



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 25 589 T2** 2005.09.08

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 989 983 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 25 589.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/11495**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 928 886.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/057960**

(86) PCT-Anmeldetag: **15.06.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **23.12.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.04.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **11.08.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.09.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 401/14**

**A61K 31/55, C07D 401/04, A61K 31/495,
A61K 31/44**

(30) Unionspriorität:

877741 17.06.1997 US

(73) Patentinhaber:

**Schering Corp., Kenilworth, N.J., US;
Pharmacopeia, Inc., Princeton, N.J., US**

(74) Vertreter:

Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**COOPER, B., Alan, West Caldwell, US; DOLL, J.,
Ronald, Maplewood, US; GIRIJAVALLABHAN, M.,
Viyyoor, Parsippany, US; GANGULY, Ashit, Upper
Montclair, US; READER, C., John, Cambridge CB1
6JS, GB; BALDWIN, J., John, Gwynedd Valley, US;
HUANG, Chia-yu, Plainsboro, US**

(54) Bezeichnung: **BENZPYRIDO CYCLOHEPTAN DERIVATE MIT FARNESYL PROTEIN TRANSFERASE INHIBIERENDER WIRKUNG**

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 eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

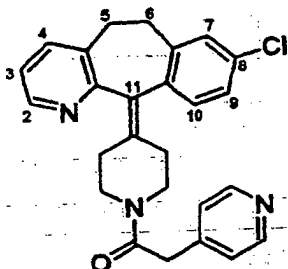
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Inhibitoren von Farnesylproteintransferase.

HINTERGRUND

[0002] Bishop et al., J. Biol. Chem. (1995) 270, Seiten 30611 bis 30618, und Buss et al., Chem. and Biol. (1995), 2, Seiten 787 bis 791, offenbaren die 8-chlor-piperidylsubstituierte Verbindung SCH 44342 als Inhibitor der Farnesylproteintransferase.



[0003] Tricyclische Aminoacetyl- und Sulfonamidinhibitoren von Farnesylproteintransferase sind in Njoroge et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., (1996) 6, Seiten 2977 bis 2982 offenbart.

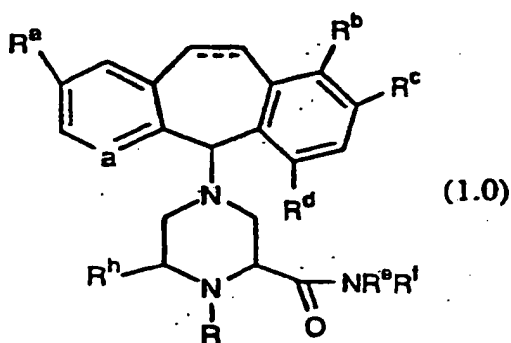
[0004] Weitere tricyclische Verbindungen, die zur Inhibierung von Farnesylproteintransferase brauchbar sind, sind in WO 96/31478 und WO 96/30515, die beide 3,8-disubstituierte tricyclische Verbindungen betreffen, sowie WO 96/31477 offenbart, die 3,8-disubstituierte Verbindungen betrifft, die eine -C=O-Linkerguppe an der C-11-Position des tricyclischen Rings enthält.

[0005] Tricyclische Verbindungen, die zur Inhibierung von Farnesylproteintransferase brauchbar sind, sind auch in WO 95/10516, WO 95/10515 und Njoroge et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., (1997), 5, Seiten 101 bis 113, offenbart. WO 95/10516 offenbart in den spezifischen Beispielen eine 3,4,8-trihalogensubstituierte Verbindung.

[0006] In Anbetracht des momentanen Interesses an Inhibitoren der Farnesylproteintransferase wären weitere Verbindungen, die zur Inhibierung der Farnesylproteintransferase brauchbar sind, ein willkommener Beitrag. Diese Erfindung liefert einen solchen Beitrag.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0007] Diese Erfindung liefert Verbindungen, die zur Inhibierung von Farnesylproteintransferase (FPT) brauchbar sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden durch die Formel



oder pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon wiedergegeben, worin a für N oder NO⁻ steht;

R^a, R^c und R^d Halogen sind und R^b H ist;

die punktierte Linie (...) für eine optionale Doppelbindung steht;

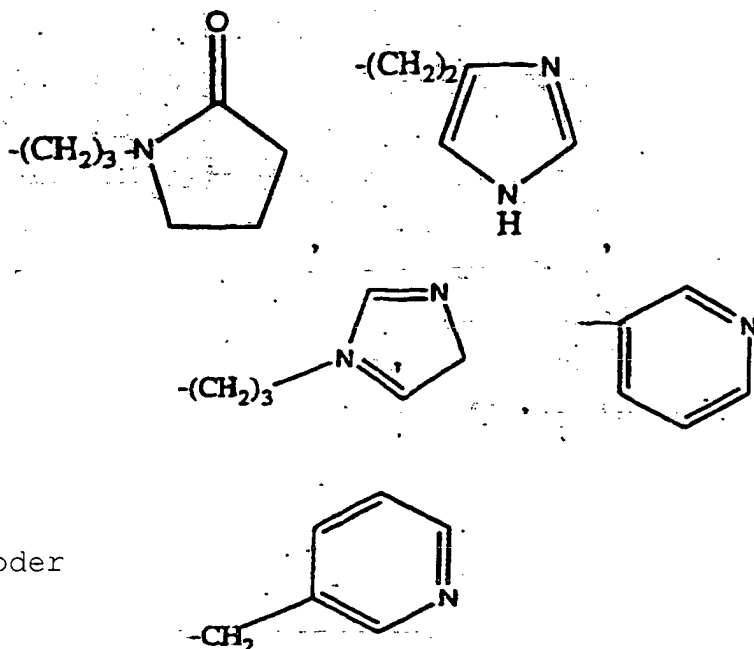
R ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, -S(O)₂R¹, -S(O)₂NR¹R², -C(O)R¹ und -C(O)NR¹R², wobei R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, (C₃- bis C₇)-Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocycloalkyl, substituiertem Alkyl, substituiertem Aryl, substituiertem Arylalkyl, substituiertem Heteroaryl, substituiertem Heteroarylalkyl, substituiertem (C₃- bis

C₇)-Cycloalkyl, substituiertem Cycloalkylalkyl, substituiertem Heterocycloalkyl, wobei die substituierten Gruppen einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Alkyl, Alkoxy, Aralkyl, Heteroarylalkyl, -NO₂, Alkyloxyalkyl, Alkyloxyalkyloxyalkyl, C₃- bis C₇-Cycloalkyl, Aryl, -CN, -Heteroaryl, Heterocycloalkyl, =O, -OH, Amino, substituiertem Amino, Nitro und Halogen aufweisen;

R^e und R^f unabhängig ausgewählt sind aus H, Alkyl, Alkyloxyalkyl, Alkyloxyalkyloxyalkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, (C₃- bis C₇)-Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocycloalkyl, substituiertem Alkyl, substituiertem Alkyloxyalkyl, substituiertem Alkyloxyalkyloxyalkyl, substituiertem Aryl, substituiertem Arylalkyl, substituiertem Heteroaryl, substituiertem Heteroarylalkyl, substituiertem (C₃- bis C₇)-Cycloalkyl, substituiertem Cycloalkylalkyl, substituiertem Heterocycloalkyl, wobei die substituierten Gruppen einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Alkyl, Alkoxy, Aralkyl, Heteroarylalkyl, -NO₂, Alkyloxyalkyl, Alkyloxyalkyloxyalkyl, C₃- bis C₇-Cycloalkyl, Aryl, -CN, -Heteroaryl, Heterocycloalkyl, =O, -OH, Amino, substituiertem Amino, Nitro und Halogen aufweisen; oder R^e ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl und Aryl, und R^f durch -(CH₂)_n-R¹⁵ wiedergegeben wird, wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 8 ist und R¹⁵ ausgewählt ist aus -C(O)NH₂, -SO₂NH₂, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, gegebenenfalls substituiert durch Alkyl, Alkoxy, Aralkyl, Heteroarylalkyl, -NO₂, Alkyloxyalkyl, Alkyloxyalkyloxyalkyl, C₃- bis C₇-Cycloalkyl, Aryl, -CN, Heterocycloalkyl, =O, -OH, Amino, substituiertem Amino, Nitro und Halogen; oder R¹⁵



ist, wobei B OH oder NH₂ ist und A NH, O, NOH oder NCN ist, oder R¹⁵ NR¹⁶R¹⁷ ist, wobei R¹⁶ H oder Alkyl ist und R¹⁷ H, Alkyl, SO₂CH₃ oder C(O)NH₂ ist; oder R^e und R^f zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkylring bilden, der gegebenenfalls durch OH, NH₂, NHR¹⁶, NHR¹⁷, NR¹⁶R¹⁷ oder (CH₂)_nR¹⁸R¹⁹ substituiert ist, wobei R¹⁶ und R¹⁷ wie oben definiert sind, R¹⁸ H oder C₁- bis C₆-Alkyl ist und R¹⁹ ausgewählt ist aus H, C₁- bis C₆-Alkyl, substituiertem Alkyl, Arylalkyl, Acyl (z. B. Acetyl, Benzoyl, usw.), Carboxamido, Alkyloxycarbonyl (z. B. Methoxycarbonyl), Arylalkyloxycarbonyl (z. B. Benzyloxycarbonyl), Amidoderivaten, die von Aminosäuren (z. B. Glycin, Alanin, Serin, usw.) abgeleitet sind, Imidat (z. B. Phenoxyimidat), Cyanid, Imidamido (z. B. C(=NH)NH₂, (C=NSO₂NH₂)NH₂, usw.), Sulfonamido (z. B. SO₂NH₂, SO₂N(CH₃)₂), Sulfonyl (z. B. SO₂CH₃, SO₂C₆H₅, SO₂CH₂C₆H₅, usw.), Phosphinat (z. B. P(=O)(CH₃)₂), Heterocyclyl und Imidamido (z. B. (C=NC₆H₅)C₆H₅, (C=NH)C₆H₅, usw.), wobei n wie oben definiert ist; und R^h H oder =O ist; mit der weiteren Maßgabe, dass, wenn R^h H ist und R^b und R^d beide H sind, R^e H ist und R^f



oder

ist, wobei "Alkyl", "Alkyloxyalkyl", "Alkyloxyalkyloxyalkyl", "Cycloalkyl", "Heterocycloalkyl", "Aryl", "Halogen" und "Heteroaryl" nachfolgend definiert werden.

[0008] Die erfindungsgemäßen Verbindungen (i) inhibieren in potenter Weise in vitro Farnesylproteintransferase, jedoch nicht Geranylgeranylproteintransferase I, (ii) blockieren die phänotypische Veränderung, die durch eine Form von transformierender Ras induziert wird, die ein Farnesylakzeptor ist, jedoch nicht durch eine Form von transformierender Ras, die gentechnisch verändert wurde, so dass sie ein Geranylgeranylakzeptor

ist; (iii) blockieren intrazelluläre Verarbeitung von Ras, die ein Farnesylakzeptor ist, jedoch nicht von Ras, die gentechnisch verändert worden ist, so dass sie ein Geranylgeranylakzeptor ist, und (iv) blockieren abnormales Zellwachstum in Kultur, das durch transformierende Ras induziert worden ist.

[0009] Die Verbindungen dieser Erfindung inhibieren Farnesylproteintransferase und die Farnesylierung des Onkogenproteins Ras. Diese Erfindung liefert ferner ein Verfahren zum Inhibieren von Farnesylproteintransferase (z. B. Ras-Farnesylproteintransferase) bei Säugern, insbesondere Menschen, durch die Verabreichung einer wirksamen Menge der oben beschriebenen tricyclischen Verbindungen. Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen an Patienten zur Inhibierung der Farnesylproteintransferase ist zur Behandlung der nachfolgend beschriebenen Krebsarten brauchbar.

[0010] Diese Erfindung liefert auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (1.0) zur Herstellung eines Medikaments zum Inhibieren oder Behandeln des abnormalen Wachstums von Zellen einschließlich transformierter Zellen durch Verabreichen einer wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung. Abnormales Wachstum von Zellen bedeutet Zellwachstum, das von normalen Regulierungsmechanismen unabhängig ist (z. B. Verlust der Kontaktinhibition). Dies schließt das abnormale Wachstum von (1) Tumorzellen (Tumoren), die ein aktiviertes Ras-Onkogen exprimieren; (2) Tumorzellen, in denen das Ras-Protein als Ergebnis von onkogener Mutation in einem anderen Gen aktiviert ist; und (3) gutartige und bösartige Zellen anderer proliferierender Krankheiten ein, in denen fehlgeleitete Ras-Aktivierung stattfindet.

[0011] Diese Erfindung liefert auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (1.0) zur Herstellung eines Medikaments zum Inhibieren oder Behandeln von Tumorwachstum durch Verabreichen einer wirksamen Menge der hier beschriebenen tricyclischen Verbindungen an einen Säuger (z. B. einen Menschen), der dieser Behandlung bedarf. Diese Erfindung liefert insbesondere die Verwendung einer Verbindung der Formel (1.0) zur Herstellung eines Medikaments zum Inhibieren oder Behandeln des Wachstums von Tumoren, die ein aktiviertes Ras-Onkogen exprimieren, durch die Verabreichung einer wirksamen Menge der oben beschriebenen Verbindungen. Beispiele für Tumoren, die inhibiert oder behandelt werden können, schließen Lungenkrebs (z. B. Lungenadenocarcinom), Pankreaskrebse (z. B. Pankreascarcinom, wie beispielsweise exokrines Pankreascarcinom), Colonkrebse (z. B. Co-Ionrektalcarcinome, wie beispielsweise Colonadenocarcinom und Coladenom), myeloide Leukämien (beispielsweise akute myelogene Leukämie (AML)), Schilddrüsenfollikelkrebs, myelodysplastisches Syndrom (MDS), Blasenkarzinom, Epidermalcarcinom, Brustkrebs und Prostatakrebs ein, sind jedoch nicht darauf begrenzt.

[0012] Es wird angenommen, dass diese Erfindung auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (1.0) zur Herstellung eines Medikaments zum Inhibieren oder Behandeln proliferierender Erkrankungen, sowohl gutartiger als auch bösartiger, liefert, bei denen Ras-Proteine irrtümlich als Ergebnis von onkogener Mutation in anderen Genen aktiviert werden – d. h. das Ras-Gen selbst ist nicht durch Mutation zu einer onkogenen Form aktiviert – wobei die Inhibierung oder Behandlung durch die Verabreichung einer wirksamen Menge der hier beschriebenen tricyclischen Verbindungen an einen Säuger (z. B. einen Menschen) bewirkt wird, der dieser Behandlung bedarf. Die gutartige proliferierende Erkrankung Neurofibromatose oder Tumoren, bei denen Ras infolge von Mutation oder Überexprimierung von Tyrosinkinaseonkogenen (z. B. neu, src, abl, lck und fyn) aktiviert worden ist, kann durch die hier beschriebenen tricyclischen Verbindungen inhibiert oder behandelt werden.

[0013] Die erfindungsgemäß brauchbaren tricyclischen Verbindungen inhibieren oder behandeln das abnormale Wachstum von Zellen. Ohne sich auf eine Theorie festlegen zu wollen, wird angenommen, dass diese Verbindungen durch die Inhibierung der G-Proteinfunktion wirken können, wie ras p21, indem die G-Protein-Isoprenylierung blockiert wird, wodurch sie brauchbar zur Behandlung proliferierender Erkrankungen werden, wie von Tumorwachstum und Krebs. Ohne sich auf eine Theorie festlegen zu wollen, wird angenommen, dass diese Verbindungen Ras-Farnesylproteintransferase inhibieren und somit antiproliferative Wirkung gegen Ras-transformierte Zellen zeigen.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0014] Die folgenden Begriffe werden hier wie nachfolgend definiert verwendet, wenn nicht anders angegeben:

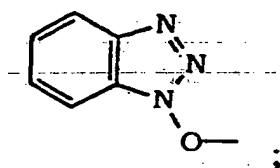
MH⁺ steht für das Molekülion plus Wasserstoff des Moleküls in dem Massenspektrum;

Bu steht für Butyl;

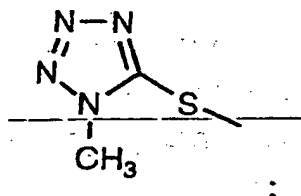
Boc steht für eine tert.-Butoxycarbonylgruppe;

Et steht für Ethyl;

Me steht für Methyl;
Ph steht für Phenyl;
Benzotriazol-1-yloxy steht für



1-Methyltetrazol-5-ylthio steht für



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 Kohlenstoffatome;

Alkyloxyalkyl steht für Alkyl, das an ein Sauerstoffatom gebunden ist, welches wiederum an Alkyl gebunden ist.

[0015] Alkyloxyalkyloxyalkyl steht für Alkyl, das an Sauerstoff gebunden ist, das wiederum an Alkyl gebunden ist, das wiederum an Sauerstoff gebunden ist, das wiederum an Alkyl gebunden ist (z. B. $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

[0016] Alkandiyl steht für eine zweiwertige geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die beiden verfügbaren Bindungen von demselben oder verschiedenen Kohlenstoffatomen sind, z. B. Methylen, Ethylen, Ethylenid, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_3$, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, usw.

[0017] Cycloalkyl steht für gesättigte carbocyclische Ringe, die verzweigt oder unverzweigt sind, mit 3 bis 20 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 3 bis 7 Kohlenstoffatomen.

[0018] 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- oder $-\text{NR}^{10}$ - unterbrochen ist, wobei R^{10} H, Alkyl, Aryl oder Arylalkyl ist (geeignete Heterocycloalkylgruppen schließen 2- oder 3-Tetrahydrofuranyl, 2- oder 3-Tetrahydrothienyl, 2-, 3- oder 4-Piperidiny, 2- oder 3-Pyrrolidiny, 1-, 2- oder 3-Piperiziny, 2- oder 4-Dioxany, usw. ein).

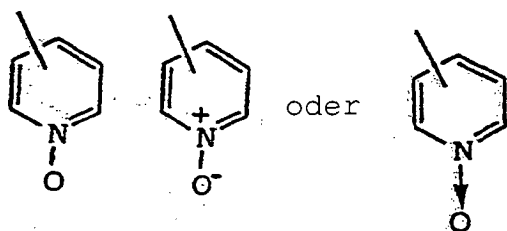
[0019] Alkenyl steht für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten mit mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, die 2 bis 12 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome und am meisten bevorzugt 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten;

Alkiny, steht für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten mit mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung, die 2 bis 12 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten.

[0020] Aryl (einschließlich des Arylanteils von Aryloxy und Aralkyl) steht für eine carbocyclische Gruppe, die 6 bis 15 Kohlenstoffatome enthält und mindestens einen aromatischen Ring aufweist (z. B. ist Aryl ein Phenylring), wobei alle verfügbaren substituierbaren Kohlenstoffatome der carbocyclischen Gruppe als mögliche Bindungspunkte vorgesehen sind, wobei die carbocyclische Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren (z. B. 1 bis 3) von Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Phenoxy, CF_3 , Amino, Alkylamino, Dialkylamino, $-\text{COOR}^{10}$ oder $-\text{NO}_2$ substituiert ist, und

Halogen für Fluor, Chlor, Brom und Iod steht, und

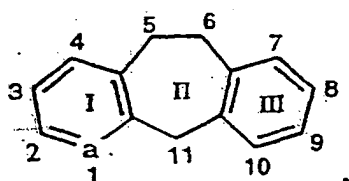
Heteroaryl für cyclische Gruppen steht, die gegebenenfalls substituiert sind, mit mindestens einem Heteroatom ausgewählt aus O, S oder N, wobei das Heteroatom eine carbocyclische Ringstruktur unterbricht und eine ausreichende Zahl delocalisierter π -Elektronen aufweist, um aromatischen Charakter zu liefern, wobei die aromatischen heterocyclischen Gruppen vorzugsweise 2 bis 14 Kohlenstoffatome enthalten, z. B. Triazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Pyridyl-N-oxid (gegebenenfalls mit R^3 und R^4 substituiert), wobei Pyridyl-N-oxid durch



wiedergegeben werden kann.

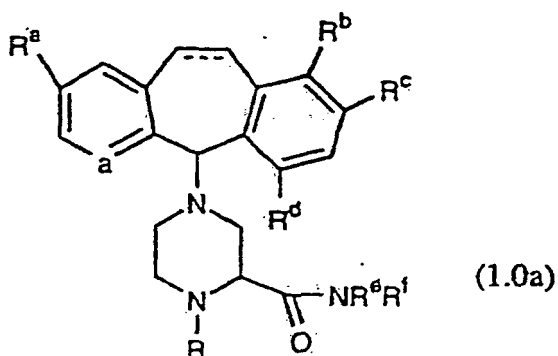
[0021] Die folgenden Lösungsmittel und Reagenzien können hier durch die angegebenen Abkürzungen bezeichnet werden: Tetrahydrofuran (THF); CDI (Carbonyldiimidazol); Ethanol (EtOH); Methanol (MeOH); Essigsäure (HOAc oder AcOH); Ethylacetat (EtOAc); N,N-Dimethylformamid (DMF); Trifluoressigsäure (TFA); Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA); 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT); m-Chlorperbenzoesäure (MCPBA); Triethylamin (Et_3N); Diethylether (Et_2O); Ethylchlorformiat (ClCO_2Et) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DEC); Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) und 4-Methylmorpholin (NMM).

[0022] Die Positionen in dem tricyclischen Ringsystem sind:



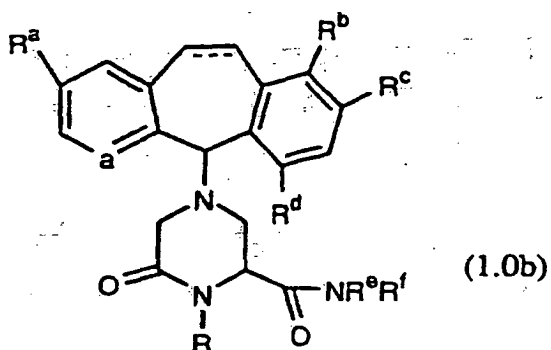
[0023] Bevorzugte Halogenatome für R^a , R^b , R^c und R^d in Formel 1.0 sind ausgewählt aus Br, Cl oder I, wobei Br und Cl bevorzugt sind.

[0024] Verbindungen der Formel 1.0 schließen Verbindungen der Formel



ein.

[0025] Verbindungen der Formel 1.0 schließen Verbindungen der Formel



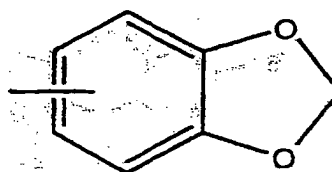
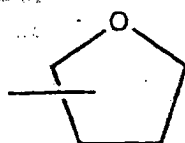
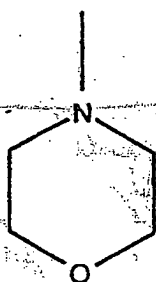
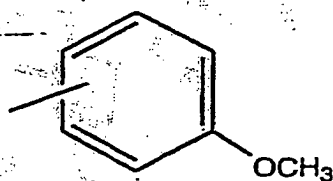
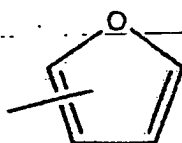
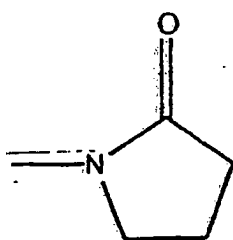
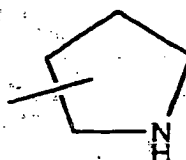
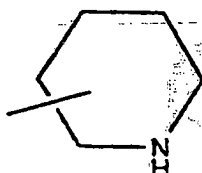
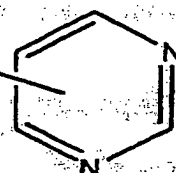
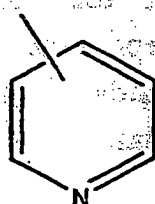
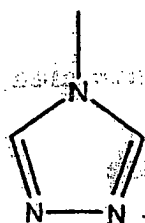
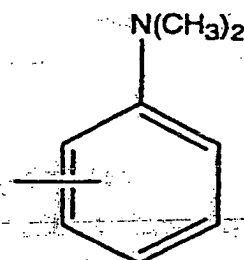
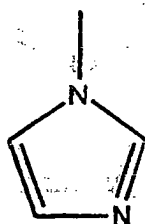
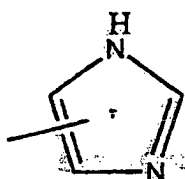
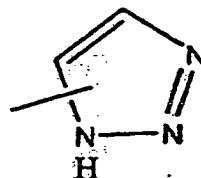
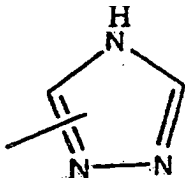
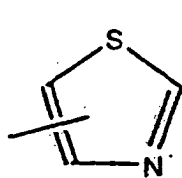
ein.

