wie sie gelehrt werden in US-A-5 089 496; US-A-5 151 423; US-A-4 454 143; US-A-4 355 036; PCT/US94/11390 (WO95/10514); PCT/US94/11391 (WO 95/10515); PCT/US94/11392 (WO95/10516); Stanley R. Sandler und Wolf Kara, Organic Functional Group Preparations, 2. Auflage, Academic Press, Inc., San Diego, California, Band 1-3, (1983); in J. March, Advanced Organic Chemistry, Reactions & Mechanisms, and Structure, 3. Auflage, John Wiley & Sons, New York, 1346 pp. (1985); A. J. Boulton und A. McKillop (Herausgeber), Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Band 7, Four Membered Rings With One Nitrogen Atom, Pergamon Press, Elmsford, New York, (1960-1985); A. J. Boulton und A. McKillop (Herausgeber), Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Band 4, Teil 3, Five Membered Rings With One Nitrogen Atom, Pergamon Press, Elmsford, New York, (1960-1985); J. Am. Chem. Soc. 80, Seite 970 (1958); JOC 33, 3637 (1968); Tetra. Letters, Seiten 381-382 (1995); Helveticas. Chem. Acta, 59 (6), Seiten

1917-24 (1976) und J. Med. Chem., 33, 71-77 (1990). Die Ausgangsmaterialien können auch hergestellt werden, wie in der gleichzeitig anhängigen US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 08/410.187, eingereicht am 24. März 1995, der gleichzeitig anhängigen US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 08/577,951, eingereicht am 22. Dezember 1995, und der gleichzeitig anhängigen US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 08/615,760, eingereicht am 13. März 1996, eingereicht werden, auf deren Offenbarungen hier Bezug genommen wird. Alternative mechanistische Wege und analoge Strukturen innerhalb des Schutzmfangs der Erfindung ergeben sich Fachleuten von selbst.

[0065] Die Pyrrolidinverbindungen der Formel (7.0), worin T = -CO-, können beispielsweise hergestellt werden, indem zuerst eine Pyrrolverbindung hergestellt wird, die mit der erforderlichen 2- oder 3-(CH₂)_nCOZ-Einheit zusammen mit jeglichen optionalen -R⁵, -R⁶, -R⁷ und/oder -R⁸ Einheiten wie in den oben genannten Druckschriften beschrieben substituiert ist, und andere bekannte Technik. Die 2- oder 3-substituierte Pyrrolverbindung kann nachfolgend unter Verwendung konventioneller Reduktionsverfahren reduziert werden.

Beispiele für pharmazeutische Dosierungsformen

Beispiel A – Tabletten

Nr.	Bestandteile	mg/Tablette	mg/Tablette
1.	Aktive Verbindung	100	500
2.	Lactose USP	122	113
3.	Maisstärke, Lebensmittelqualität, als 10 % Paste in Wasser	30	40
4.	Maisstärke, Lebensmittelqualität	45	40
5.	Magnesiumstearat	3	7
Summe		300	700

Herstellungsverfahren

[0066] Positionen Nr. 1 und 2 wurden in einem geeigneten Mischer 10 bis 15 Minuten gemischt. Die Mischung wurde mit Position Nr. 3 granuliert. Die feuchten Körner wurden nach Bedarf durch ein großes Sieb (z. B. 1/4", 0,63 cm) gemahlen. Die feuchten Körner wurden getrocknet. Die getrockneten Körner wurden nach Bedarf gesiebt und mit Position Nr. 4 gemischt und 10 bis 15 Minuten gemischt. Position Nr. 5 wurde zugegeben und 1 bis 3 Minuten gemischt. Die Mischung wurde mit einer geeigneten Tablettiermaschine auf geeignete Größe und geeignetes Gewicht gepresst.