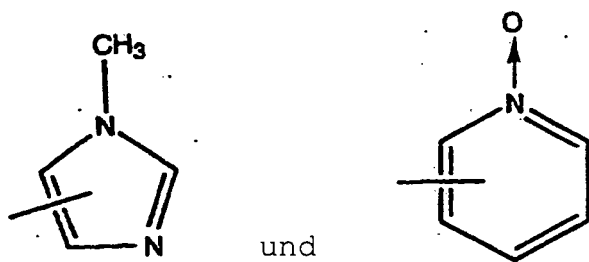
[0026] Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen sind R^a , R^b , R^c und R^d vorzugsweise ausgewählt aus Ha-

logen, vorzugsweise Br oder Cl, und insbesondere ist R^a Br und R^c ist Cl. Vorzugsweise ist nur einer von R^a , R^b , R^c und R^d H.

[0027] In Formel (1.0a) ist vorzugsweise R^a Br, R^c ist Cl und R^b oder R^d ist Halogen. Insbesondere ist in Formel (1.0a) R^a Br, R^c Cl und R^b oder R^d ist Br.

[0028] Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen ist vorzugsweise einer von R^e oder R^f H und der andere ist $-(CH_2)_n R^{15}$, wobei R^{15} ausgewählt ist aus Alkyloxyalkyl, NHBoc,

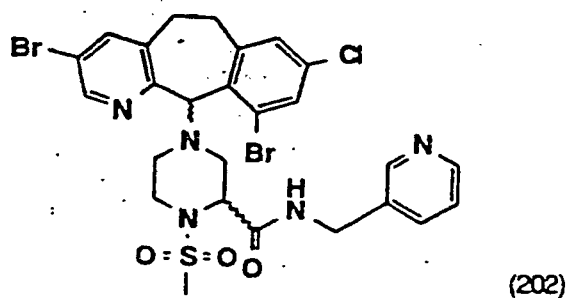
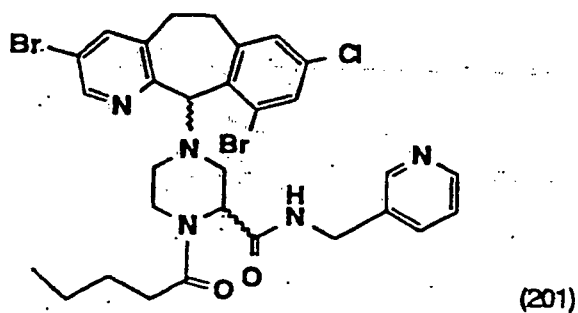
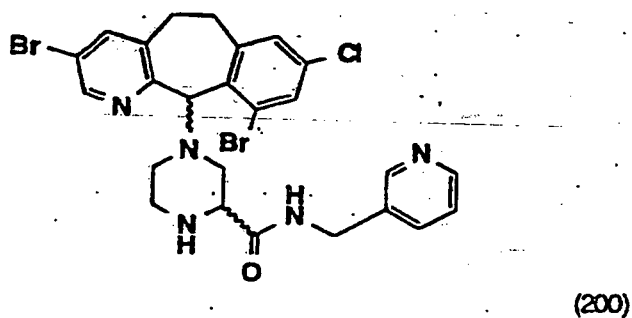


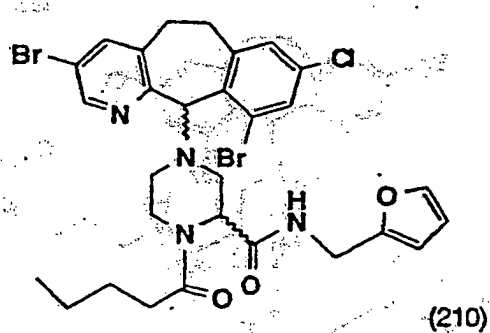
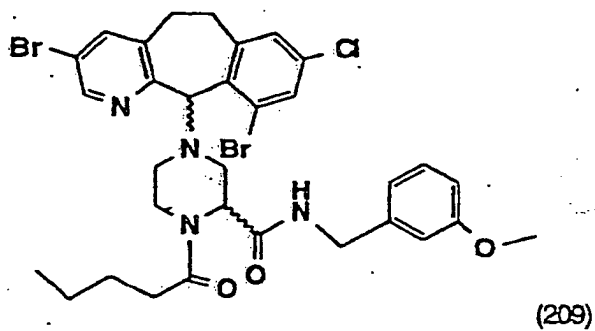
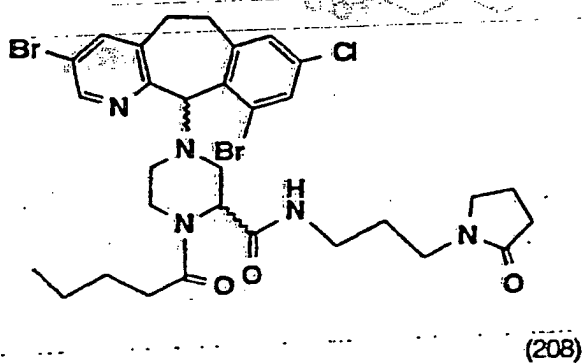
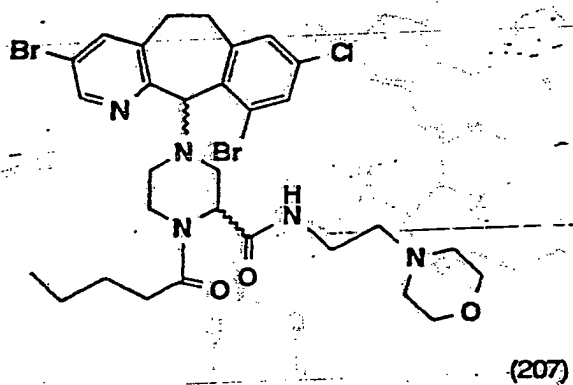
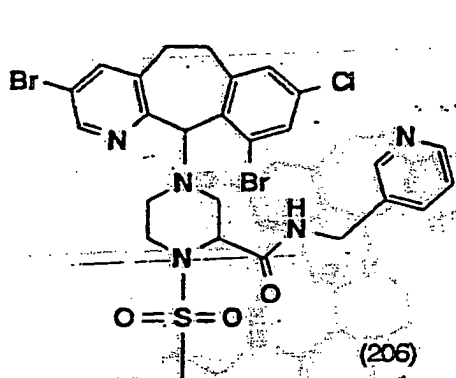
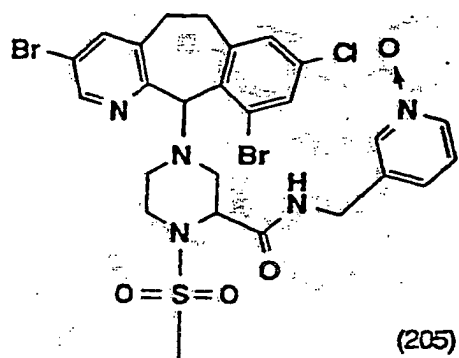
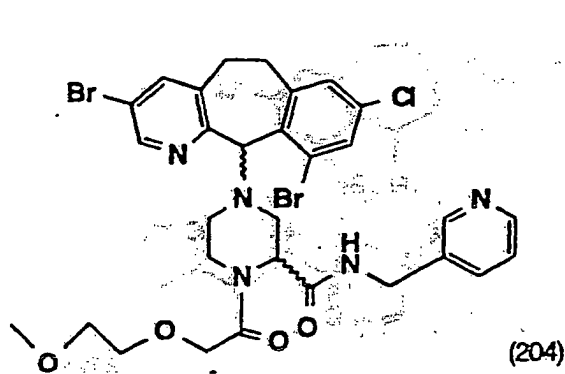


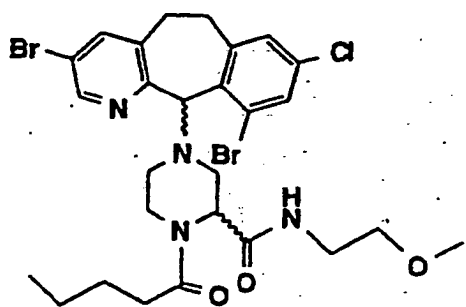
[0029] Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen fehlt vorzugsweise die optionale Doppelbindung zwischen Positionen 5 und 6 (d. h. C5-C6) in dem tricyclischen System.

[0030] Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen steht Substituent a in Ring I auch vorzugsweise für N.

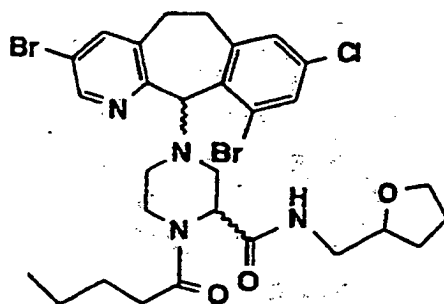
[0031] Somit schließen erfindungsgemäße Verbindungen Verbindungen der Formeln ein:



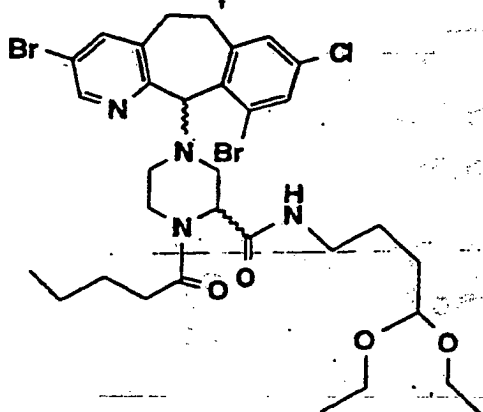




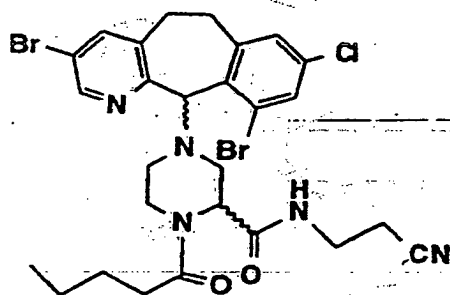
(211)



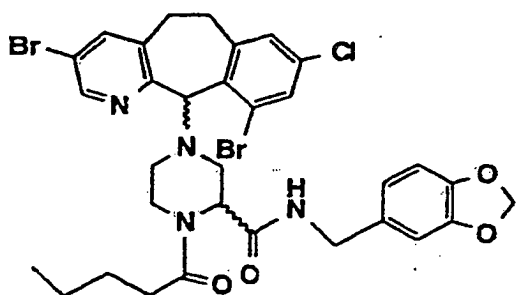
(212)



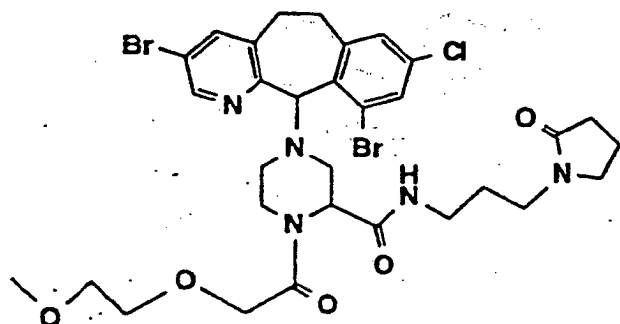
(213)



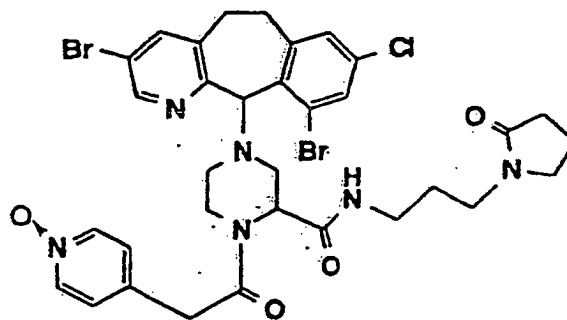
(214)



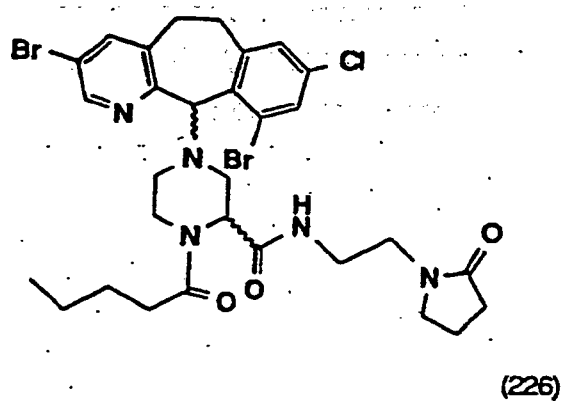
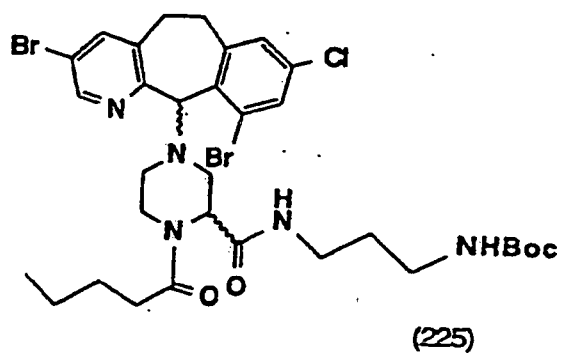
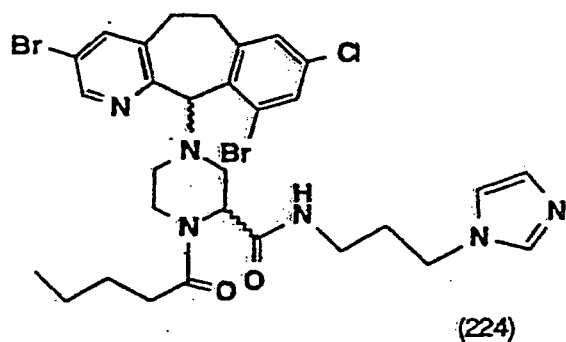
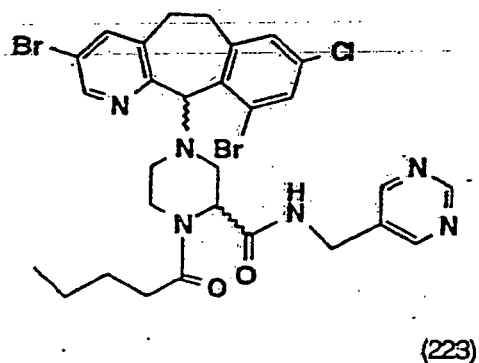
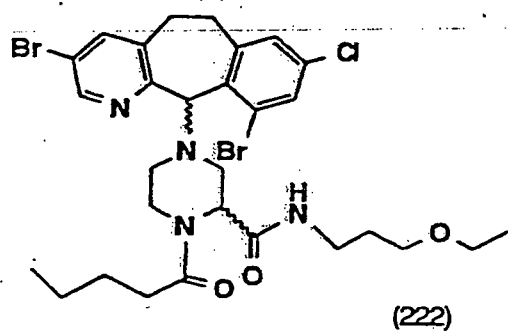
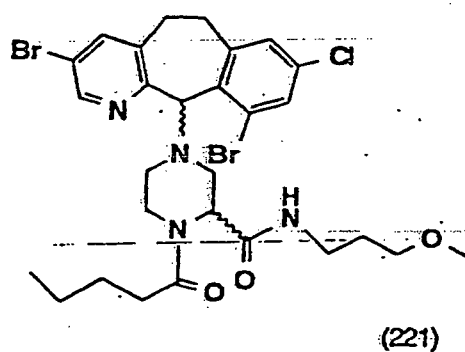
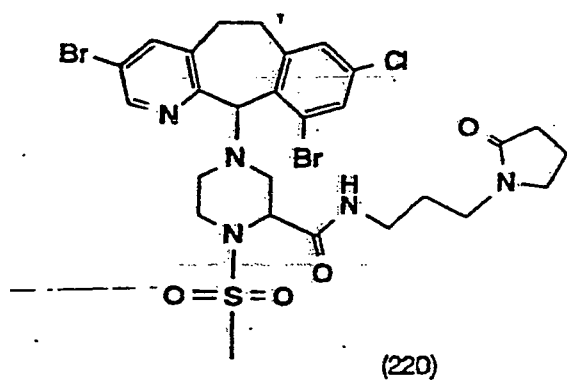
(215)



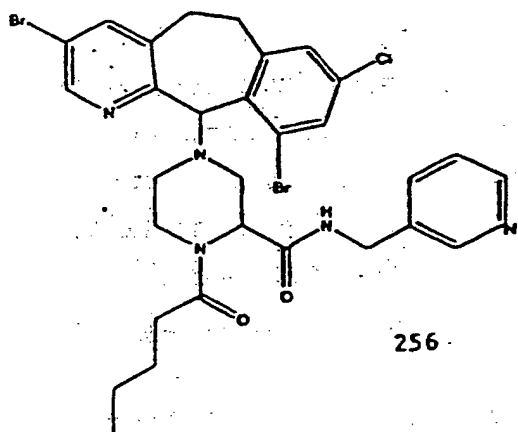
(217)



(219)



[0032] Die folgenden Verbindungen, die gemäß den in WO 96/31478 und/oder WO 95/15016 offenbarten Verfahren hergestellt werden, liegen auch innerhalb des Schutzzumfangs der vorliegenden Erfindung:



[0033] In die Ringsysteme gezeichnete Linien zeigen, dass die angegebene Bindung an jedes beliebige der substituierbaren Ringkohlenstoffatome gebunden sein kann.

[0034] Bestimmte erfindungsgemäße Verbindungen können in unterschiedlichen isomeren Formen (z. B. Enantiomere und Diastereoisomere) vorliegen. Die Erfindung schließt alle diese Isomere sowohl in reiner Form als auch gemischt einschließlich racemischer Mischungen ein. Enolformen sind auch eingeschlossen.

[0035] Bestimmte tricyclische Verbindungen sind von saurer Beschaffenheit, z. B. jene Verbindungen, die eine Carboxyl- oder phenolische Hydroxylgruppe besitzen. Diese Verbindungen können pharmazeutisch annehmbare Salze bilden. Beispiele für diese Salze können Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Gold- und Silbersalze einschließen. Ebenfalls eingeschlossen sind Salze, die mit pharmazeutisch annehmbaren Aminen gebildet sind, wie mit Ammoniak, Alkylaminen, Hydroxyalkylaminen, N-Methylglucamin und dergleichen.

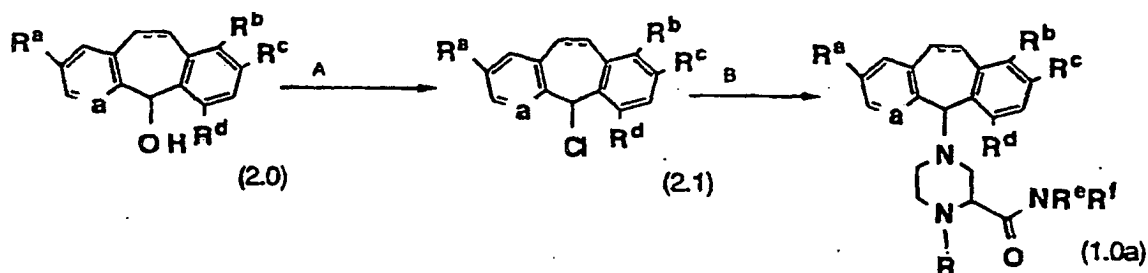
[0036] Bestimmte basische tricyclische Verbindungen bilden auch pharmazeutisch annehmbare Salze, z. B. Säureadditionssalze. Die Pyrido-Stickstoffatome können beispielsweise Salze mit starker Säure bilden, während Verbindungen mit basischen Substituenten wie Aminogruppen auch Salze mit schwächeren Säuren bilden. Beispiele für geeignete Säuren für die Salzbildung sind Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Essig-, Zitronen-, Oxal-, Malon-, Salicyl-, Äpfel-, Fumar-, Bernstein-, Ascorbin-, Malein-, Methansulfon- und andere Mineral- und Carbonsäure, die Fachleuten wohl bekannt sind. Die Salze werden hergestellt, indem die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure kon-taktiert wird, um in konventioneller Weise ein Salz herzustellen. Die freien Basenformen können regeneriert werden, indem das Salz mit einer geeigneten verdünnten wässrigen Basenlösung wie verdünnter wässriger NaOH, Kaliumcarbonat, Ammoniak und Natriumbicarbonat behandelt wird. Die freien Basenformen unterscheiden sich von ihren entsprechenden Salzformen etwas in bestimmten physikalischen Eigenschaften, wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln, aber die Säure- und Basensalze sind in anderer Hinsicht für erfindungsgemäße Zwecke äquivalent zu ihren jeweiligen freien Basenformen.

[0037] Alle dieser Säure- und Basensalze sollen innerhalb des erfindungsgemäßen Bereichs pharmazeutisch annehmbare Salze sein, und alle Säure- und Basensalze werden für erfindungsgemäße Zwecke als zu den freien Formen der entsprechenden Verbindungen äquivalent angesehen.

[0038] Erfindungsgemäße Verbindungen können gemäß den in WO 96/30363, veröffentlicht am 3. Oktober 1996, WO 96/31978, veröffentlicht am 10. Oktober 1996, WO 95/10516, veröffentlicht am 20. April 1995, der gleichzeitig anhängigen Anmeldung mit dem Aktenzeichen 08/410 187, eingereicht am 24. März 1995, der gleichzeitig anhängigen Anmeldung mit dem Aktenzeichen 08/577 951, eingereicht am 22. Dezember 1995, und der gleichzeitig anhängigen Anmeldung mit dem Aktenzeichen 08/615 760, eingereicht am 13. März 1996, hergestellt werden, auf deren Offenbarungen hier jeweils Bezug genommen wird, und gemäß den nachfolgend beschriebenen Verfahren.

[0039] Verbindungen der Formel 1.0a können aus einer tricyclischen Hydroxyverbindung (2.0) wie in Reaktionsschema 1 gezeigt hergestellt werden.

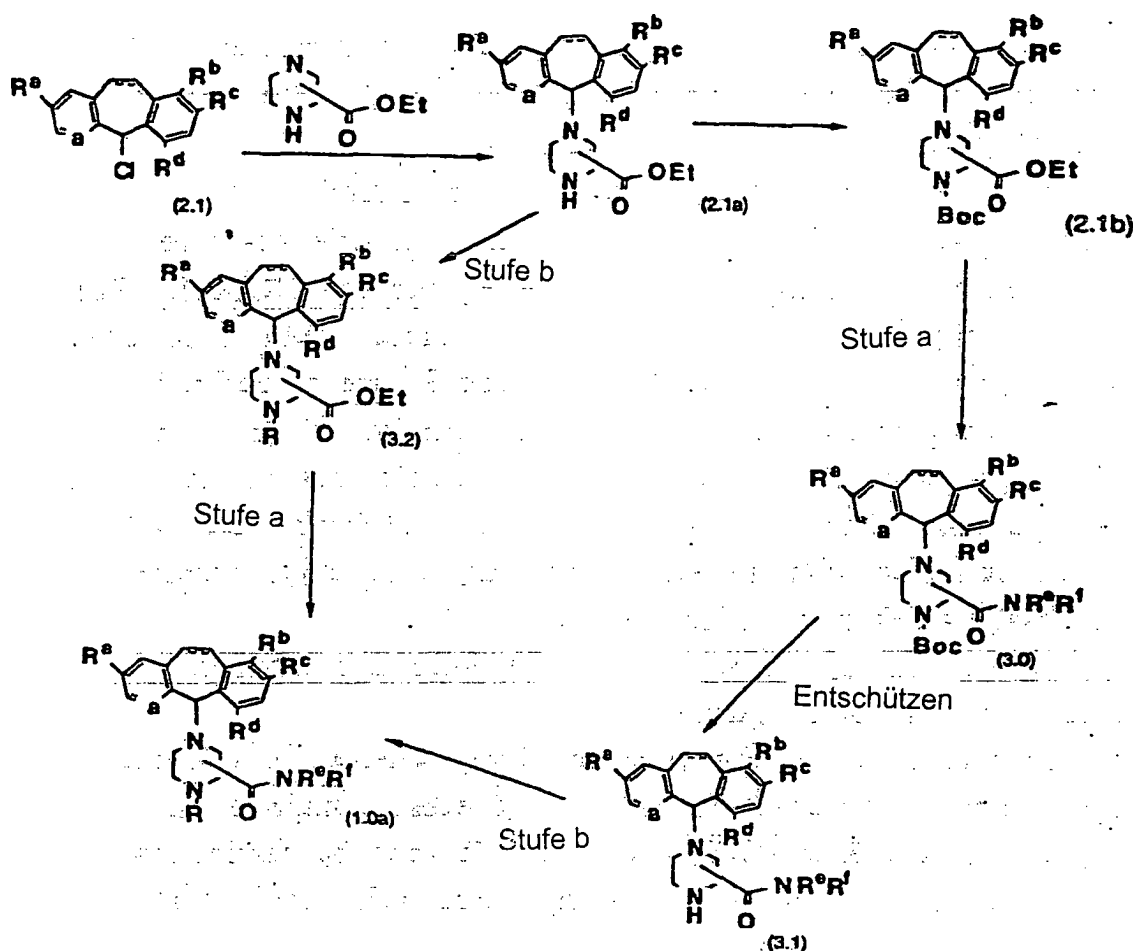
REAKTIONSSCHEMA 1



[0040] Verbindung (2.0), die wie in WO 95/10516, veröffentlicht am 20. April 1995, und US-A-5 151 423 beschrieben hergestellt werden kann, kann mit einem Chlorierungsmittel, z. B. Thionylchlorid, wie dort beschrieben chloriert werden, um Verbindung (2.1) zu bilden. Verbindung (2.1) kann dann mit einem geeignet substituierten Piperazin umgesetzt werden, um Verbindung (1.0a) zu bilden. Die Reaktion mit dem Piperazin wird in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. DMF oder THF, in Gegenwart einer Base, z. B. Triethylamin, bei einer Temperatur von 0 bis 80°C für 1 bis 24 Stunden durchgeführt, danach wird sie zu Wasser gegeben, mit einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Ethylacetat, extrahiert und an Silikagel chromatographiert.

[0041] Alternativ können Verbindungen der Formel (1.0a) im Allgemeinen wie in Reaktionsschema 2 gezeigt hergestellt werden.

REAKTIONSSCHEMA 2



[0042] Verbindung (2.1) wird mit Ethylpiperazin-3-carboxylat umgesetzt, um Verbindung (2.1a) zu bilden. Die Reaktion mit dem Piperazin wird in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. DMF oder THF, in Gegenwart einer Base, z. B. Triethylamin, bei einer Temperatur von 0 bis 80°C für 1 bis 24 Stunden durchgeführt, danach zu Wasser gegeben, mit einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Ethylacetat, extrahiert und an Silikagel chromatographiert. Verbindung (2.1a) kann danach mit einer geeigneten Schutzgruppe, wie der Boc-Gruppe, unter

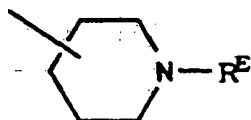
Verwendung von Ditert.-butyldicarbonat umgesetzt werden, um Verbindung (2.1b) zu bilden. Verbindung (2.1b) wird der nachfolgend erörterten Stufe a (Ersatz von OEt durch $\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$) unterzogen, um Verbindung (3.0) zu bilden. Verbindung (3.0) kann danach einer Standard-Entschützungsreaktion unterzogen werden, um die Boc-Gruppe zu entfernen, wodurch Verbindung (3.1) gebildet wird. Verbindung (3.1) kann dann gegebenenfalls Reaktionsstufe (b) (Substitution des Stickstoffs des Piperazins mit R) unterworfen werden, falls R von H verschieden sein soll. Stufen (a) und (b) können in beliebiger Abfolge durchgeführt werden. Wenn Verbindung (2.1a) zuerst Reaktionsstufe b unterzogen wird (d. h. Verbindung (3.2) bildet), ist die Verwendung einer Schutzgruppe im Allgemeinen nicht erforderlich.

[0043] Stufe (a) wird durchgeführt, indem Verbindung (2.1b) oder Verbindung (3.2) mit LiOH in Wasser mit einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, wie Methanol, um die $-\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ Gruppe in $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ umzuwandeln. Dieses Carbonsäure-Intermediat kann dann mit einer geeigneten $\text{NHR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ Aminverbindung (wobei R^{e} und R^{f} wie oben definiert sind) in Gegenwart von HOBT und N-Methylmorpholin und einem Kopplungsmittel wie DEC oder DCC in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. DMF, bei einer Temperatur von 0 bis 80°C für 1 bis 24 Stunden umgesetzt werden, danach zu Wasser gegeben werden, mit einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Ethylacetat, extrahiert und an Silikagel chromatographiert werden.

[0044] Stufe (b) kann in der folgenden Weise in Abhängigkeit von dem R-Substituenten durchgeführt werden: Bei Verbindungen der Formel (1.0a), wobei R und das Stickstoffatom, an das er gebunden ist, zusammen ein Amid umfassen, z. B. wobei R $-\text{C}(\text{O})$ -Alkyl ist, kann Stufe (b) durchgeführt werden, indem das Amin (2.1a oder 3.1) mit einer Carbonsäure der Formel $\text{R}^{\text{A}}-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, wobei $\text{R}^{\text{A}}-\text{C}(\text{O})-$ R ist, in Gegenwart eines Kopplungsmittels wie DEC, CDI oder DCC umgesetzt wird. Die Reaktion wird in der Regel in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie DMF, THF oder CH_2Cl_2 bei einer Temperatur von -10° bis 100°C , vorzugsweise 0° bis 50°C und am meisten bevorzugt bei etwa Raumtemperatur durchgeführt. Wenn das Kopplungsmittel DCC oder DEC ist, wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart von HOBT und N-Methylmorpholin durchgeführt.

[0045] Das Amin (2.1a oder 3.1) kann alternativ mit einer Verbindung der Formel R-L umgesetzt werden, wobei R wie oben definiert ist und L eine Abgangsgruppe wie Cl, Br, I, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\text{B}}$, wobei R^{B} C_1 - bis C_6 -Alkyl oder Phenyl ist, oder eine Sulfonatgruppe mit der Formel $-\text{OSO}_2-\text{R}^{\text{C}}$ ist, wobei R^{C} ausgewählt ist aus C_1 - bis C_6 -Alkyl, Phenyl, CF_3 , Toly und p-Bromphenyl, um eine Verbindung der Formel (1.0a) zu bilden. Die Reaktion wird in Gegenwart einer Base, vorzugsweise einer tertiären Aminbase durchgeführt, wie Et_3N , DMAP, Pyridin oder Hünig-Base.

[0046] Bei Verbindungen der Formel 1.0a, wobei R $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^{\text{D}}$ ist, wobei R^{D} ein Piperidin mit der Formel

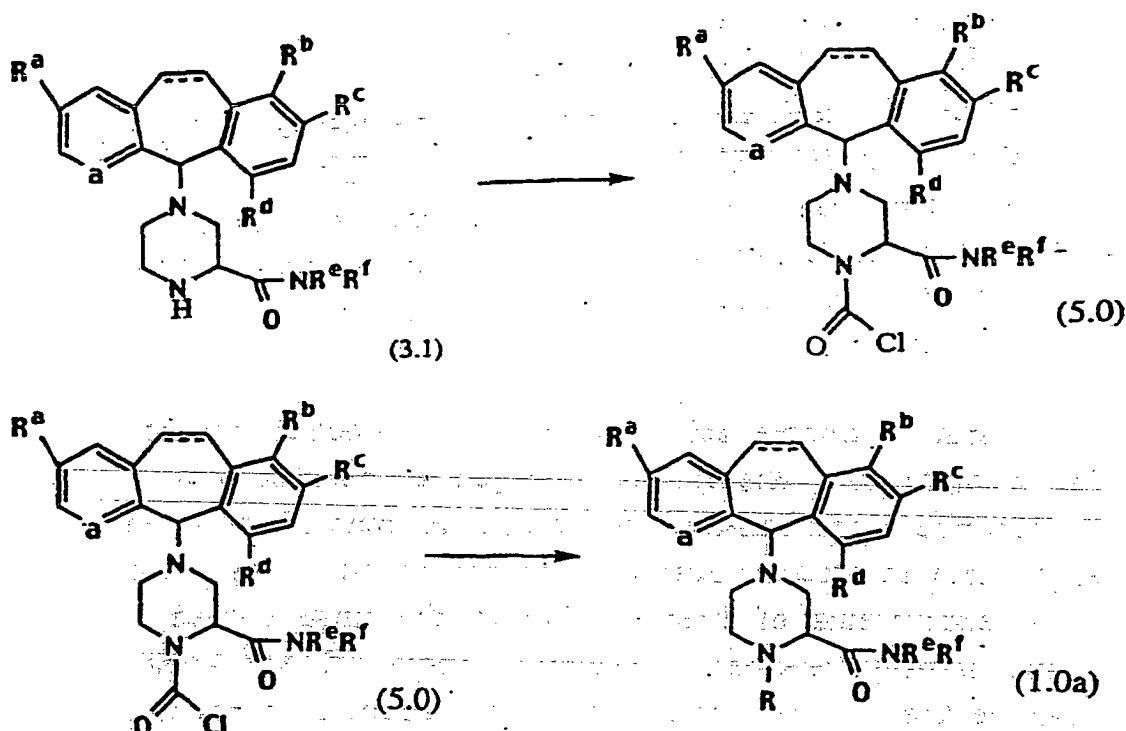


ist und R^{E} für $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ steht (d. h. ein Carboxamid), kann Stufe (b) durch Umsetzung des Amins (2.1a oder 3.1) mit einem geschützten Piperidin, d. h. $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ -Piperidin-N-Boc, in Gegenwart eines Kopplungsmittels wie DEC, CDI oder DCC durchgeführt werden. Die Reaktion wird in der Regel in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie DMF, THF oder CH_2Cl_2 bei einer Temperatur von -10° bis 100°C , vorzugsweise 0° bis 50°C und am meisten bevorzugt etwa Raumtemperatur durchgeführt. Wenn das Kopplungsmittel DCC oder DEC ist, wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart von HOBT und N-Methylmorpholin durchgeführt. Die oben beschriebene Boc-Piperidinverbindung wird dann mit einer geeigneten Säure wie Trifluoressigsäure, entschützt, um ein Piperidin zu liefern, bei dem der Stickstoff unsubstituiert ist. Das oben beschriebene unsubstituierte Piperidin wird mit einem Harnstoffüberschuss in Wasser umgesetzt. Diese Reaktion kann mit etwa 4 bis etwa 10 Äquivalenten Harnstoff relativ zu dem unsubstituierten Piperidinausgangsreaktanten durchgeführt werden. Im Allgemeinen können etwa 10 Äquivalente Harnstoff verwendet werden. Die Reaktion wird etwa 3 bis etwa 68 Stunden durchgeführt. Die Reaktion kann im Allgemeinen etwa 60 bis 70 Stunden durchgeführt werden. Die Reaktion läuft üblicherweise bei der Rückflusstemperatur der Reaktionsmischung. Diese kann im Bereich von etwa 98 bis etwa 100°C liegen. Die Menge des unsubstituierten Piperidin-Ausgangsreaktanten relativ zu Wasser kann typischerweise von etwa $0,025$ g/ml bis etwa $0,6$ g/ml variieren und kann im Allgemeinen etwa $0,1$ g/ml betragen.

[0047] Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1.0a), wobei R $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{\text{G}}$ ist, wobei R^{G} eine Alkyl-, Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylgruppe ist, wird Stufe (b) durchgeführt, indem eine Verbindung der Formel (2.1a oder 3.1) mit einem Isocyanat der Formel $\text{R}^{\text{G}}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ in einem geeigneten Lösungsmittel wie DMF, THF oder CH_2Cl_2 unter Verwendung von im Stand der Technik wohl bekannten Verfahren umgesetzt wird.

[0048] Alternativ wird das Amin (2.1a oder 3.1) mit Phosgen unter Bildung eines Chlorformiat-Intermediats der Formel (5.0) umgesetzt, wie in Reaktionsschema 4 gezeigt ist. Das Chlorformiat (5.0) wird im Allgemeinen nicht isoliert und wird mit einem Amin der Formel R^G-NH_2 umgesetzt, wobei R^G wie oben definiert ist, um eine Verbindung der Formel (1.0a) zu bilden, wobei $R-C(O)-NH-R^G$ ist.

REAKTIONSSCHEMA 4

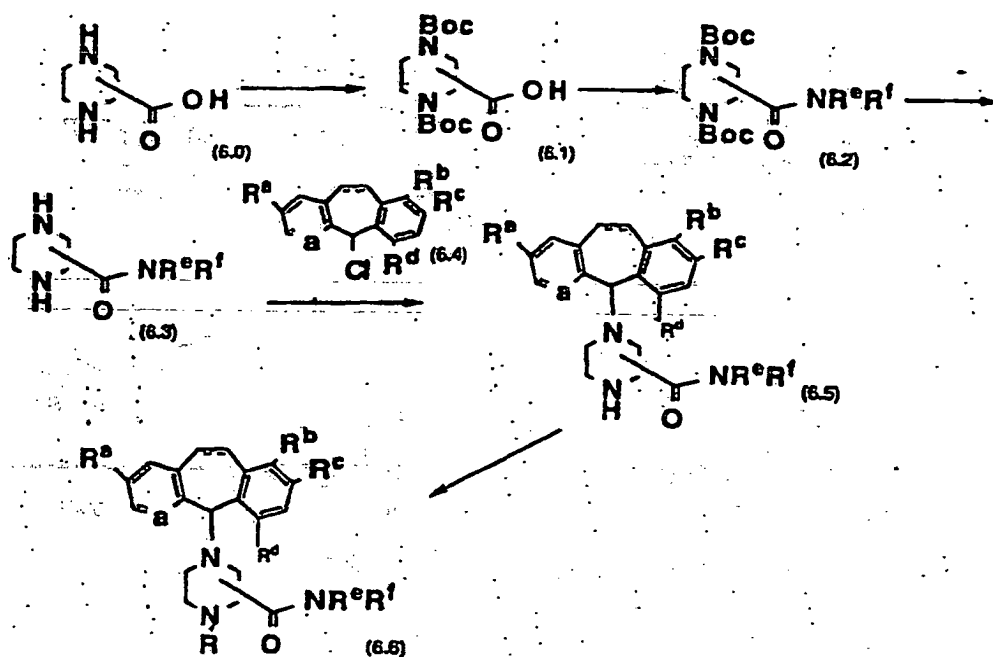


[0049] Wenn $R-S(O)_2R^1$ ist, kann Stufe b durchgeführt werden, indem Verbindung (3.1) in einem geeigneten Lösungsmittel wie DMF oder THF gelöst wird. Eine Base wie Triethylamin wird zugefügt, und das geeignete Alkylsulfonylchlorid ($R^1-S(O)_2Cl$), hergestellt nach im Stand der Technik bekannten Verfahren, wird bei $0^\circ C$ bis Umgebungstemperatur unter Rühren zu der Reaktionsmischung gegeben. Nach 1 bis 24 Stunden wird die Reaktionsmischung zu Wasser gegeben, und das Produkt wird mit einem geeigneten Lösungsmittel wie Ethylacetat extrahiert. Das rohe Reaktionsprodukt kann danach an einer Silikagelsäule chromatographiert werden.

[0050] Wenn $R-S(O)_2NR^1R^2$ ist, kann Stufe b durchgeführt werden, indem Verbindung 3.1 in einem geeigneten Lösungsmittel wie DMF oder THF gelöst wird. Eine Base wie Triethylamin wird zugefügt, und das geeignete, nach im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellte Alkylaminosulfonylchlorid ($R^1R^2N-S(O)_2Cl$) wird bei $0^\circ C$ bis Umgebungstemperatur unter Rühren zu der Reaktionsmischung gegeben. Nach 1 bis 24 Stunden wird die Reaktionsmischung zu Wasser gegeben, und das Produkt wird mit einem geeigneten Lösungsmittel wie Ethylacetat extrahiert. Das rohe Reaktionsprodukt kann danach an einer Silikagelsäule chromatographiert werden.

[0051] Alternativ können Verbindungen der Formel (1.0a) im Allgemeinen wie in Reaktionsschema 5 gezeigt hergestellt werden.

REAKTIONSSCHEMA 5

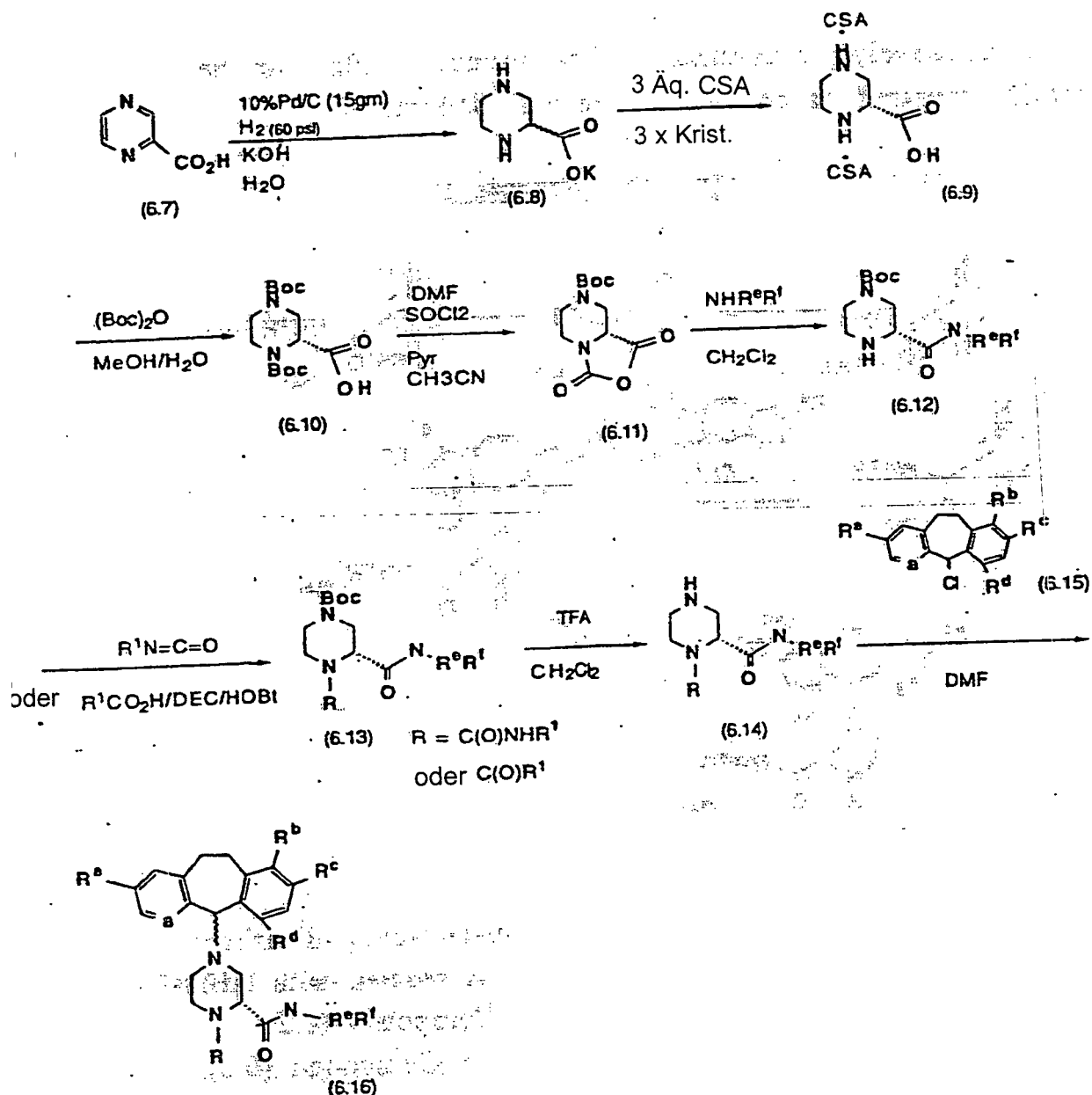


[0052] Verbindung (6.0) wird mit Di-tert.-butyldicarbonat umgesetzt, um Verbindung (6.1) zu bilden. Verbindung (6.1) wird mit NHR^eR^f in Gegenwart von DEC und HOBT umgesetzt, um Verbindung (6.2) zu bilden. Verbindung (6.2) wird mit TFA behandelt, um Verbindung (6.3) zu bilden. Verbindung (6.3) wird mit der tricyclischen Verbindung (6.4) umgesetzt, um Verbindung (6.5) zu bilden. Verbindung (6.5) wird der/den oben für Stufe (b) beschriebenen Behandlung(en) unterzogen, um Verbindung (6.6) zu erhalten.

[0053] Die folgenden Beispiele illustrieren Verfahren, nach denen Verbindungen der Formel (1.0) hergestellt werden können. Mit einem Sternchen (*) gekennzeichnete Beispiele liegen nicht im Bereich der Erfindung und werden zur Veranschaulichung analoger Verfahren gegeben, nach denen erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden können.

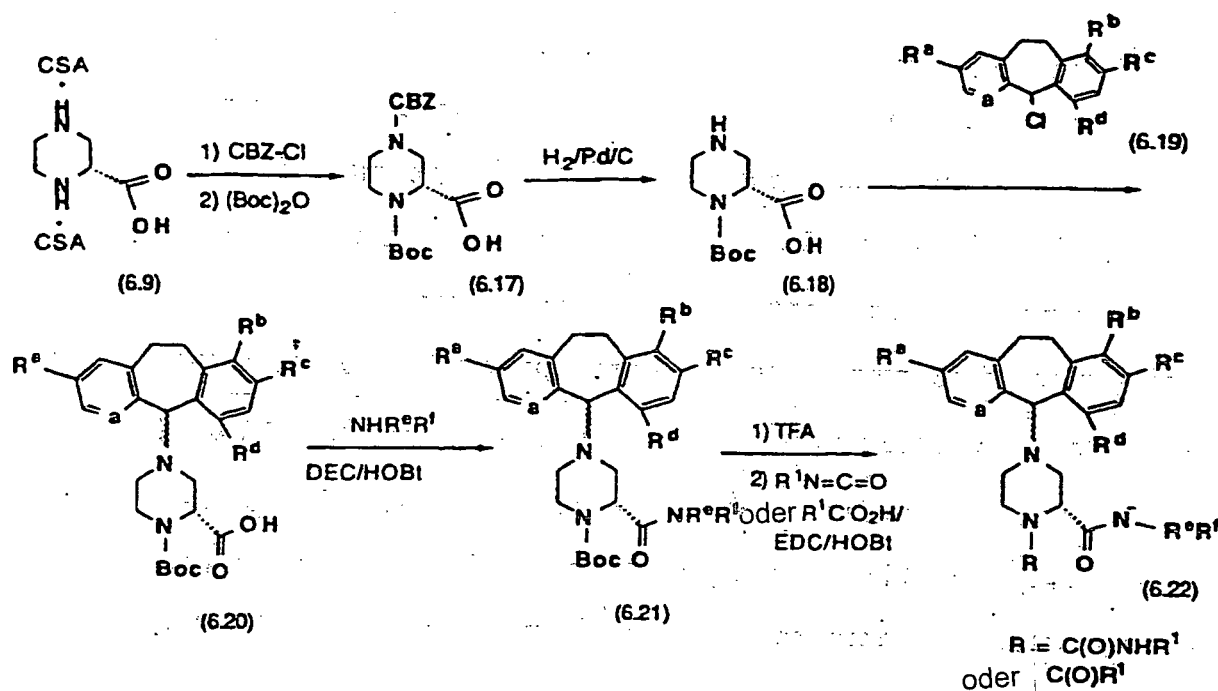
[0054] Verbindungen der Formel (1.0a) in der R-enantiomeren Form können wie nachfolgend in Reaktionsschemata 6 und 7 gezeigt hergestellt werden.