Beispiel B

Kapseln

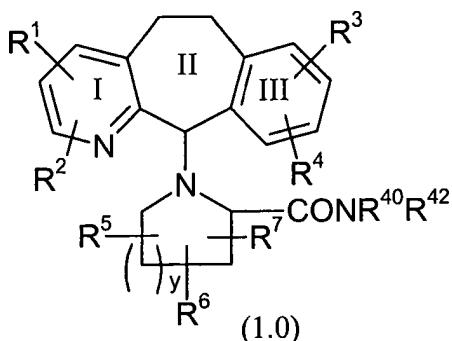
Nr.	Bestandteil	mg/Kapsel	mg/Kapsel
1.	Aktive Verbindung	100	500
2.	Lactose USP	106	123
3.	Maisstärke, Lebensmittelqualität	40	70
4.	Magnesiumstearat NF	7	7
Summe		253	700

Herstellungsverfahren

[0067] Positionen Nr. 1, 2 und 3 wurden in einem geeigneten Mischer 10 bis 15 Minuten gemischt. Position Nr. 4 wurde zugegeben und 1 bis 3 Minuten gemischt. Die Mischung wurde mittels einer geeigneten Verpackungsmaschine in geeignete zweiteilige Hartgelatinekapseln gefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindung mit der Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin

R¹ und R⁴ H sind und R² und R³ Halogen ausgewählt aus Chlor und Brom sind; oder R¹ H ist und R², R³ und R⁴ Halogen ausgewählt aus Chlor und Brom sind;

R⁵ und R⁶ (y = 0) oder R⁵, R⁶ und R⁷ (y = 1) jeweils unabhängig für H, -CF₃, -COR¹⁰, Alkyl oder Aryl stehen, wobei das Alkyl oder Aryl gegebenenfalls mit -OR¹⁰, SR¹⁰ -S(O)_tR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -COR¹⁰ -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CO₂R¹⁰, OPO₃R¹⁰ substituiert ist, oder einer von R⁵, R⁶ und R⁷ in Kombination mit R⁴⁰ wie nachfolgend definiert -(CH₂)_r- wiedergeben kann, wobei r 1 bis 4 ist, und mit C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, -CF₃ oder Aryl substituiert sein kann, oder R⁵ mit R⁶ oder R⁷ kombiniert ist, um =O oder =S wiederzugeben;

R¹⁰ unabhängig für H, Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heteroaryl, Aryl, Aralkyl oder -NR⁴⁰R⁴² steht;

R¹¹ für Alkyl oder Aryl steht;

R⁴⁰ und R⁴² unabhängig für H, Aryl, Alkyl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkylalkyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Alkenyl und Alkinyl stehen;

y 0 (Null) oder 1 ist;

und worin:

Alkyl (einschließlich der Alkylanteile von Alkoxy, Alkylamino und Dialkylamino) für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten steht und ein bis zwanzig Kohlenstoffatome enthält, wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein kann;

Alkenyl für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten mit mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung steht und 2 bis 12 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Alkenylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein kann;

Alkinyl für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten mit mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung steht und 2 bis 12 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Alkinylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein kann;

Aryl (einschließlich des Arylanteils von Aralkyl) für eine carbocyclische Gruppe steht, die 6 bis 15 Kohlenstoffatome enthält und mindestens einen aromatischen Ring aufweist, wobei die Arylgruppe gegebenenfalls mit Aryl-, Cycloalkyl-, Heteroaryl- oder Heterocycloalkylringen kondensiert sein kann, und wobei irgendwelche der verfügbaren substituierbaren Kohlenstoff- und Stickstoffatome in der Arylgruppe und/oder dem kondensierten Ring bzw. den kondensierten Ringen gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein kann;

Aralkyl für eine Alkylgruppe wie oben definiert steht, bei der ein oder mehrere Wasserstoffatome der Alkyleinheit durch eine oder mehrere Arylgruppen substituiert worden sind, wobei die Aralkylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein kann;

Cycloalkyl für gesättigte carbocyclische, verzweigte oder unverzweigte Ringe mit 3 bis 20 Kohlenstoffatomen steht, bei der die Cycloalkylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein kann;

Cycloalkylalkyl für eine Alkylgruppe wie oben definiert steht, bei der ein oder mehrere Wasserstoffatome der Alkyleinheit durch eine oder mehrere Cycloalkylgruppen substituiert worden sind, wobei die Cycloalkylalkylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein kann;