REAKTIONSSCHEMA 6



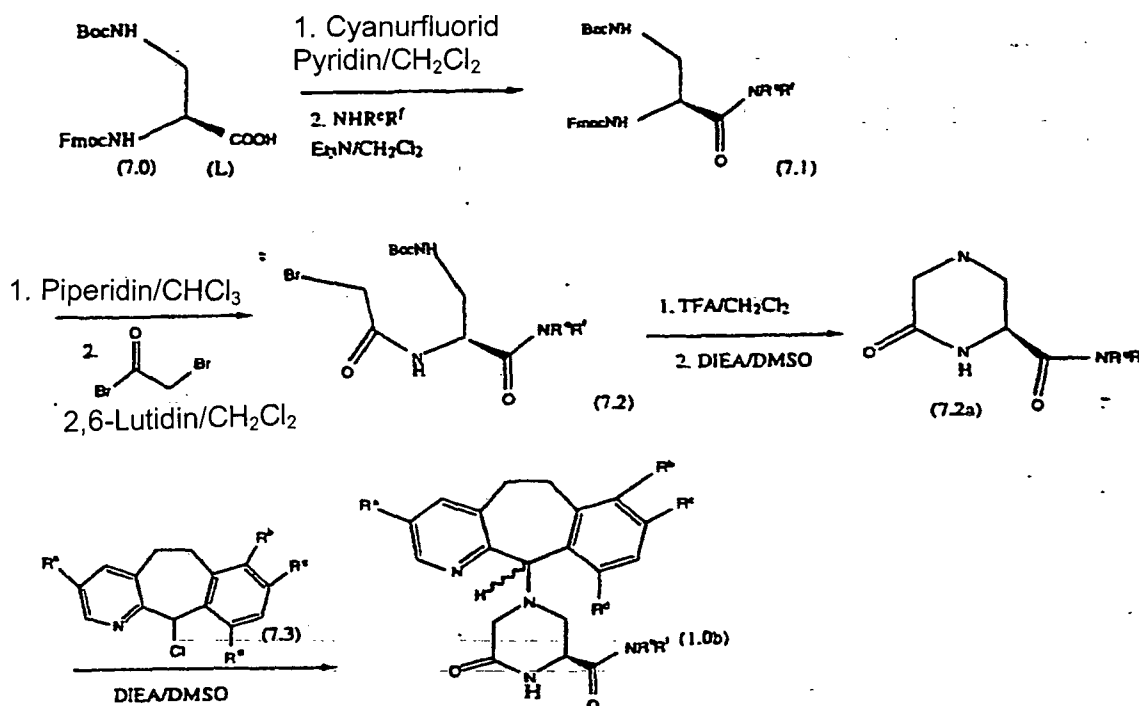
[0055] Verbindung (6.7) wird unter Druck, z. B. bei einem Druck von 30 bis 100 psi, vorzugsweise 50 psi, in Gegenwart eines Pd/C-Katalysators, z. B. 10% Pd/C, hydriert. Die Hydrierung wird bei Temperaturen von 20°C bis 30°C in Ethanol durchgeführt. Das hydrierte Produkt wird nachfolgend mit KOH in Wasser bei Umgebungstemperatur umgesetzt, um Verbindung (6.8) zu ergeben. Verbindung (6.8) wird mit 3 Äquivalenten R(-)-Kampfersulfonsäure ("CSA") bei Umgebungstemperatur umgesetzt und mehrmals aus Wasser umkristallisiert, um ein Dikampfersulfonsalz zu ergeben, Verbindung (6.9). Verbindung (6.9) wird mit (Boc)₂O (Di-tert.-butyldicarbonyl) in einer Methanol/H₂O-Lösung bei Umgebungstemperatur umgesetzt, um Verbindung (6.10) zu ergeben. Verbindung (6.10) wird mit Sulfonylchlorid in DMF bei 0°C umgesetzt und nachfolgend mit Acetonitril in Pyridin bei 0°C umgesetzt und auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen, um Verbindung (6.11) zu ergeben. Verbindung (6.11) wird mit NHR^eR^f in Methylenchlorid bei Umgebungstemperatur umgesetzt, um Verbindung (6.12) zu bilden. Verbindung (6.12) wird entweder mit Isocyanat, R¹-N=C=O, oder einer Carbonsäure, R¹CO₂H umgesetzt, wobei R¹ wie oben in Formel (1.0) definiert ist, um Verbindung (6.13) zu bilden, wobei R = -C(O)NHR¹ oder C(O)R¹. Die Reaktion mit R¹-N=C=O oder R¹CO₂H wird in entweder DMF oder Dichlormethan bei Umgebungstemperatur durchgeführt. Wenn R¹CO₂H verwendet wird, wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart eines Kopplungsmittels, z. B. DEC, durchgeführt. Die Reaktionen, die Verbindung (6.11) in Verbindung (6.12) überführen und Verbindung (6.12) in Verbindung (6.13) überführen, können als Eintopfsynthese erfolgen. Verbindung (6.13) wird mit TFA in Methylenchlorid bei Umgebungstemperatur entschützt, um Verbindung (6.14) zu bilden. Verbindung (6.14) wird mit Verbindung (6.15) in DMF bei Umgebungstemperatur umgesetzt, um Verbindung (6.16) zu bilden.

REAKTIONSSCHEMA 7



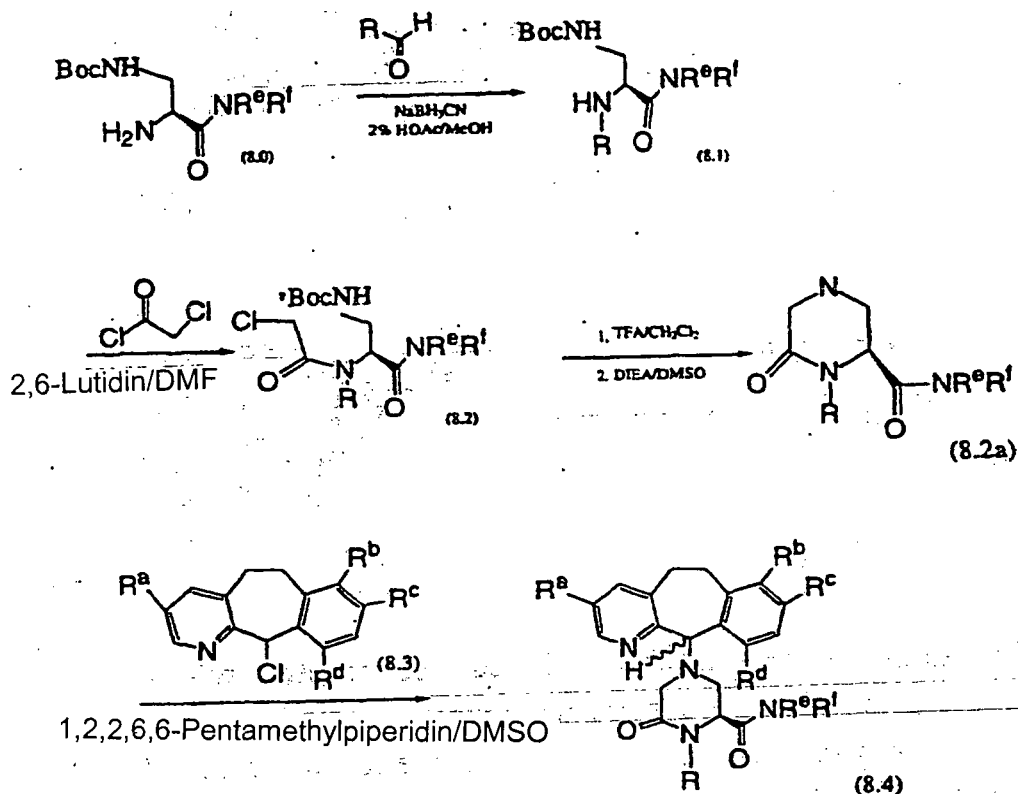
[0056] Verbindung (6.9), hergestellt wie oben in Schema 6 gezeigt, wird mit Benzylchlorformiat (CBZ-Cl) in 50% Dioxan-Wasser bei Umgebungstemperatur umgesetzt, um eine Benzyloxycarbonylverbindung zu bilden, die anschließend mit (Boc)₂O umgesetzt wird, um Verbindung (6.17) zu bilden. Verbindung (6.17) wird unter Druck, z. B. bei einem Druck von 30 bis 100 psi, vorzugsweise 50 psi, in Gegenwart eines Pd/C-Katalysators bei Umgebungstemperatur hydriert, um Verbindung (6.18) zu bilden. Verbindung (6.18) wird mit Verbindung (6.19) in DMF bei Umgebungstemperatur umgesetzt, um Verbindung (6.20) zu bilden. Verbindung (6.20) wird mit NHR^aR^f mit DEC/HOBt in DMF bei Umgebungstemperatur umgesetzt, um Verbindung (6.21) zu bilden. Verbindung (6.21) wird mit TFA bei Umgebungstemperatur entschützt und danach mit entweder einem Isocyanat, R¹-N=C=O, oder einer Carbonsäure, R¹CO₂H, wobei R¹ wie oben in Formel (1.0) definiert ist, unter Bildung von Verbindung (6.22) umgesetzt, wobei R = C(O)NHR¹ oder -C(O)R¹ ist. Die Reaktion mit R¹-N=C=O oder R¹CO₂H wird entweder in DMF oder Dichlormethan bei Umgebungstemperatur durchgeführt. Wenn R¹CO₂H verwendet wird, wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart eines Kopplungsmittels, z. B. DEC, durchgeführt. Die Reaktionen wandeln Verbindung (6.20) in Verbindung (6.21) um, und die Umwandlung von Verbindung (6.21) in Verbindung (6.22) kann als Eintopfsynthese durchgeführt werden.

[0057] Verbindung (1.0b), wobei R H ist, kann gemäß dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden:



[0058] Verbindung (7.0) wird mit Cyanurfluorid und Pyridin in CH_2Cl_2 behandelt. Das resultierende Säurefluorid wird nachfolgend mit NHR^eR^f in Gegenwart von Triethylamin in CH_2Cl_2 umgesetzt, um Verbindung (7.1) zu erhalten. Verbindung (7.1) wird mit Piperidin in CHCl_3 umgesetzt, um ein Amin zu ergeben, das nachfolgend mit Bromacetyl bromid und 2,6-Lutidin in CH_2Cl_2 unter Bildung von Verbindung (7.2) umgesetzt wird. Verbindung (7.2) wird mit Trifluoressigsäure in CH_2Cl_2 behandelt, gefolgt von Behandlung mit Diisopropylethylamin in DMSO, um die ketosubstituierte Piperazinverbindung zu bilden, Verbindung (7.2a). Verbindung (7.2a) wird danach mit der tricyclischen Verbindung (7.3) umgesetzt, um Verbindung (1.0b) zu ergeben, wobei R H ist.

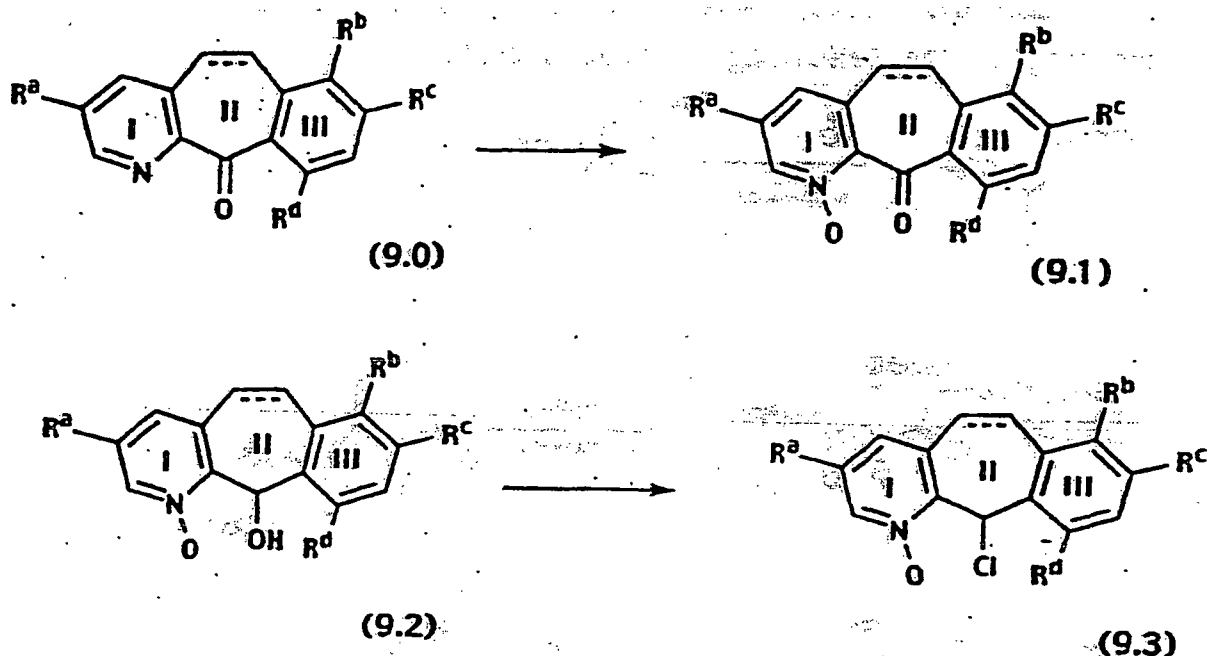
[0059] Verbindung (1.0b), wobei R nicht H ist, kann gemäß dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden:



[0060] Verbindung (8.0) wird mit $\text{R}^a(\text{O})\text{H}$, z. B. Valeraldehyd, in 2 % Essigsäure/MeOH umgesetzt, um Verbind-

ung (8.1) zu erhalten. Verbindung (8.1) wird mit Chloracetylchlorid in Gegenwart von 2,6-Lutidin in DMF umgesetzt, um Verbindung (8.2) zu erhalten. Verbindung (8.2) wird mit Trifluoressigsäure in CH_2Cl_2 behandelt, gefolgt von Behandlung mit Diisopropylethylamin in DMSO, um die ketosubstituierte Piperazinverbindung zu bilden, Verbindung (8.2a). Verbindung (8.2a) wird dann mit der tricyclischen Verbindung umgesetzt, und die Reaktion mit der tricyclischen Verbindung (8.3) ergibt Verbindung (8.4).

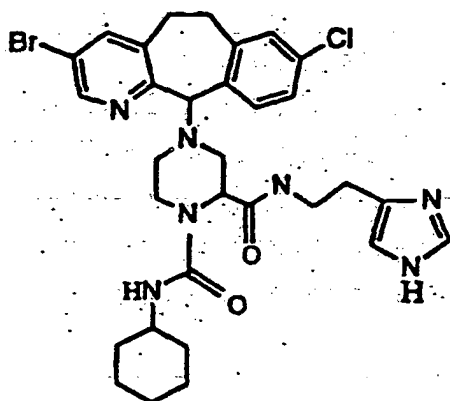
[0061] Verbindungen der Formel 1.0, wobei der Substituent a NO ist, können aus einem tricyclischen Keton unter Verwendung von Verfahren hergestellt werden, die dem Fachmann bekannt sind, wie in dem folgenden Schema gezeigt wird:



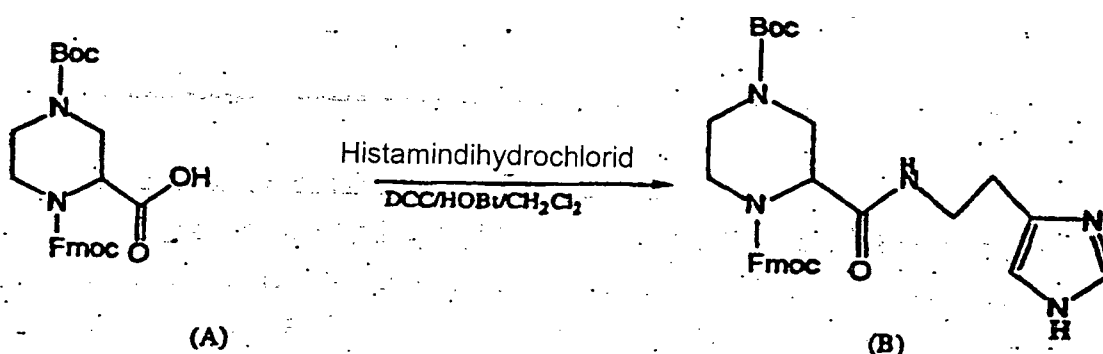
[0062] Das Keton (9,0) kann beispielsweise mit m-Chlorperoxybenzoesäure in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z. B. Dichlormethan (üblicherweise wasserfrei) oder Methylenchlorid bei einer geeigneten Temperatur umgesetzt werden, um die NO-substituierte Verbindung (9.1) zu produzieren. Die Lösung von Keton (9.0) in organischem Lösungsmittel wird im Allgemeinen auf etwa 0°C abgekühlt, bevor die m-Chlorperoxybenzoesäure zugegeben wird. Die Reaktion wird dann während der Reaktionsperiode auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Verbindung (9.1) kann durch Standtrennmittel gewonnen werden. Die Reaktionsmischung kann beispielsweise mit einer wässrigen Lösung einer geeigneten Base, z. B. gesättigtem Natriumbicarbonat oder NaOH (z. B. 1N NaOH) gewaschen und danach über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet werden. Die das Produkt enthaltende Lösung kann im Vakuum konzentriert werden. Das Produkt kann durch Standardmittel, z. B. durch Chromatographie unter Verwendung von Silikagel (z. B. Flash-Säulenchromatographie) gereinigt werden. Verbindung (9.1) wird durch konventionelle Mittel, z. B. durch Umsetzung derselben mit NaBH_4 in Methanol, in die Hydroxyverbindung (9.2) überführt. Verbindung (9.2) wird durch konventionelle Mittel, z. B. durch Umsetzung derselben mit SOCl_2 , in die entsprechende chlorierte Verbindung (9.3) überführt. Verbindung (9.3) wird danach mit einem geeignet substituierten Piperazin wie oben beschrieben umgesetzt, um die gewünschte Verbindung zu ergeben.

BEISPIEL 1*

[0063] Die folgende Verbindung wurde gemäß dem nachfolgend beschriebenen Verfahren hergestellt.



Stufe 1A



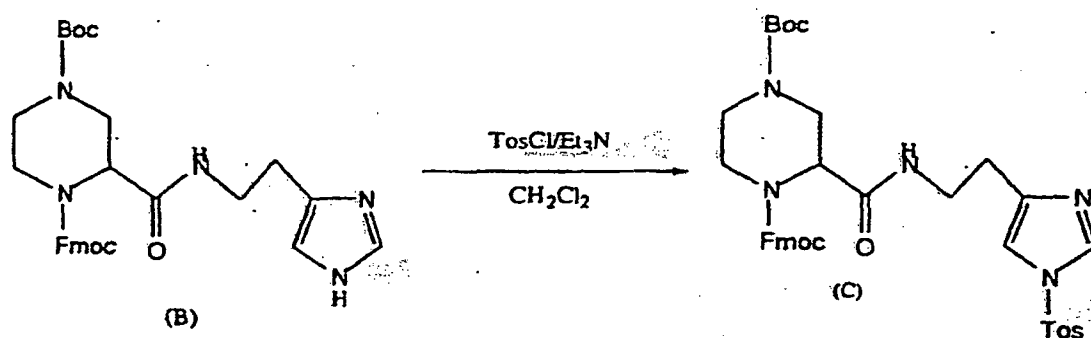
[0064] Verbindung A wurde wie folgt hergestellt:

5,25 g (25,85 mmol) 2-Piperazincarbonsäure·2HCl wurden in 160 ml 1 : 1 Dioxan/H₂O gelöst und der pH mit 50% NaOH (wässrig) auf 11 eingestellt. Langsam (in Portionen) wurde eine Lösung von 7,21 g (29,28 mmol) BOC-ON in 40 ml Dioxan zugegeben, während der pH mit 50% NaOH (wässrig) während der Zugabe auf 11 gehalten wurde. Es wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach auf 0°C abgekühlt und mit 50% NaOH (wässrig) auf pH 9,5 eingestellt. Langsam (in Portionen) wurde eine Lösung von 7,34 g (28,37 mmol) Fmoc-Cl in 40 ml Dioxan zugegeben, wobei während der Zugabe mit 50 % NaOH ein pH von 9,5 aufrechterhalten wurde. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 20 Stunden gerührt. Es wurde mit Et₂O (3 × 150 ml) gewaschen. Die kombinierten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum auf ein Volumen von 150 ml konzentriert. Es wurde über Nacht auf -20°C gekühlt, filtriert, um die resultierenden Feststoffe aufzufangen, mit Hexan gewaschen und die Feststoffe im Vakuum getrocknet, um 5,4 g der Produktverbindung zu ergeben.

Herstellung von Verbindung B.

[0065] Zu einer gerührten Lösung des Piperazincarbonsäurederivats (A) (150 mg, 0,33 mmol) und Histamindihydrochlorid (73 mg, 0,39 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml) wurde DCC (81 mg, 0,39 mmol) und HOBt (53 mg, 0,39 mmol) gegeben. Die Mischung wurde über Nacht gerührt. Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie mit 4 bis 7% MeOH in CH₂Cl₂ gereinigt, um 98 mg gewünschtes Produkt in 55% Ausbeute zu ergeben. MS: m/z 546 (MH⁺).

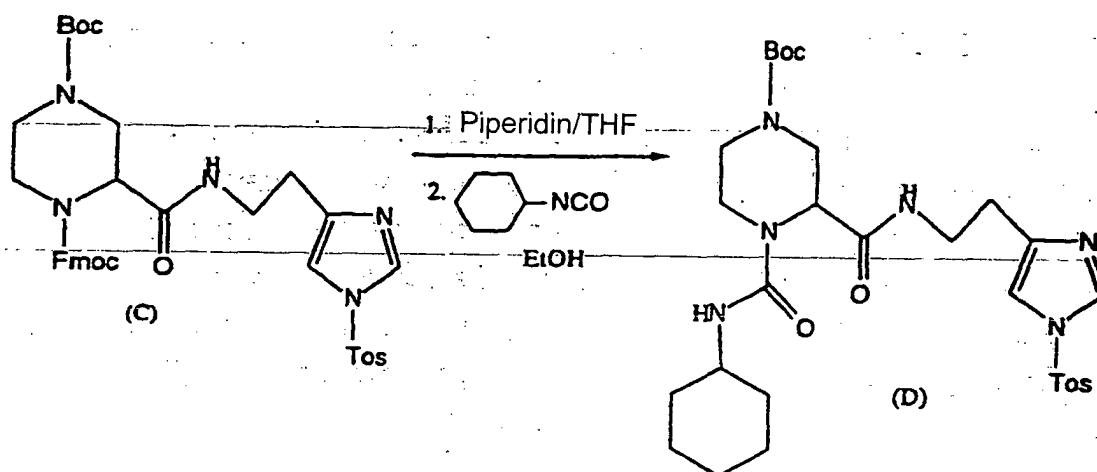
Stufe 1B



Herstellung von Verbindung C.

[0066] Zu einer gerührten Lösung des Amids (B) (54 mg, 0,098 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurden Triethylamin (14 μl , 0,098 mmol) und p-Toluolsulfonylchlorid (19 mg, 0,098 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit CH_2Cl_2 (20 ml) verdünnt und mit Wasser (20 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um 50 mg gewünschtes Produkt in 73% Ausbeute zu ergeben. MS: m/z 700 (MH^+).

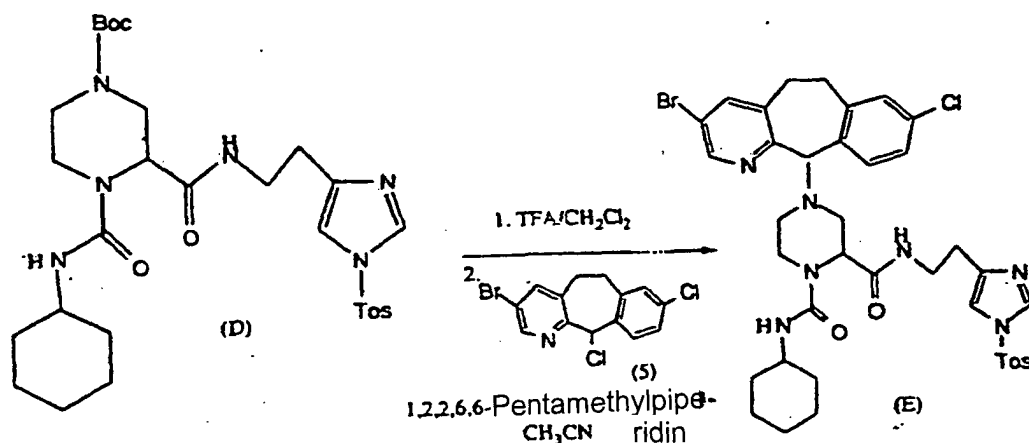
Stufe 1C



Herstellung von Verbindung D.

[0067] Zu einer gerührten Lösung von Verbindung C (50 mg, 0,072 mmol) in THF (2 ml) wurde Piperidin (1 ml) gegeben. Die Reaktion wurde 2 Stunden gerührt, und Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie mit 5% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, um 18 mg des Amins in 53% Ausbeute zu ergeben. MS: m/z 478 (MH^+). Dieses Amin wurde in EtOH (2 ml) gelöst und Cyclohexylisocyanat (54 μl , 0,37 mmol) wurde zugefügt. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit 4% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, um eine quantitative Menge des gewünschten Produkts zu ergeben. MS: m/z 603 (MH^+).

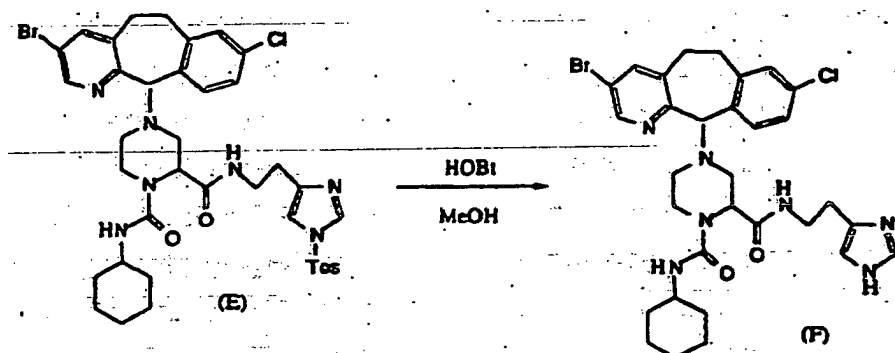
Stufe 1D



4. Herstellung von Verbindung E

[0068] Zu einer gerührten Lösung des Harnstoffs (D) (23 mg, 0,038 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde Trifluoressigsäure (0,5 ml) gegeben. Die Mischung wurde 20 Minuten gerührt, und Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde an einer Hochvakuumleitung 2 Stunden gepumpt und in CH_3CN gelöst. Zu dieser Lösung wurde 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (34 μl , 0,19 mmol) und das tricyclische Alkylchlorid (5) (13 mg, 0,038 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Es bildete sich ein weißer Niederschlag. Die Mischung wurde in Wasser (10 ml) gelöst und mit CH_2Cl_2 (15 ml $\times$ 2) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), und Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit 4% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, um 15,9 mg gewünschtes Produkt in 52% Ausbeute zu ergeben. MS: m/z 810 (MH^+).

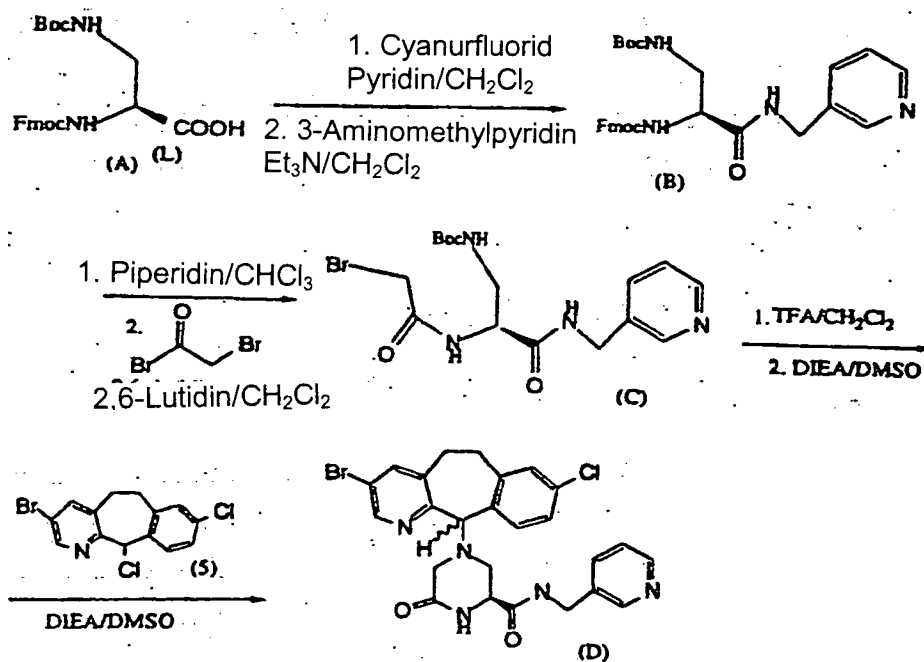
Stufe 1E



5. Herstellung von Verbindung E.

[0069] Zu einer gerührten Lösung von Verbindung E (9,5 mg, 0,012 mmol) in MeOH (1 ml) wurde HOBT (5 mg, 0,035 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit 5 bis 7% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, um 4,5 mg gewünschtes Produkt in 58% Ausbeute zu ergeben. MS: m/z 656 (MH^+).

BEISPIEL 2*



1. Herstellung von Verbindung B.

[0070] Zu einer gerührten Lösung der Säure (A) (1,69 g, 3,97 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) wurde Pyridin (32 μl , 3,97 mmol) und Cyanurfluorid (669 μl , 7,93 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt, und Wasser (10 ml) wurde zugegeben. Die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 (15 ml $\times$ 2) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das resultierende Säurefluorid wurde in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde Triethylamin (732 μl , 5,25 mmol) und 3-Aminomethylpyridin (428 μl , 4,2 mmol) gegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden gerührt und danach mit CH_2Cl_2 (10 ml) verdünnt. Die Lösung wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit 2% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, um 1,4 g gewünschtes Produkt in 68% Ausbeute zu ergeben. MS: m/z 517 (MH^+).

2. Herstellung von Verbindung C.

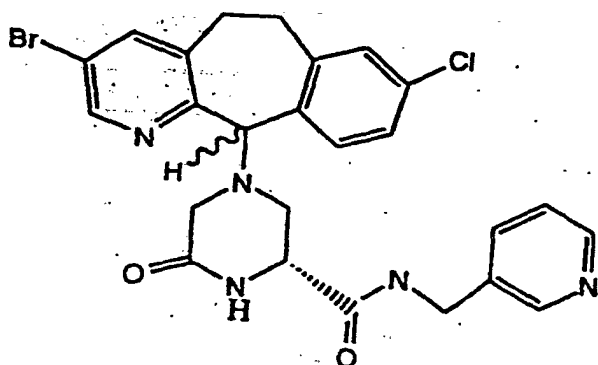
[0071] Zu einer gerührten Lösung von Verbindung (B) (581 mg, 1,13 mmol) in CHCl_3 (4 ml) wurde Piperidin (2 ml) gegeben. Die Mischung wurde eine Stunde gerührt, und Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit 5 bis 10% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, um 320 mg Amin in 90% Ausbeute zu ergeben. Das Amin (68 mg, 0,231 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (3 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurden 2,6-Lutidin (46 μl , 0,39 mmol) und Bromacetyl bromid (30 μl , 0,35 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde 15 Minuten gerührt. Die Reaktion wurde mit 2% NH_4Cl -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit NaHCO_3 alkalisch gemacht und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft, um 27 mg Produkt in 28% Ausbeute zu ergeben. MS: m/z 415 (MH^+).

3. Herstellung von Verbindung D.

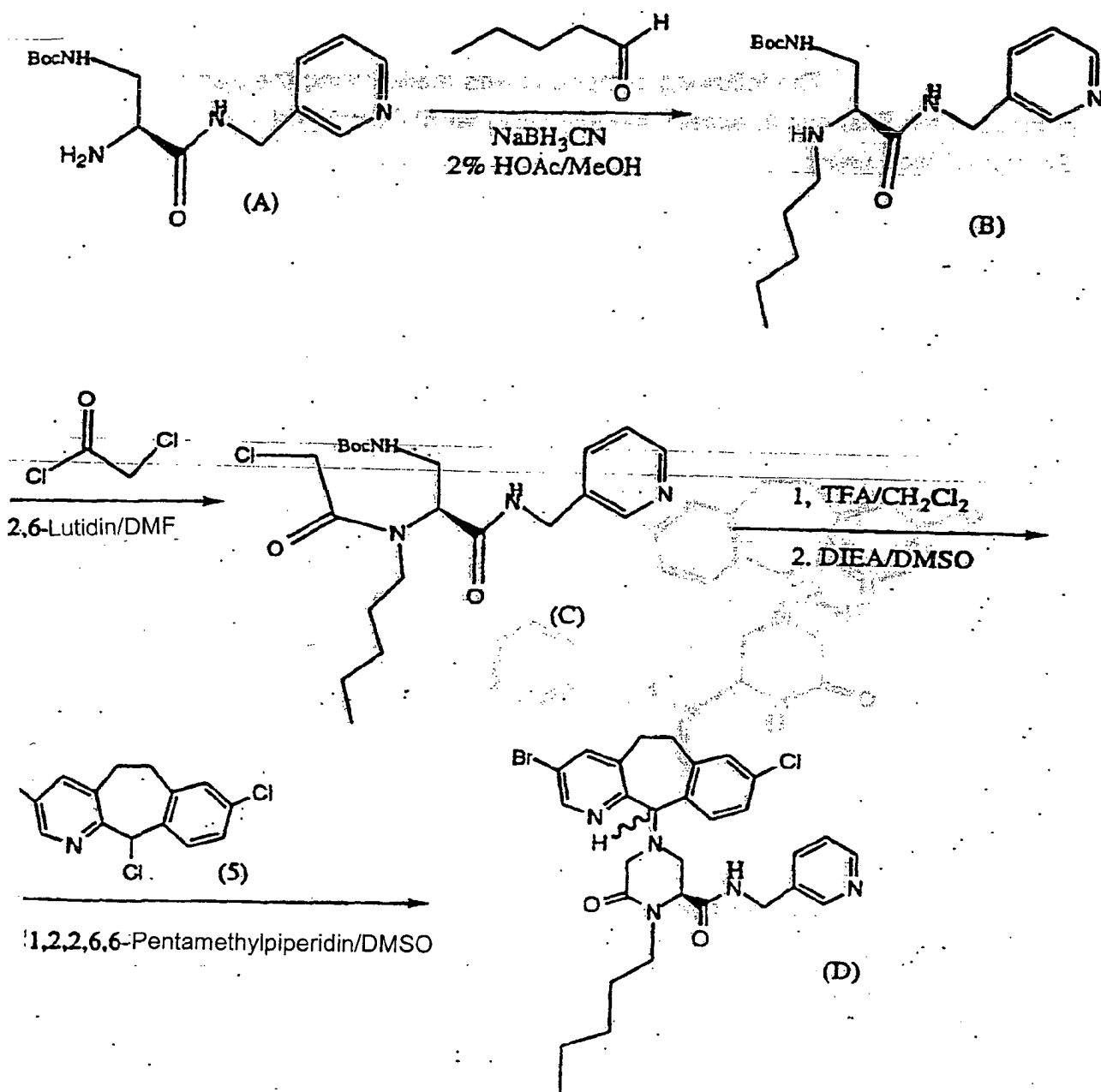
[0072] Zu einer gerührten Lösung von Verbindung C (27 mg, 0,066 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde Trifluoressigsäure (1 ml) gegeben. Die Reaktion wurde eine Stunde gerührt und Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde im Hochvakuum 3 Stunden gepumpt, danach in DMSO (1 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde Diisopropylethylamin (69 μl , 0,39 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde 2 Stunden gerührt, danach tricyclisches Alkylchlorid 5 (27 mg, 0,079 mmol) und Diisopropylethylamin (23 ml, 0,13 mmol) zugefügt. Die Mischung wurde über Nacht gerührt. Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc (10 ml) gelöst und mit Wasser (5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit 1% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, um 4 mg Produkt in 13% Ausbeute zu ergeben. MS: m/z 542 (MH^+).

BEISPIEL 3*

[0073] Die folgende Verbindung wurde unter Verwendung des gleichen Verfahrens wie in Beispiel 2 hergestellt, außer dass das R-Isomer von Verbindung A von Beispiel 2 verwendet wurde:



BEISPIEL 4*



1. Herstellung von B.

[0074] Zu einer gerührten Lösung von Amin A (276 mg, 0,939 mmol) in 2% HOAc/MeOH (2 ml) wurden Valeraldehyd (110 μ l, 1 mmol) und NaBH_3CN gegeben. Die Mischung wurde über Nacht gerührt. Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und 15 % NaOH-Lösung wurde zugefügt. Die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 (10 ml $\times$ 2) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie mit 2% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, um 220 mg Produkt in 65% Ausbeute zu ergeben. MS: m/z 365 (MH^+).

2. Herstellung von C.

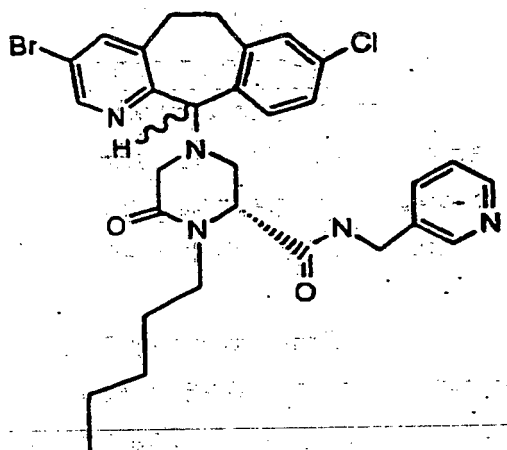
[0075] Zu einer gerührten Lösung desamins B (101 mg, 0,28 mmol) in DMF (2 ml) wurden 2, 6-Lutidin (43 μ l, 0,37 mmol) und Chloracetylchlorid (27 μ l, 0,34 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde eine Stunde gerührt und Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (10 ml) gelöst und mit 0,5 N NaOH-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um 116 mg Produkt in 94% Ausbeute zu ergeben. MS: m/z 441 (MH^+).

3. Herstellung von Verbindung D.

[0076] Zu einer gerührten Lösung von Verbindung C (116 mg, 0,26 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) wurde Trifluoressigsäure (1 ml) gegeben. Die Reaktion wurde eine Stunde gerührt. Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum 3 Stunden gepumpt, danach in DMSO (1 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde Diisopropylethylamin (275 μ l, 1,58 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde 2 Stunden gerührt, danach wurden tricyclisches Alkylchlorid 5 (0,131 mmol) und 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (94 μ l, 0,52 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht gerührt. Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc (10 ml) gelöst und mit Wasser (5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie mit 1% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, um 5,4 mg Produkt in 6,7% Ausbeute zu ergeben. MS: m/z 612 (MH^+).

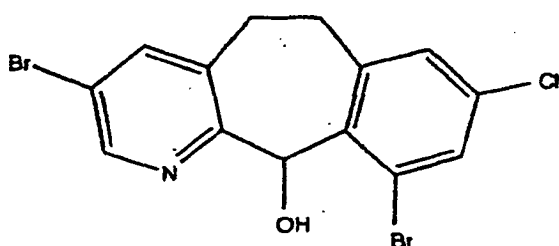
BEISPIEL 5*

[0077] Die folgende Verbindung wurde unter Verwendung derselben Verfahren wie in Beispiel 4 hergestellt, außer dass das R-Isomer von Verbindung A in Beispiel 4 verwendet wurde:



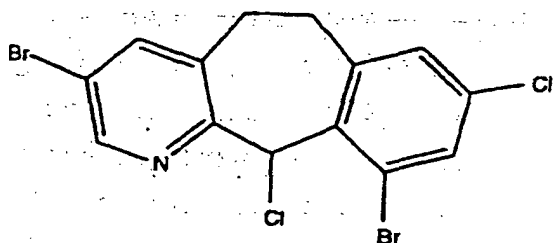
BEISPIEL 6

Verfahren 1. Herstellung von 3,10-Dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-ol



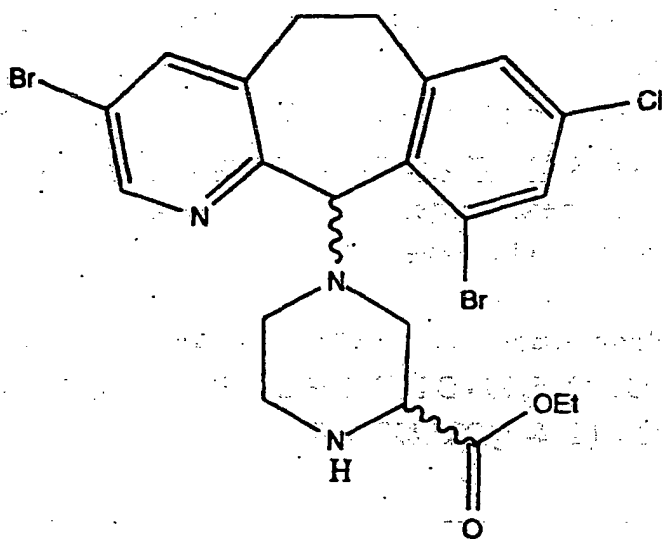
[0078] 3,10-Dibrom-8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-on (2 g, 5 mm) wurde in 20 ml Methanol gelöst. Natriumborhydrid (0,6 g) wurde zugefügt und die Reaktionsmischung bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach einer Stunde wurde die Reaktionsmischung zu 20 ml 1N Salzsäure gegeben und 5 Minuten gerührt. 30 ml 1N Natriumhydroxid wurden zugefügt und das Produkt drei Mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridphase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft, um 1,98 g des Titelprodukts zu erhalten. FABMS ($M/e + 1$) = 402.

Verfahren 2. Herstellung von 3,10-Dibrom-8,11-dichlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin



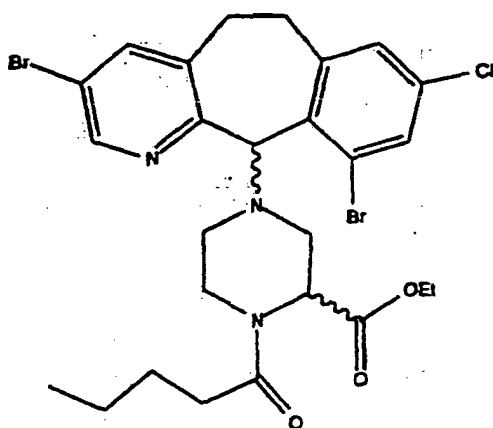
[0079] 3,10-Dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-ol (1 g, 2,48 mm) wurde in 20 ml Methylenchlorid unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre suspendiert. Thionylchlorid (1,63 g, 13,71 mm) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 2 Stunden gerührt. Die rohe Reaktionsmischung wurde unter Vakuum zur Trockne eingedampft, um 1,1 g Produkt als Hydrochloridsalz zu erhalten. FABMS ($M/e + 1$) = 420.

Verfahren 3. Herstellung von Ethyl-1-(3,10-dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-3-piperazincarboxylat



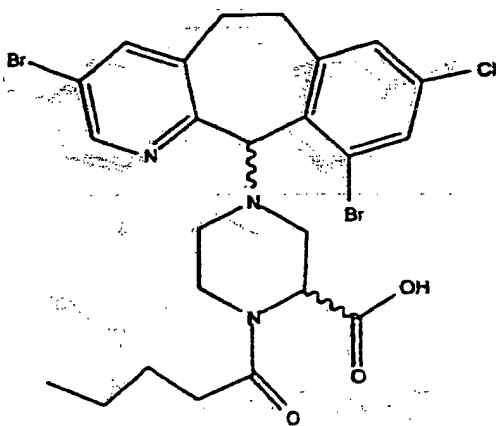
[0080] 3,10-Dibrom-8,11-dichlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin (1,05 g, 2,98 mm) wurde in 20 ml trockenem N,N-Dimethylformamid unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre gelöst. Ethylpiperazin-3-carboxylat (1,177 g, 7,44 mm) und Diisopropylethylamin (1,28 g, 9,92 mm) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung bei Umgebungstemperatur 18 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zu 100 ml Salzlösung gegeben und mit 3 × 150 ml Methylenchlorid extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um einen Feststoff zu erhalten, der an 100 g Flash-Silikagel unter Verwendung von 50% Ethylacetat/Hexanen chromatographiert wurde, um 0,895 g des Titelprodukts zu ergeben. FABMS ($M/e + 1$) = 542.

Verfahren 4. Herstellung von Ethyl-4-(3,10-dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-1-(1-oxopentyl)-2-piperazincarboxylat



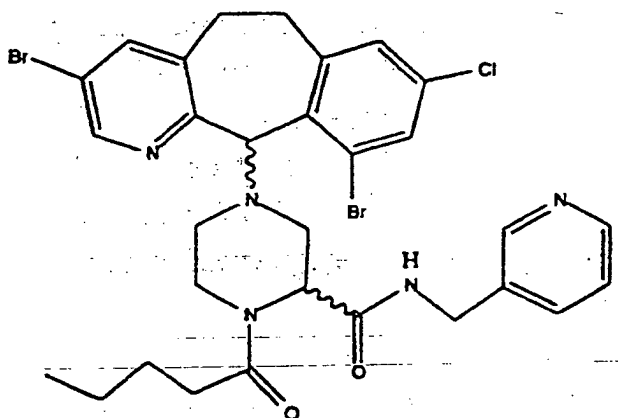
[0081] Ethyl-1-(3,10-dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-3-piperazincarboxylat (0,46 g, 0,85 mm) wurde in 10 ml trockenem N,N-Dimethylformamid gelöst. Valeriansäure (0,153 g, 1,5 mm), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DEC) (0,288 g, 1,5 mm), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) (0,203 g, 1,5 mm) und N-Methylmorpholin (0,5 g, 5 mm) wurden zugefügt und die Reaktionsmischung bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach 48 Stunden wurde die Reaktionsmischung zu Salzlösung gegeben und mit 3 × 150 ml Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten Ethylacetatwäschen wurden kombiniert und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, um ein Gummi zu ergeben. Das Gummi wurde an 75 g Flash-Silikagel unter Verwendung von 25% Ethylacetat/Hexanen als Eluierungsmittel chromatographiert, um 0,45 g des Titelprodukts zu erhalten. FABMS (M/e + 1) = 626.

Verfahren 5. Herstellung von 4-(3,10-Dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-1-(1-oxopentyl)-2-piperazincarbonsäure



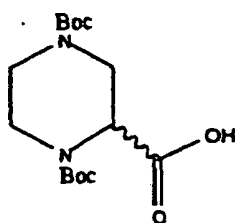
[0082] Ethyl-4-(3,10-Dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-1-(1-oxopentyl)-2-piperazincarboxylat (0,4 g, 0,64 mm) wurde in 10 Mol Ethanol gelöst. 5 ml 1M Lithiumhydroxid wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 24 Stunden gerührt. Der pH-Wert wurde mit 10 % Zitronensäure auf 4,5 eingestellt, es wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und mit 2 × 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft, um 0,385 g des Titelprodukts zu erhalten. FABMS (M/e + 1) = 598.