Heteroaryl für cyclische Gruppen mit mindestens einem Heteroatom ausgewählt aus O, S und N steht, wobei das Heteroatom/die Heteroatome eine carbocyclische Ringstruktur unterbricht bzw. unterbrechen, und die eine ausreichende Anzahl delokalizierter Π -Elektronen aufweisen, um aromatischen Charakter zu liefern, wobei die aromatischen heterocyclischen Gruppen 2 bis 14 Kohlenstoffatome enthalten, wobei die Heteroarylgruppe gegebenenfalls an einen oder mehrere Aryl-, Cycloalkyl-, Heteroaryl- oder Heterocycloalkytringe kondensiert sein kann; und wobei irgendwelche der verfügbaren Kohlenstoff- oder Stickstoffatome in der Heteroarylgruppe und/oder dem kondensierten Ring bzw. den kondensierten Ringen gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein kann;

Heteroarylalkyl für eine Alkylgruppe wie oben definiert steht, bei der ein oder mehrere Wasserstoffatome durch eine oder mehrere Heteroarylgruppen substituiert worden sind, wobei die Heteroarylgruppe gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein kann;

Heterocycloalkyl für einen gesättigten, verzweigten oder unverzweigten carbocyclischen Ring steht, der 3 bis 15 Kohlenstoffatome enthält, wobei der carbocyclische Ring durch 1 bis 3 Heteroatome ausgewählt aus -O-, -S- und -N- unterbrochen ist, wobei der Ring gegebenenfalls ein oder zwei ungesättigte Bindungen enthalten kann, die dem Ring keinen aromatischen Charakter verleihen, und wobei irgendwelche der verfügbaren substituierbaren Kohlenstoff- und Stickstoffatome in dem Ring gegebenenfalls und unabhängig mit einem, zwei, drei oder mehr optionalen Substituenten substituiert sein können; und

"optionale Substituenten" ausgewählt sind aus Halogen, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Cyano, $-\text{CF}_3$, Dialkylamino, Hydroxy, Oxy, Phenoxy, $-\text{OCF}_3$, Heterocycloalkyl, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{10}$, SO_2R^{10} , $-\text{SOR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{NSO}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CONR}^{10}$, $-\text{NCOR}^{10}$ oder $-\text{COOR}^{10}$.

2. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R^2 Halogen in der 3-Position ist und R^3 Halogen in der 8-Position ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R^2 Br in der 3-Position ist und R^3 Cl in der 8-Position ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R^1 H ist und R^2 , R^3 und R^4 Halogen ausgewählt aus Chlor und Brom sind.

5. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R^2 Halogen in der 3-Position ist, R^3 Halogen in der 8-Position ist und R^4 Halogen in der 10-Position ist.

6. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R^2 Brom in der 3-Position ist, R^3 Chlor in der 8-Position ist und R^4 Brom in der 10-Position ist.

7. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der R^{40} H ist und R^{42} 3-Pyridylmethyl ist.