Verfahren 6 Herstellung von
4-(3,10-Dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-N-(3-pyridinylmethyl)-1-(1-oxopentyl)-2-piperazincarboxamid



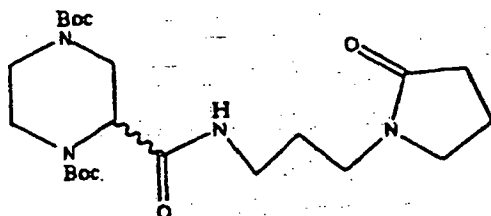
[0083] 4-(3,10-Dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-1-(1-oxopentyl)-2-piperazincarbonsäure (0,353 g, 0,59 mm) wurde in trockenem N,N-Dimethylformamid gelöst. 3-Aminomethylpyridin (0,127 g, 1,18 mm), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DEC) (0,266 g, 1,18 mm), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) (0,16 g, 1,18 mm) und N-Methylmorpholin (0,59 g, 5,9 mm) wurden zugefügt und die Reaktionsmischung bei Umgebungstemperatur unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre 18 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zu Salzlösung gegeben und das Produkt mit 3 × 159 ml Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde an einer 50 g Silikasäule mit 2,5% Methanol-2M Ammoniak/Methylenchlorid chromatographiert und auf 10 erhöht, um 0,387 g Titelprodukt zu erhalten. FABMS (M/e + 1) = 691.

Verfahren 7 Herstellung von N,N-Di-tert.-butoxycarbonyl-3-carboxypiperazin



[0084] 3-Carboxypiperazin (10 g, 49,2 mm) wurde in 200 ml 50 Methanol/Wasser gelöst und der pH-Wert mit 50 % Natriumhydroxid auf 9,5 eingestellt. Di-tert.-butyldicarbonat (21 g) wurde zugegeben und der pH-Wert mit 1N Natriumhydroxid auf 9,5 gehalten. Die Reaktion wurde mit DC überwacht und nach Bedarf mehr Di-tert.-butyldicarbonat zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde mit konz. Salzsäure auf pH 7 angesäuert und danach mit Zitronensäure auf pH 3,8 und mit Methylenchlorid extrahiert, um 15,4 g festes Produkt zu erhalten.

Verfahren 8. Herstellung von N,N-Di-tert.-butoxycarbonyl-3-[4-pyrrolidinonaminopropionyl]piperazin

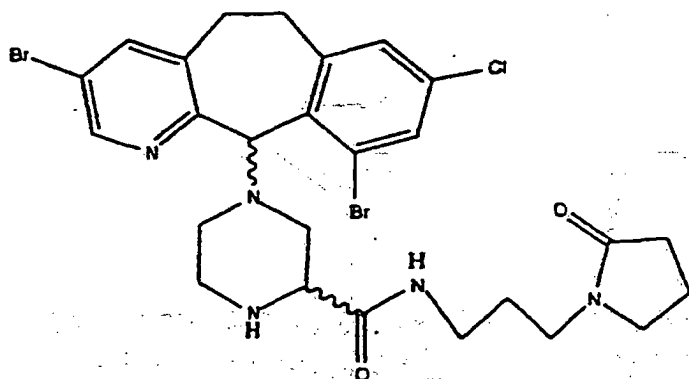


[0085] N,N-Di-tert.-butoxycarbonyl-3-carboxypiperazin (2 g, 6,2 mm) wurde in 20 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. 4-Pyrrolidinonaminopropan (12,4 ml, 12,4 mm), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DEC) (2,38 g, 12,4 mm), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) (1,68 g, 12,4 mm) und N-Methylmorpholin (6,82 ml, 62 mm) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung bei Umgebungstemperatur unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre 18 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zu Salzlösung gegeben und das Produkt mit 3 × 159 ml Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde an einer Silikagelsäule mit 5% Methanol/Methy-

lenchlorid als Eluierungsmittel chromatographiert, um die Titelverbindung zu erhalten, die mit 30 ml Trifluoressigsäure 4 Stunden bei Umgebungstemperatur behandelt wurde. Die Trifluoressigsäure wurde eingedampft, um 6 g eines hellbraunen Öls zu erhalten.

Verfahren 9. Herstellung von

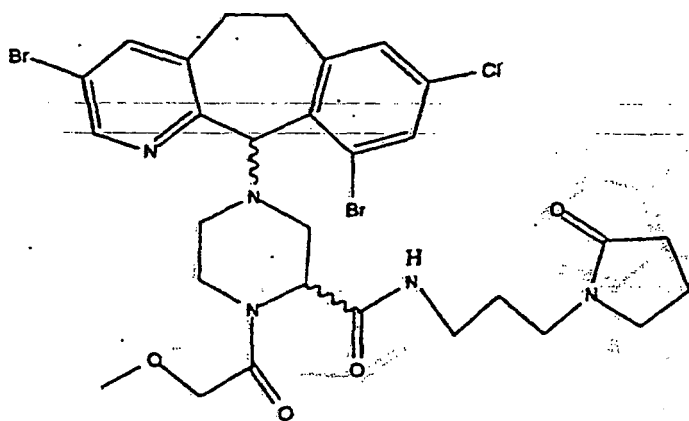
4-(3,10-Dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-N-[3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl]-2-piperazincarboxamid



[0086] 3-[4-Pyrrolidinonaminopropionyl]piperazinditrifluoressigsäuresalz (6,2 mm) wurde zu einer Lösung von 3,10-Dibrom-8,11-dichlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin (1 g, 2,48 mm) in 30 ml N,N-Dimethylformamid und N-Methylmorpholin (3,47 ml) gegeben und 24 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zu 100 ml Salzlösung gegeben und mit 3 × 150 ml Methylenchlorid extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um einen Feststoff zu erhalten, der an einem Flash-Silikagel unter Verwendung von 2,5% bis 7,5% Methanol/Methylenchlorid chromatographiert wurde, um 0,4 g des Titelprodukts zu erhalten. FABMS ($M/e - 1$) = 641.

Verfahren 10. Herstellung von

4-(3,10-Dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-1-[(2-methoxyethoxy)acetyl]-N-[3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl]-2-piperazincarboxamid



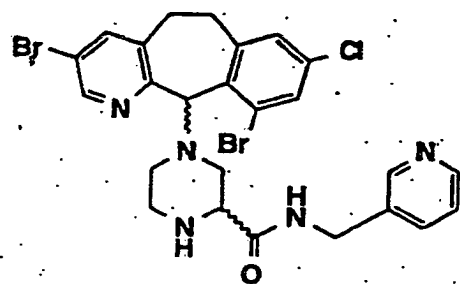
[0087]

4-(3,10-Dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-N-[3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl]-2-piperazincarboxamid (0,064 g) wurde in 2 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DEC) (0,038 g), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) (0,027 g) und N-Methylmorpholin (0,11 ml) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung bei Umgebungstemperatur unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre 18 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zu Salzlösung gegeben und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde an einer Silikagelsäule unter Verwendung von 5 Methanol/Methylenchlorid als Eluierungsmittel chromatographiert, um 0,059 g des Titelprodukts zu erhalten. FABMS ($M/e + 1$) = 713.

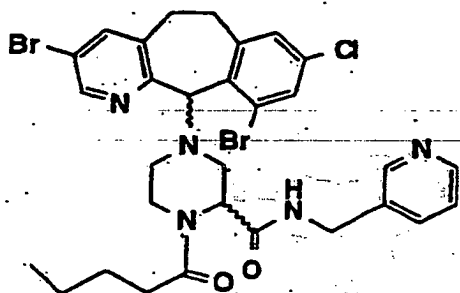
BEISPIEL 7

[0088] Unter Verwendung von im Wesentlichen dem gleichen Reaktionsschema wie in Beispiel 1 oder 6

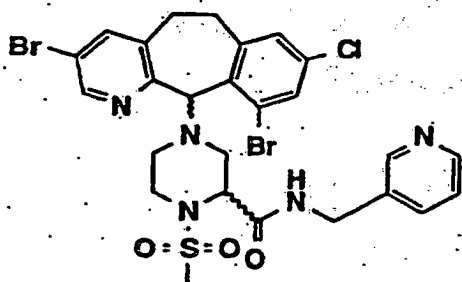
und/oder den Reaktionsschemata, die oben in der Beschreibung beschrieben wurden, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:



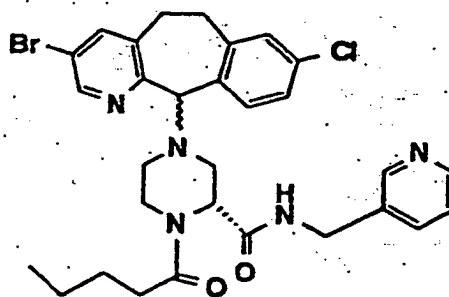
(200)



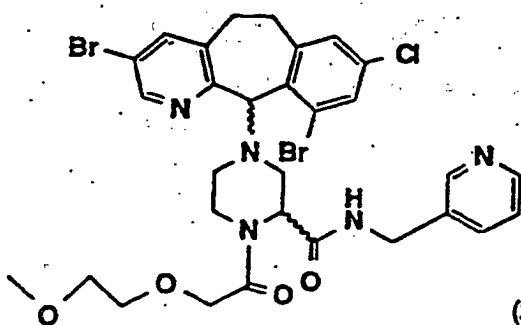
(201)



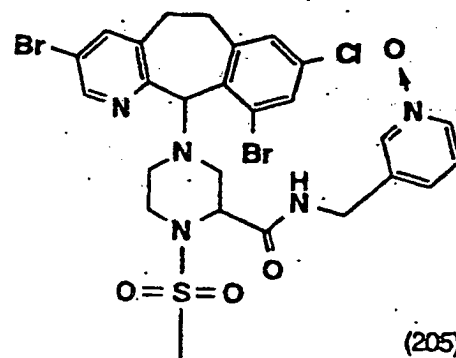
(202)



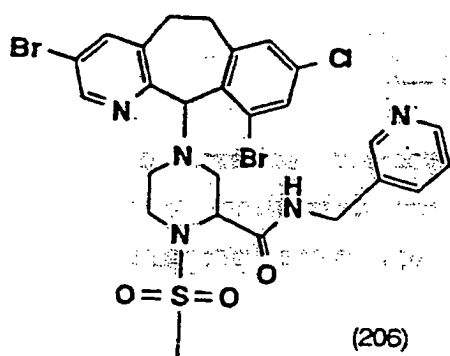
(203)*



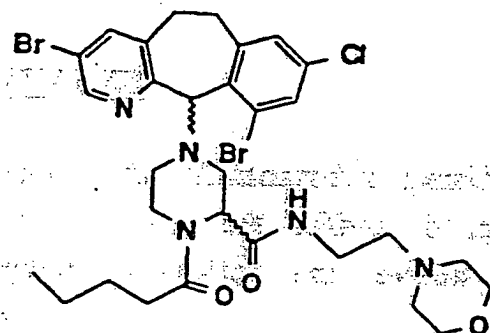
(204)



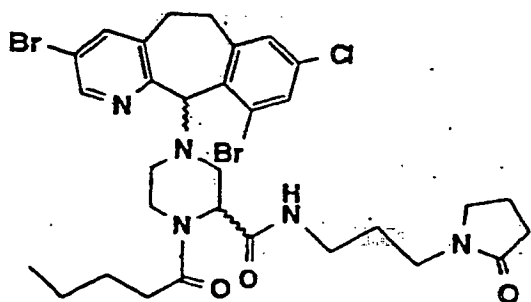
(205)



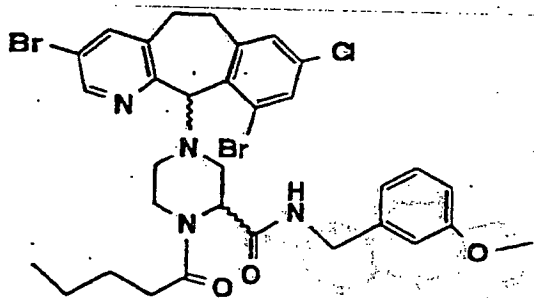
(206)



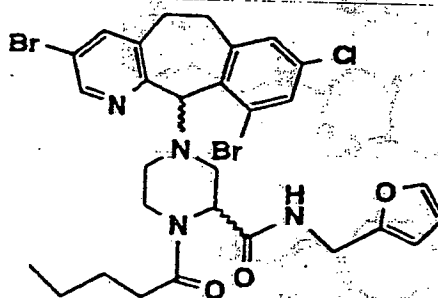
(207)



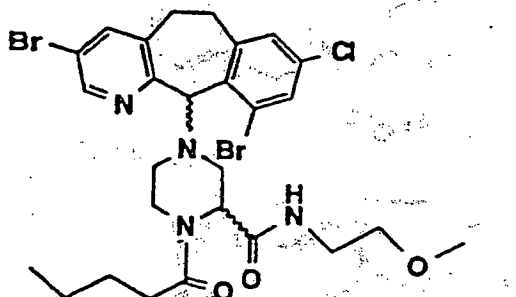
(208)



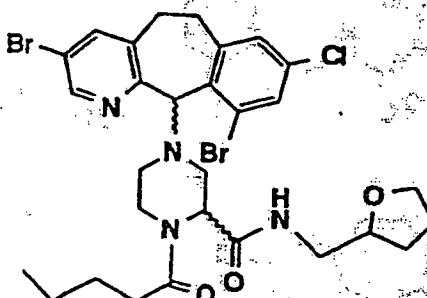
(209)



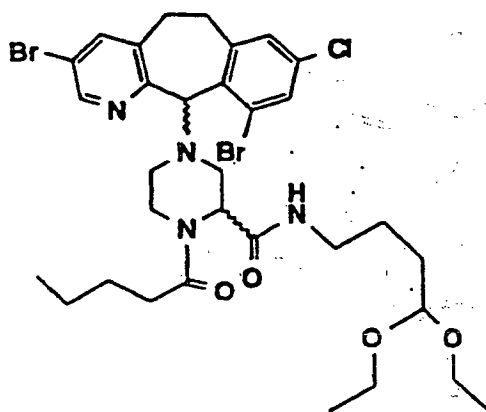
(210)



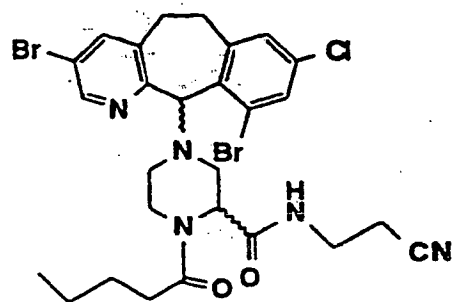
(211)



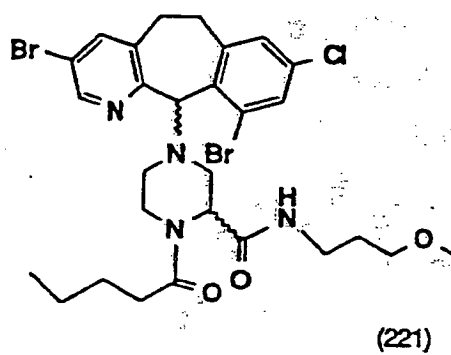
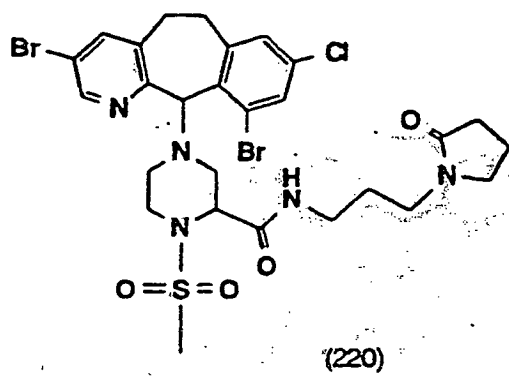
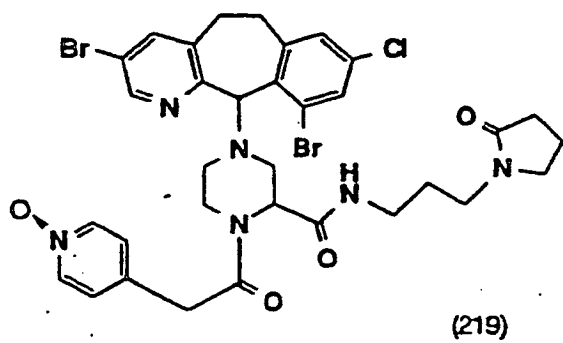
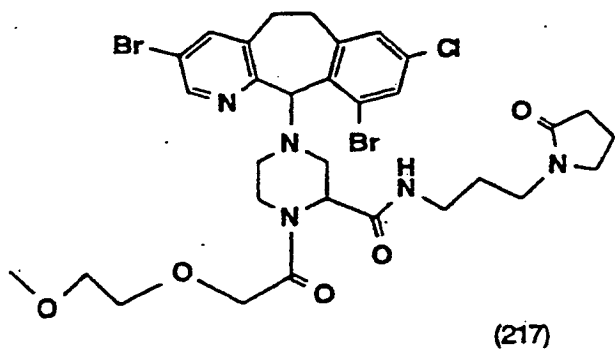
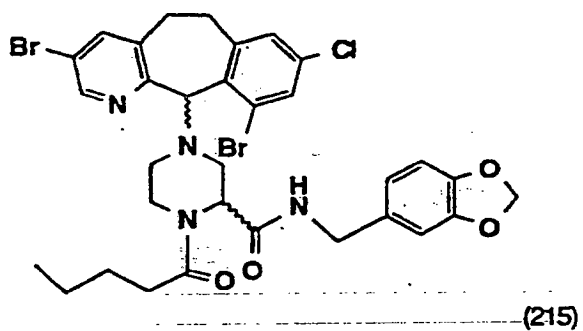
(212)

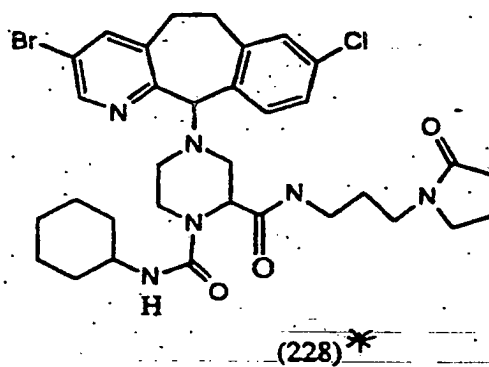
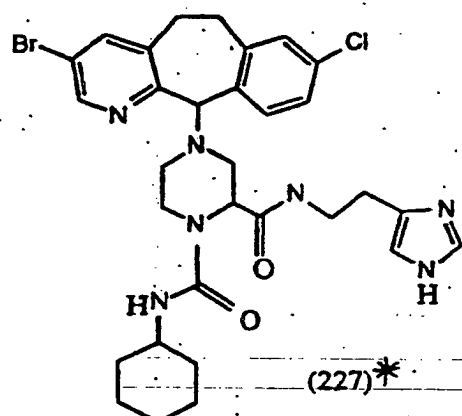
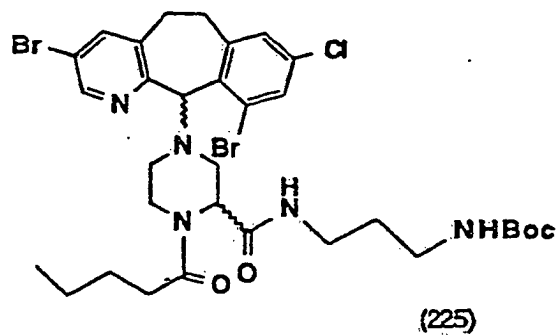
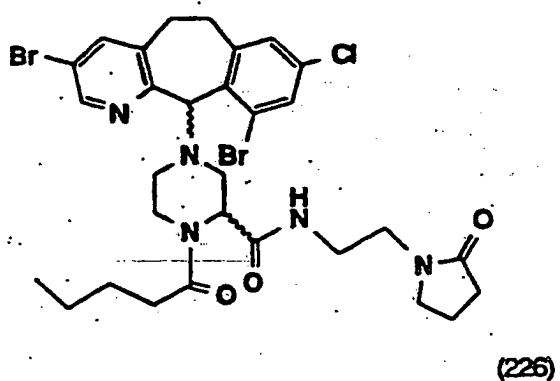
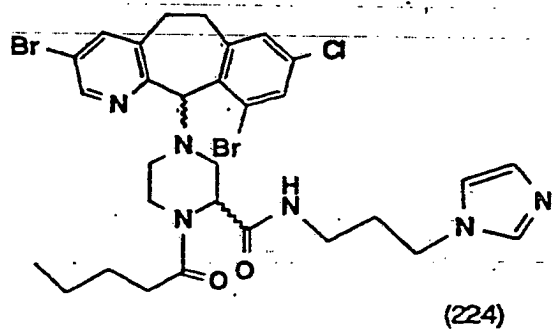
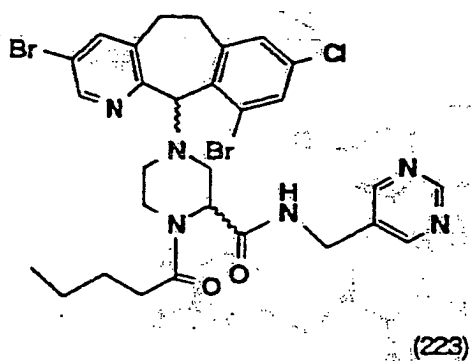
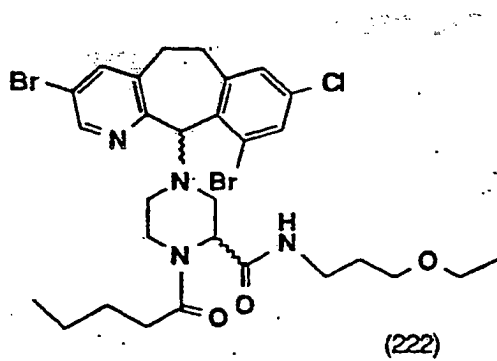


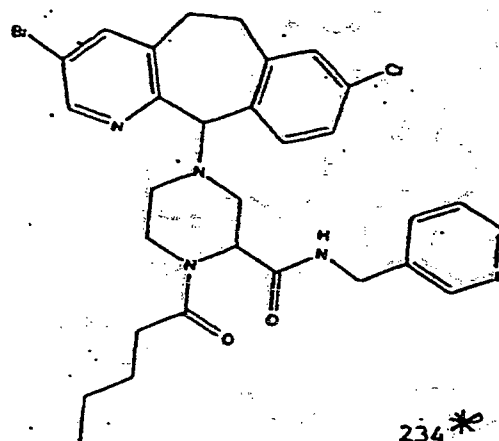
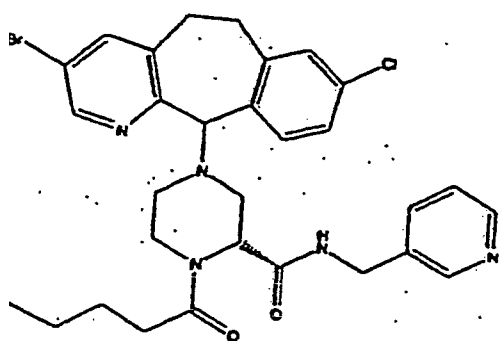
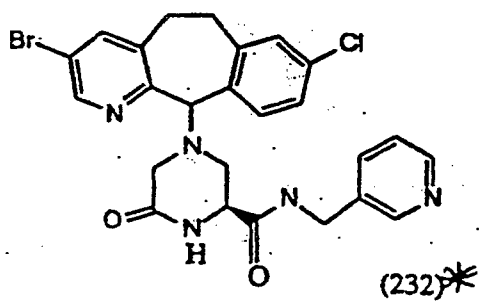
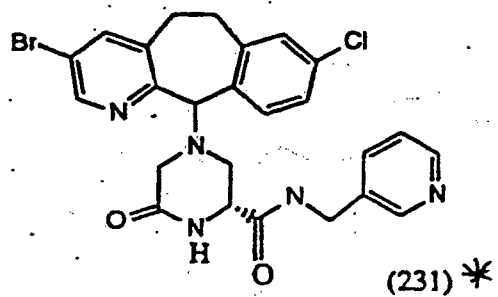
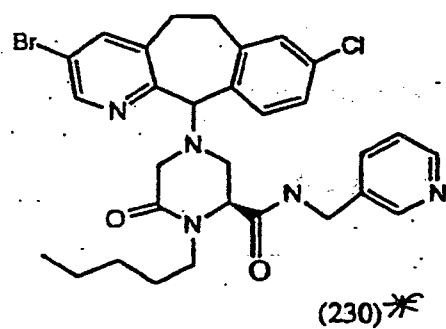
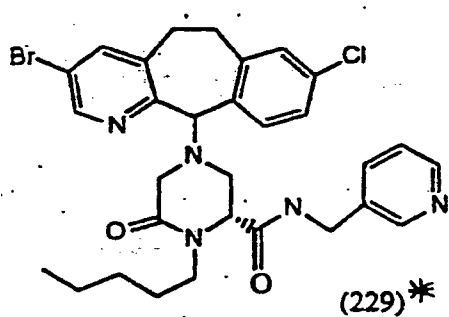
(213)

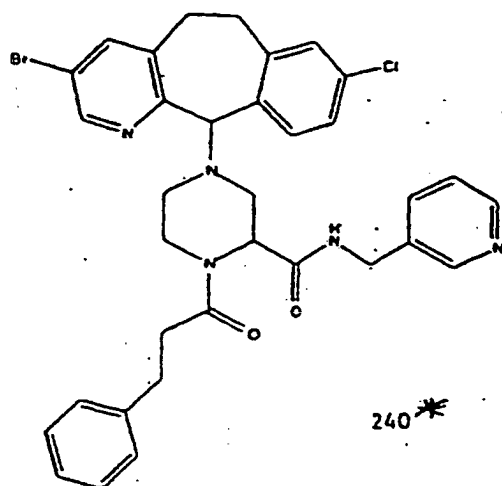
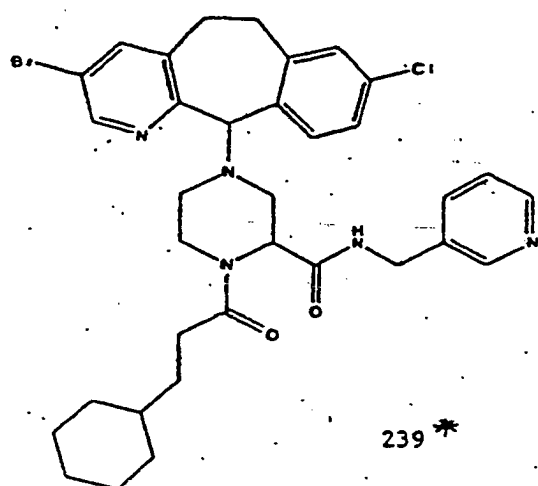
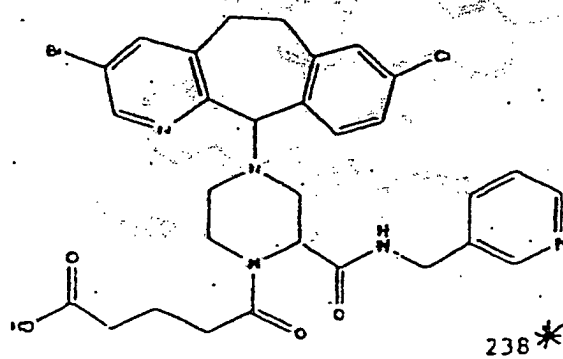
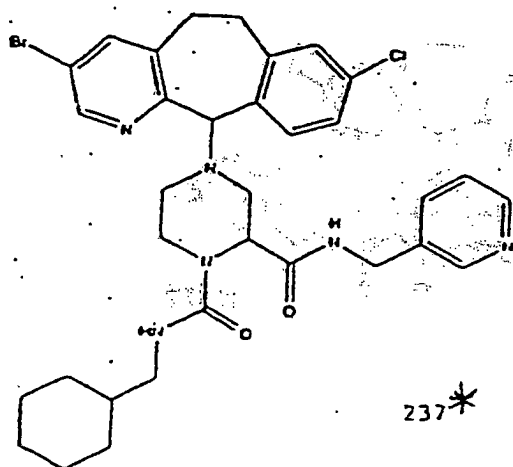
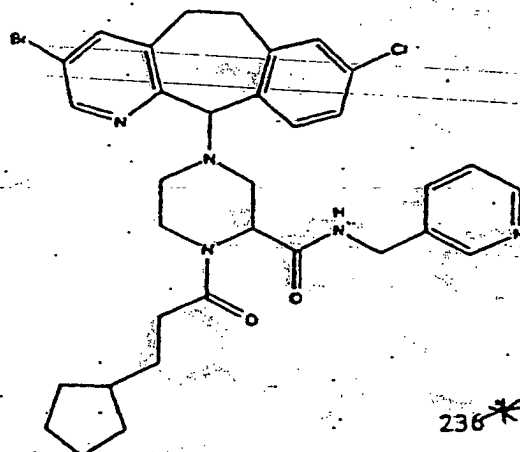
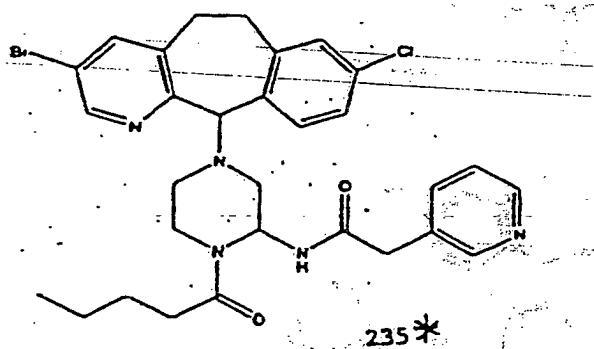


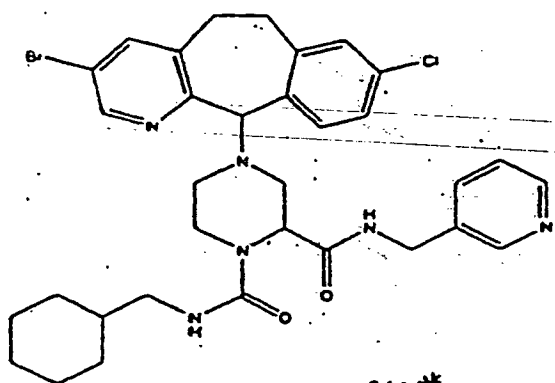
(214)



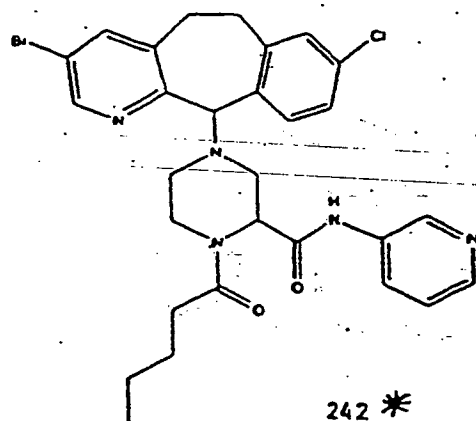




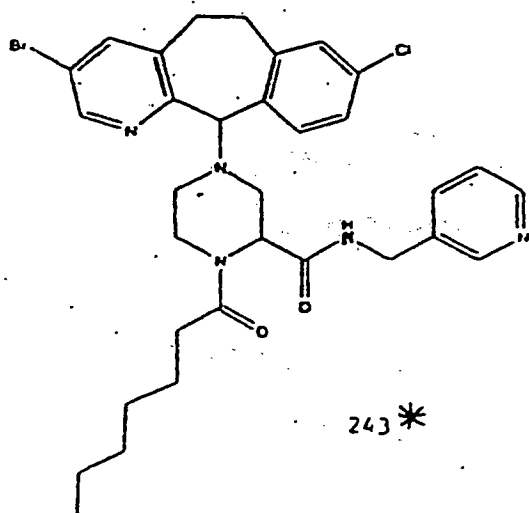




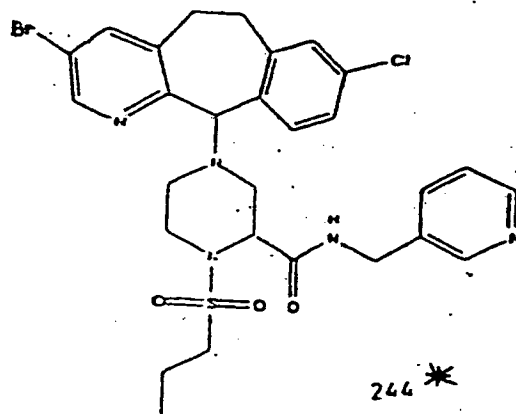
241*



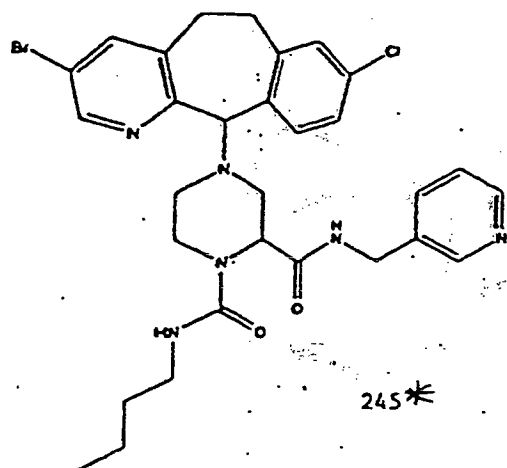
242*



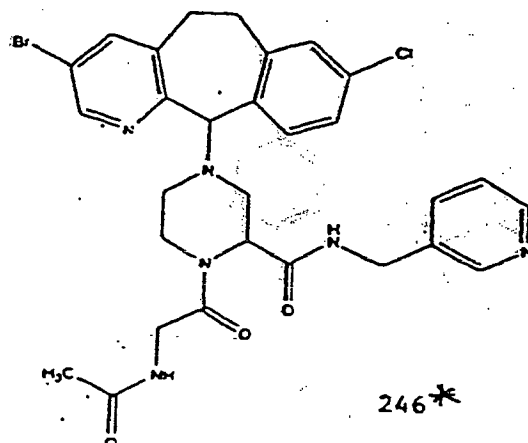
243*



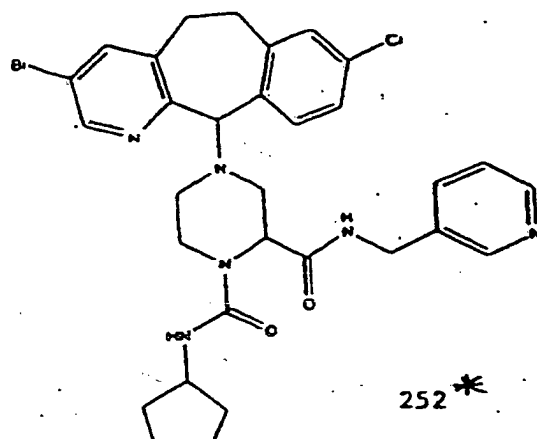
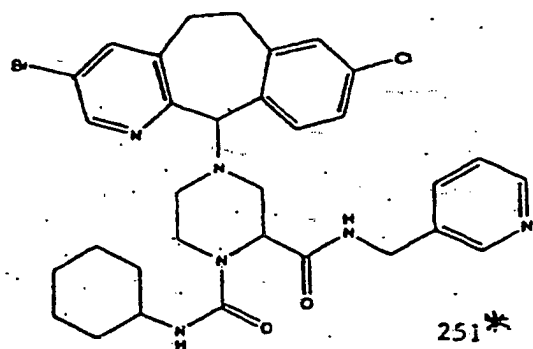
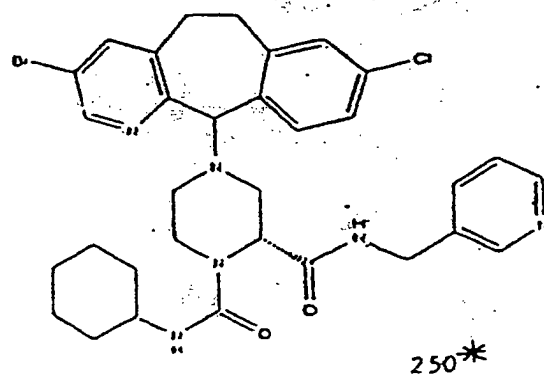
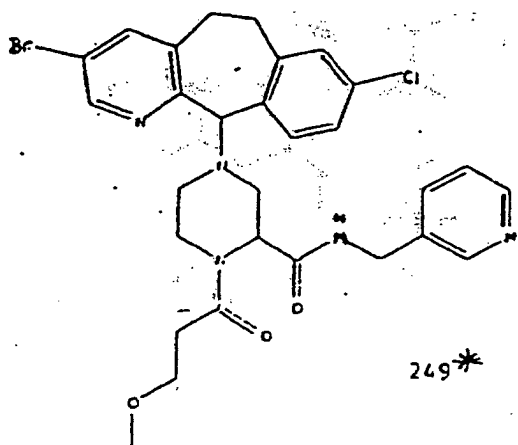
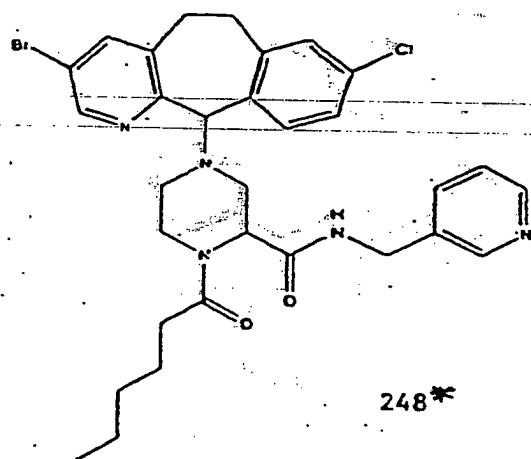
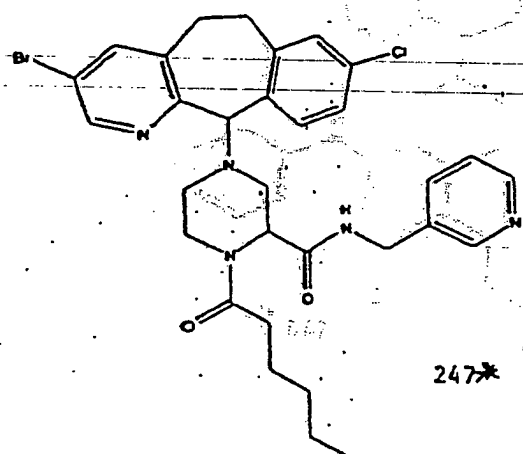
244*

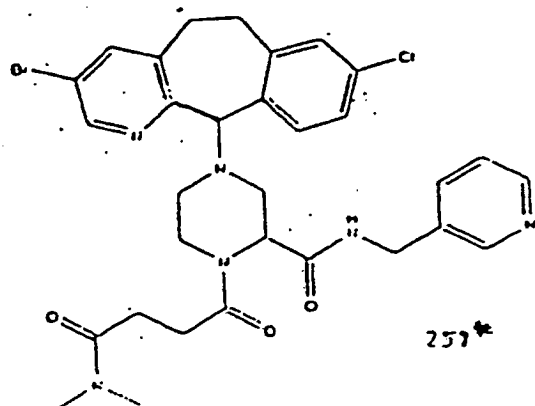
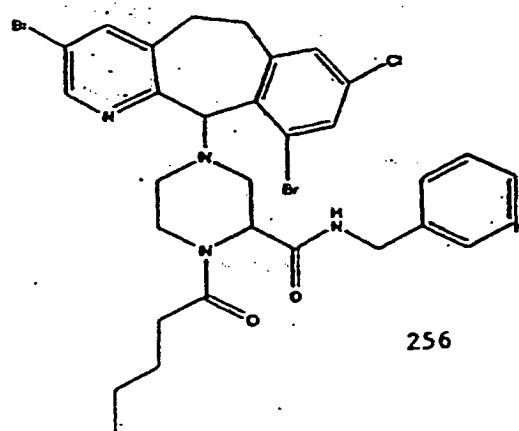
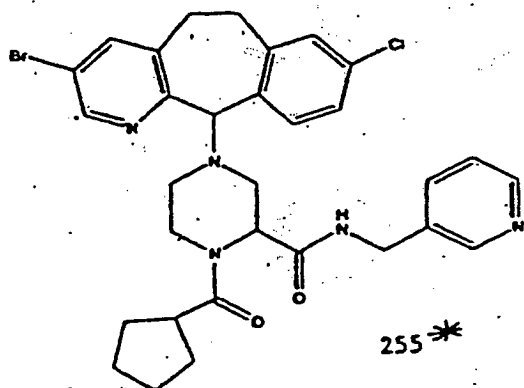
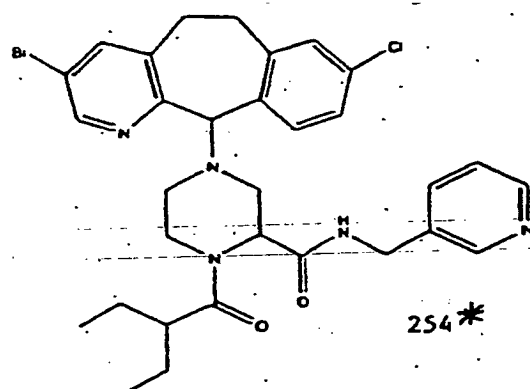
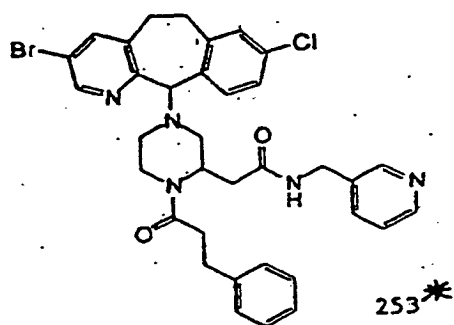


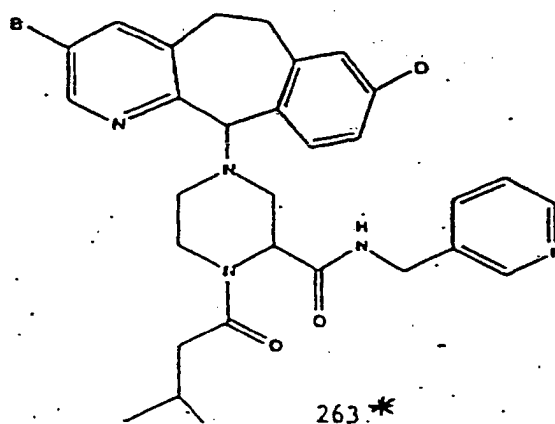
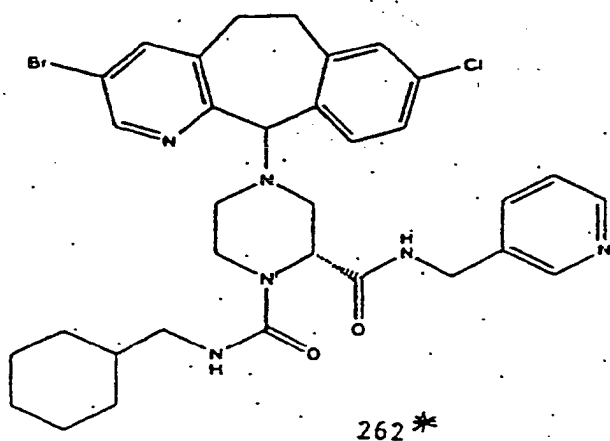
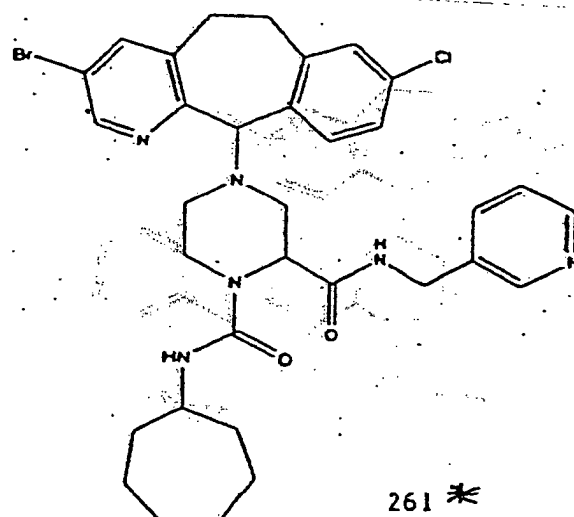
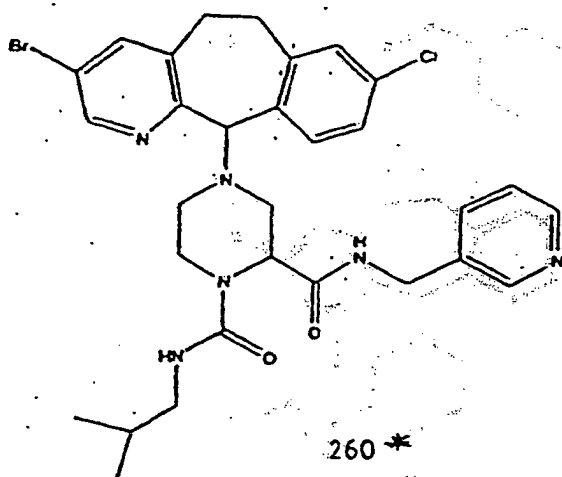
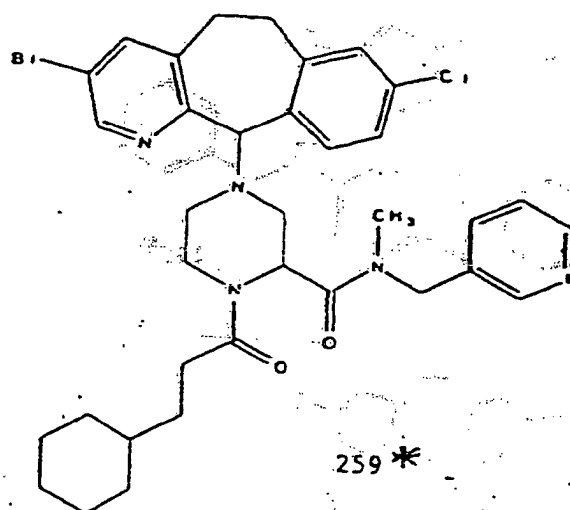
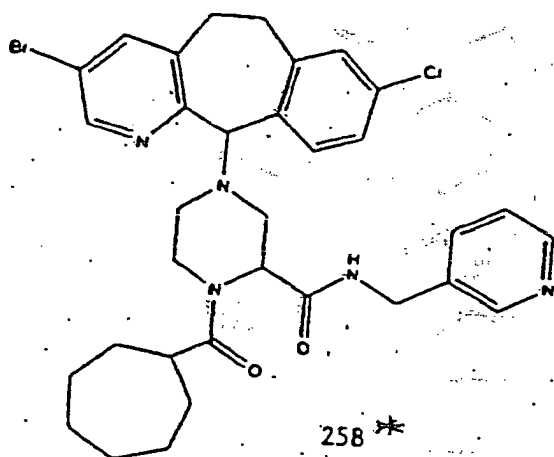
245*

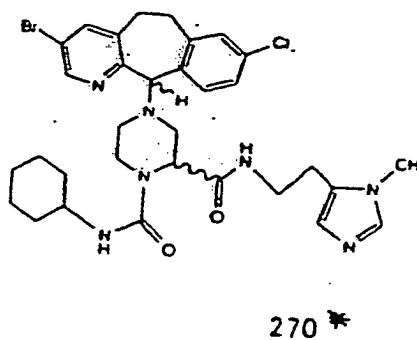
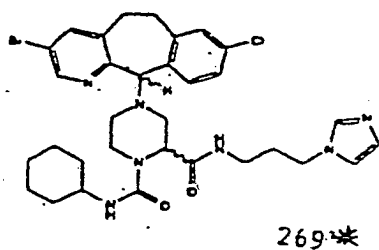
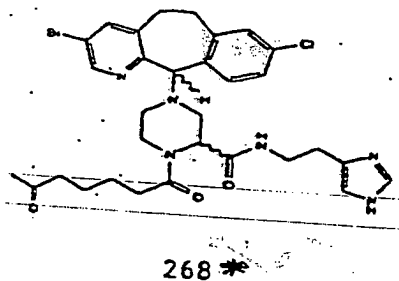
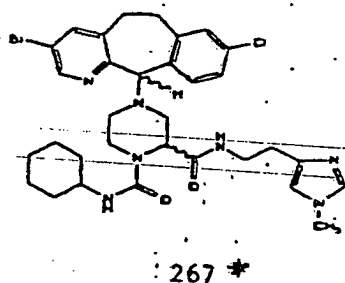
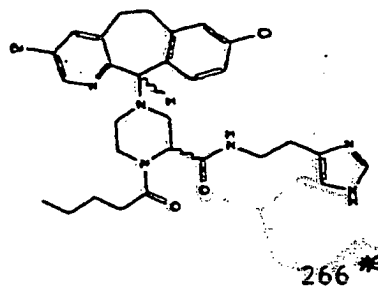
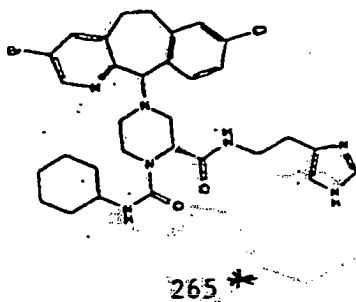
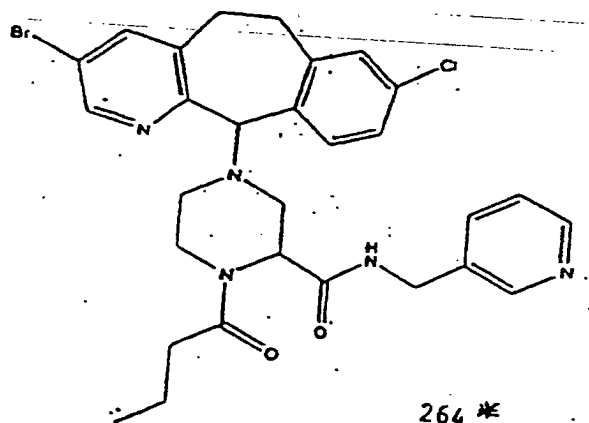


246*









ASSAYS

[0089] FPT-IC₅₀ (Inhibierung von Farnesylproteintransferase, in-vitro Enzym-Assay) und COS-Zellen-IC₅₀ (Assay auf Zellbasis) wurden gemäß den in WO 95/10516, veröffentlicht am 20. April 1995, beschriebenen Assay-Verfahren ermittelt. GGPT-IC₅₀ (Inhibierung von Geranylgeranylproteintransferase, in-vitro-Enzym-Ver-

such), Zellmatten-Assay und Antitumoraktivität (in-vivo-Antitumoruntersuchungen) können nach den in WO 95/10516 beschriebenen Assay-Verfahren ermittelt werden. Auf die Offenbarung von WO 95/10516 wird hier Bezug genommen.

[0090] Weitere Assays können durchgeführt werden, indem im Wesentlichen das gleiche Verfahren wie oben beschrieben nachgearbeitet wird, wobei statt der T24-BAG-Zellen jedoch alternative Indikatortumorzelllinien verwendet werden. Die Assays können unter Verwendung von entweder menschlichen Colonicarcinomzellen DLD-1-BAG, die ein aktiviertes K-ras-Gen exprimieren, oder menschlichen Colonicarcinomzellen SW620-BAG durchgeführt werden, die ein aktiviertes K-ras-Gen exprimieren. Unter Verwendung anderer Tumorzelllinien, die in der Technik bekannt sind, kann die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen gegen andere Typen von Krebszellen gezeigt werden.

Weichagar-Assays

[0091] Verankerungsunabhängiges Wachstum ist ein Charakteristikum von tumorigenen Zelllinien. Menschliche Tumorzellen werden in Wachstumsmedium suspendiert, das 0,3% Agarose und eine angegebene Konzentration eines Farnesyltransferaseinhibitors enthält. Die Lösung wird auf Nährmedium überschichtet, das mit 0,6% Agarose verfestigt ist, das die gleiche Konzentration an Farnesyltransferaseinhibitor als Deckschicht enthält. Nach Erstarrung der Deckschicht wurden die Platten 10 bis 16 Tage bei 37°C unter 5% CO₂ inkubiert, um Koloniewachstum zu ermöglichen. Nach dem Inkubieren wurden die Kolonien gefärbt, indem der Agar mit einer Lösung von MTT (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazoliumbromid, Thiazolylblau) (1 mg/ml in PBS) überschichtet wurde. Kolonien können gezählt werden, und die IC₅₀'s können ermittelt werden.

[0092] Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle angegeben (nM bedeutet nanomolar).

Verbindung Nr.	FPT C ₅₀ (nM)	COS-Zell-IC ₅₀ (nM)	Weichagar-IC ₅₀	GGPTase-IC ₅₀
200	29			
201	3,2			
202	2,9			
203*	3,3			
204	5,5			
205	77			
206	34			
207	55			
208	5,5			
209	47			
210	62			
211	17			
212	31			
213	180			
214	39			
215	140			
216 (Verfahren 9 von Beispiel 6)	>150			
217	17			
218 (Verfahren 10 von Beispiel 6)	48			
219	11			
220	12			
221	50			
222	72			
223	12			
224	10			
225	>130			
226	16			
227* (Beispiel 1)	7,2 6,7	10-50, 30		
228*	14, 12, 15	19,6±0,3	18	
229*	11,5	59,5	140	
230*	1200			
231*	2200			
232*	>100 000			
233*	4,2, 5,0	37±5	57±3	
234*	33, 20			
235*	93, 101	1100	>1000	
236*	26, 28			
237*	216, 138			
238*	7,4, 6,5	>200	>500	
239*	22, 12, 28, 16	10-100, 25-50, 25-50	100-500, 100	
240*	35, 21	150-200	> 1000	>50 000
241*	11,5, 9,5, 9,0	53,5±8,5	83,5±2,5	

242*	19, 16	50-100, 127	168±8	31 000
243*	250, 183			
244*	35, 51, 49, 26	250-500	213±40	
245*	314, 186			
246*	1300, 970			
247*	8,2, 6,7, 9,0	75±2,5	87	
248*	17, 19, 21			
249*	19, 22, 23, 11, 24	<100, 100	50-100	13000, 79000
250*	4,2, 3,0	6,4±0,2	10-50, 11	
251*	6,3, 5,1, 4,8, 5,7	8,6±0,2	38±14	
252*	23, 11, 7,6	28,5±1,5		
253*	1000, 910	2000		>500 000
254*	870, 1100			
255*	23, 12, 15	49, 94		
256*	6,7, 7,2, 2,9	5,3±0	15,5±3,5	
257*	12, 14	9,5, 12,5	52,5±14,5	
258*	10, 14	94		
259*	211, 156	1000, 100		
260*	7,1, 8,9	25	64±14	
261*	9,4, 8,7	81		
262*	4,5, 5,2	15,4, 25	74,5±4,5	
263*	7,8, 6,8	10-100, 50	50-100, 50-100, 174	>100 000
264*	415, 290			
265*	7,0, 3,6	16, 4	52, 5,4	
266*	13,5, 9,5		41, 47	
267*	27,3	108	307	
268*	13,6	145		
269*	4,5±1,4	4		
270*	7,3±3 nm	0,4	1,5	

* Nicht innerhalb des Bereichs der Erfindung

[0093] Zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen aus den erfindungsgemäß beschriebenen Verbindungen können inerte, pharmazeutisch annehmbare Träger fest oder flüssig sein. Zubereitungen in fester Form schließen Pulver, Tabletten, dispergierbare Körner, Kapseln, Arznejkapseln und Zäpfchen ein. Die Pulver und Tabletten können aus etwa 5 bis etwa 70% aktivem Bestandteil zusammengesetzt sein. Geeignete feste Träger sind in der Technik bekannt, z. B. Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker, Laktose. Tabletten, Pulver, Kapseln und Arznejkapseln können als feste Dosierungsformen verwendet werden, die zur oralen Verabreichung geeignet sind.

[0094] Zur Herstellung von Zäpfchen wird zuerst ein niedrig schmelzendes Wachs wie eine Mischung aus Fettsäureglyceriden oder Kakaobutter geschmolzen, und der aktive Bestandteil wird darin homogen dispergiert, wie durch Rühren. Die geschmolzene homogene Mischung wird dann in zweckmäßig bemessene Formen gegossen, abkühlen gelassen und dadurch verfestigt.

[0095] Zubereitungen in flüssiger Form schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Als Beispiel können Wasser oder Wasser/Propylenglykol-Lösungen für die parenterale Injektion genannt werden.

[0096] Zubereitungen in flüssiger Form können auch Lösungen für intranasale Verabreichung einschließen.

[0097] Aerosolzubereitungen, die zur Inhalation geeignet sind, können Lösungen und Feststoffe in Pulverform einschließen, die in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger wie inertem komprimiertem Gas vorliegen können.

[0098] Ebenfalls eingeschlossen sind Zubereitungen in fester Form, die kurz vor Gebrauch in Zubereitungen in flüssige Form für orale oder parenterale Verabreichungen überführt werden sollen. Diese flüssigen Formen schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein.

[0099] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch transdermal verabreichbar sein. Die transdermalen Zusammensetzungen können die Form von Cremes, Lotionen, Aerosolen und/oder Emulsionen annehmen, und können einem Transdermalpflaster vom Matrix- oder Depottyp zugefügt werden, wie sie in der Technik zu diesem Zweck konventionell sind.

[0100] Die Verbindung wird vorzugsweise oral verabreicht.

[0101] Die pharmazeutische Zubereitung liegt vorzugsweise in Einzeldosisform vor. In einer solchen Form wird die Zubereitung in Einzeldosen unterteilt, die geeignete Mengen der aktiven Komponente enthalten, z. B. eine wirksame Menge, um den gewünschten Zweck zu erreichen.

[0102] Die Menge an aktiver Verbindung in einer Einzelzubereitungsform kann gemäß der speziellen Anwendung auf etwa 0,1 mg bis 1000 mg, vorzugsweise etwa 1 mg bis 300 mg, variiert oder eingestellt werden.

[0103] Die tatsächlich verwendete Dosis kann gemäß den Erfordernissen des Patienten und dem Schweregrad des behandelten Zustands variiert werden. Das Ermitteln der richtigen Dosierung für eine spezielle Situation liegt innerhalb des Wissens des Fachmanns. Die Behandlung wird im Allgemeinen mit geringeren Dosierungen begonnen, die unter der Optimaldosis der Verbindung liegen. Nachfolgend wird die Dosierung in kleinen Schritten erhöht, bis die optimale Wirkung unter den Bedingungen erreicht wird. Der Bequemlichkeit halber kann die gesamte Tagesdosis unterteilt und auf Wunsch portionsweise über den Tag verabreicht werden.

[0104] Menge und Frequenz der Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen und der pharmazeutisch annehmbaren Salze derselben werden gemäß der Beurteilung des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von Faktoren wie Alter, Zustand und Größe des Patienten sowie des Schweregrads der zu behandelnden Symptome festgelegt. Eine typische empfohlene Dosierweise ist orale Verabreichung von 10 mg bis 2000 mg/Tag, vorzugsweise 10 bis 1000 mg/Tag, in in zwei bis vier Dosen unterteilter Form, um Tumorstadium anzuhalten. Die Verbindungen sind bei Verabreichung innerhalb dieses Dosierungsbereichs nicht giftig.

[0105] Es folgen Beispiele für pharmazeutische Dosierungsformen, die eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Der Bereich der Erfindung gemäß ihrem Aspekt der pharmazeutischen Zusammensetzung soll durch die gegebenen Beispiele nicht eingeschränkt werden.

BEISPIELE FÜR PHARMAZEUTISCHE DOSIERFORMEN

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 gereinigtem Wasser	30	40
4.	Maisstärke, Nahrungsmittelqualität	45	40
5.	Magnesiumstearat	3	7
	Summe	300	700

Herstellungsverfahren

[0106] 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 Körper wurden nach Bedarf durch ein grobes Sieb (z. B. 1/4", 0,63 cm) gemahlen. Die feuchten Körper 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

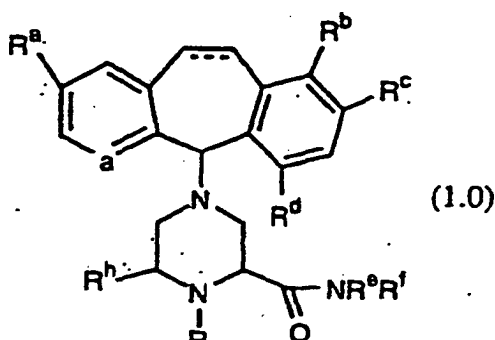
Nr.	Bestandteil	mg/Kapsel	mg/Kapsel
1.	aktive Verbindung	100	500
2.	Lactose USP	106	123
3.	Maisstärke, Nahrungsmittelqualität	40	70
4.	Magnesiumstearat NF	7	7
	Summe	253	700

Herstellungsverfahren

[0107] 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 Verkap-selungsmaschine in geeignete zweiteilige Hartgelatine-kapseln gefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindung mit der Formel



der pharmazeutisch annehmbare Salz oder Solvat davon;
worin

a für N oder NO^- steht;

R^a , R^c und R^d Halogen sind und R^b H ist;

die punktierte Linie (...) für eine optionale Doppelbindung steht;

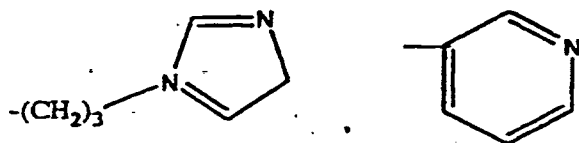
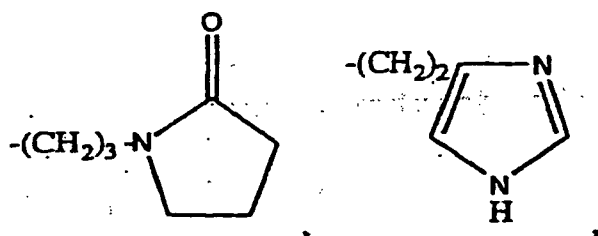
R ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ und $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, wobei R^1 und R^2 unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, Aryl; Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, $(\text{C}_3\text{-bis C}_7\text{-})$ -Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocycloalkyl, substituiertem Alkyl, substituiertem Aryl, substituiertem Arylalkyl, substituiertem Heteroaryl, substituiertem Heteroarylalkyl, substituiertem $(\text{C}_3\text{-bis C}_7\text{-})$ -Cycloalkyl, substituiertem Cycloalkylalkyl, substituiertem Heterocycloalkyl, wobei die substituierten Gruppen einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Alkyl, Alkoxy, Arylalkyl, Heteroarylalkyl, $-\text{NO}_2$, Alkyloxyalkyl; Alkyloxyalkoxyalkyl, $\text{C}_3\text{-bis C}_7\text{-Cycloalkyl}$, Aryl, $-\text{CN}$, Heteroaryl, Heterocycloalkyl, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, Amino, substituiertem Amino, Nitro und Halogen aufweisen;

R^e und R^f unabhängig ausgewählt sind aus H, Alkyl, Alkyloxyalkyl, Alkyloxyalkoxyalkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, $(\text{C}_3\text{-bis C}_7\text{-})$ -Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocycloalkyl, substituiertem Alkyl, substituiertem Alkyloxyalkyl, substituiertem Alkyloxyalkoxyalkyl, substituiertem Aryl, substituiertem Arylalkyl, substituiertem Heteroaryl, substituiertem Heteroarylalkyl, substituiertem $(\text{C}_3\text{-bis C}_7\text{-})$ -Cycloalkyl, substituiertem Cycloalkylalkyl, substituiertem Heterocycloalkyl, wobei die substituierten Gruppen einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Alkyl, Alkoxy, Arylalkyl, Heteroarylalkyl, $-\text{NO}_2$, Alkyloxyalkyl, Alkyloxyalkoxyalkyl, $\text{C}_3\text{-bis C}_7\text{-Cycloalkyl}$, Aryl, $-\text{CN}$, $-\text{Heteroaryl}$, Heterocycloalkyl, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, Amino, substituiertem Amino, Nitro und Halogen aufweisen; oder R^e ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl und Aryl, und R^f durch

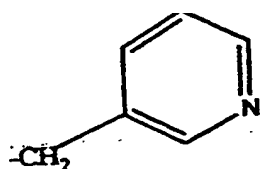
$-(CH_2)_n-R^{15}$ wiedergegeben wird, wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 8 ist und R^{15} ausgewählt ist aus $-C(O)NH_2$, $-SO_2NH_2$, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, gegebenenfalls substituiert durch Alkyl, Alkoxy, Arylalkyl, Heteroarylalkyl, $-NO_2$, Alkyloxyalkyl, Alkyloxyalkyloxyalkyl, C_3 - bis C_7 -Cycloalkyl, Aryl, $-CN$, Heterocycloalkyl, $=O$, $-OH$, Amino, substituiertem Amino, Nitro und Halogen; oder R^{15}



ist, wobei B OH oder NH_2 ist und A NH , O , NOH oder NCN ist, oder $R^{15} NR^{16}R^{17}$ ist, wobei R^{16} H oder Alkyl ist und R^{17} H , Alkyl, SO_2CH_3 oder $C(O)NH_2$ ist; oder R^e und R^f zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkylring bilden, der gegebenenfalls durch OH , NH_2 , NHR^{16} , NHR^{17} , $NR^{16}R^{17}$ oder $(CH_2)_nR^{18}R^{19}$ substituiert ist, wobei R^{16} und R^{17} wie oben definiert sind, R^{18} H oder C_1 - bis C_6 -Alkyl ist und R^{19} ausgewählt ist aus H , C_1 - bis C_6 -Alkyl, substituiertem Alkyl, Arylalkyl, Acyl (z. B. Acetyl, Benzoyl, usw.), Carboxamido, Alkyloxycarbonyl (z. B. Methoxycarbonyl), Arylalkyloxycarbonyl (z. B. Benzyloxycarbonyl), Amidoderivaten, die von Aminosäuren (z. B. Glycin, Alanin, Serin, usw.) abgeleitet sind, Imidat (z. B. Phenoxyimidat), Cyanid, Imidamido (z. B. $C(=NH)NH_2$, $(C=NSO_2NH_2)NH_2$, usw.), Sulfonamido (z. B. SO_2NH_2 , $SO_2N(CH_3)_2$), Sulfonyl (z. B. SO_2CH_3 , $SO_2C_6H_5$, $SO_2CH_2C_6H_5$, usw.), Phosphinat (z. B. $P(=O)(CH_3)_2$), Heterocyclyl und Imidamido (z. B. $(C=NC_6H_5)C_6H_5$, $(C=NH)C_6H_5$, usw.), wobei n wie oben definiert ist; und R^h H oder $=O$ ist; mit der weiteren Maßgabe, dass, wenn R^h H ist und R^b und R^d beide H sind, R^e H ist und R^f



oder



ist, wobei, wenn nicht anders angegeben, die Begriffe die folgenden Bedeutungen haben:

"Alkyl" (einschließlich der Alkylanteile von Alkoxy, Alkylamino und Dialkylamino) für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten steht und ein bis zwanzig Kohlenstoffatome enthält;

"Alkyloxyalkyl" für Alkyl gebunden an ein Sauerstoffatom steht, das wiederum an Alkyl gebunden ist;

"Alkyloxyalkyloxyalkyl" für Alkyl gebunden an ein Sauerstoffatom steht, das wiederum an Alkyl gebunden ist, das wiederum an Sauerstoff gebunden ist, das wiederum an Alkyl gebunden ist;

"Cycloalkyl" für gesättigte carbocyclische Ringe steht, die verzweigt oder unverzweigt sind und 3 bis 20 Kohlenstoffatome aufweisen;

"Heterocycloalkyl" für gesättigte, verzweigte oder unverzweigte carbocyclische Ringe steht, die 3 bis 15 Kohlenstoffatome enthalten, wobei der carbocyclische Ring durch 1 bis 3 Heterogruppen ausgewählt aus $-O$ -, $-S$ - oder $-NR^{10}$ unterbrochen ist, wobei R^{10} H , Alkyl, Aryl oder Arylalkyl ist;

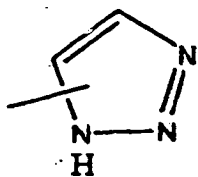
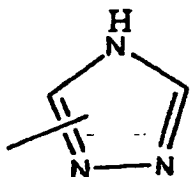
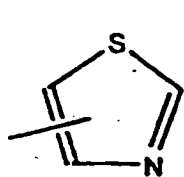
"Aryl" (einschließlich des Arylanteils von Aryloxy und Arylalkyl) für eine carbocyclische Gruppe steht, die 6 bis 15 Kohlenstoffatome enthält und mindestens einen aromatischen Ring aufweist, wobei alle verfügbaren substituierbaren Kohlenstoffatome der carbocyclischen Gruppe als mögliche Bindungspunkte vorgesehen sind, wobei die carbocyclische Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren von Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Phenoxy, CF_3 , Amino, Alkylamino, Dialkylamino, $-COOR^{10}$ oder $-NO_2$ substituiert (z. B. 1 bis 3) ist;

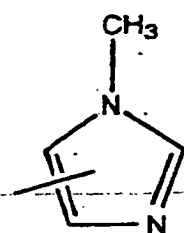
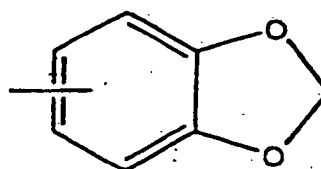
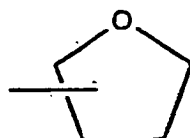
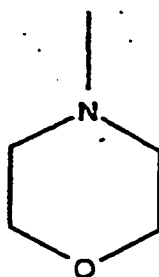
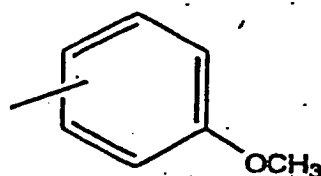
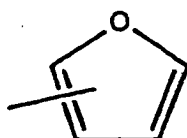
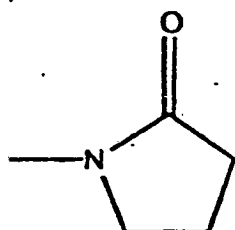
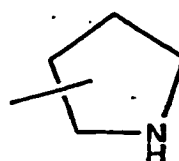
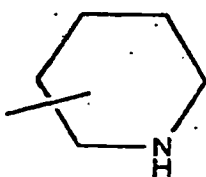
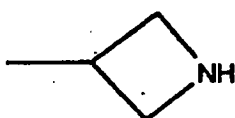
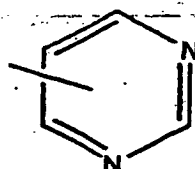
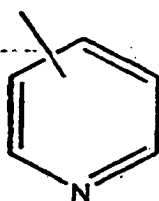
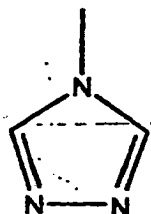
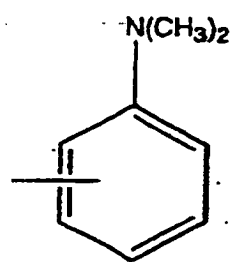
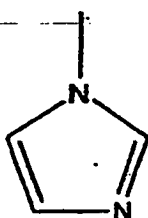
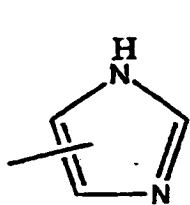
"Halogen" für Fluor, Chlor, Brom und Iod steht; und

"Heteroaryl" für cyclische Gruppen steht, die mindestens ein Heteroatom ausgewählt aus O , S oder N aufweisen, wobei das Heteroatom eine carbocyclische Ringstruktur unterbricht und eine ausreichende Anzahl delo-