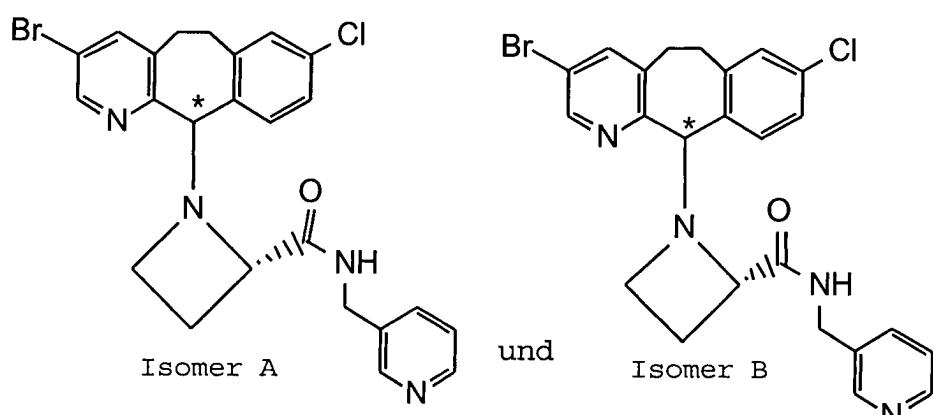
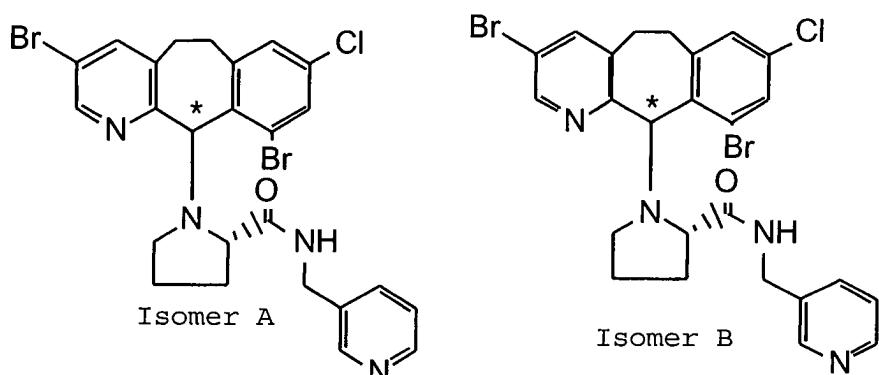
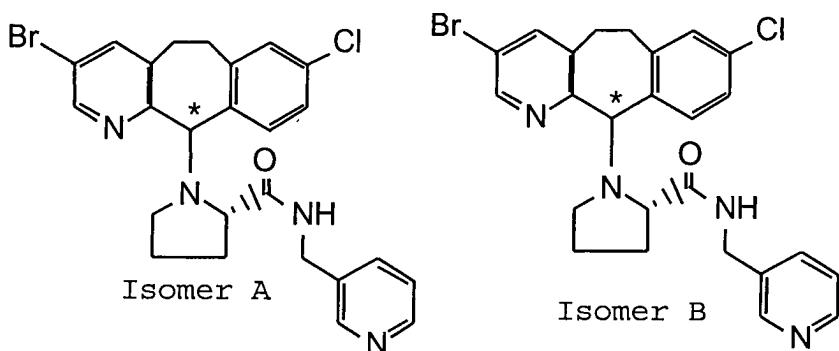
8. Verbindung nach Anspruch 1 ausgewählt aus:

1-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-N-(3-pyridinylmethyl)2-pyrroli-dincarboxamid;

1-(3,10-Dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-N-(3-pyridinylmethyl)-2-pyrrolidincarboxamid und

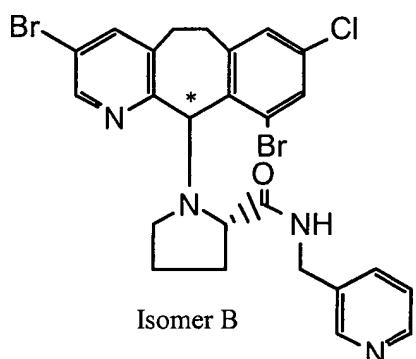
1-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-N-(3-pyridinylmethyl)2-azetidin-carboxamid.

9. Verbindung nach Anspruch 8, die ausgewählt ist aus



oder einem pharmazeutisch annehmbarem Salz davon.

10. Verbindung nach Anspruch 9, die wie folgt



ist.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung zum Inhibieren des abnormalen Wachstums von Zellen, die eine wirksame Menge von Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Verwendung bei der Inhibierung des abnormalen Wachstums von Zellen.

13. Verbindung nach Anspruch 12, bei der die inhibierten Zellen Tumorzellen sind, die ein aktiviertes ras-Onkogen exprimieren.

14. Verbindung nach Anspruch 12, wobei die inhibierten Zellen Pankreastumorzellen, Lungenkrebszellen, myeloide Leukämietumorzellen, Schilddrüsenfollikeltumorzellen, myelodysplastische Tumorzellen, epidermale Carcinomtumorzellen, Blasencarcinomtumorzellen oder Colontumorzellen sind.

15. Verbindung nach einem der Ansprüche 12 bis 14, wobei die Inhibierung des abnormalen Wachstums von Zellen durch Inhibierung von ras-Farnesylyproteintransferase erfolgt.

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 12 bis 15, wobei die Inhibierung, die von Tumorzellen ist, bei denen das Ras-Protein infolge von onkogener Mutation in anderen Genen als dem Ras-Gen aktiviert ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen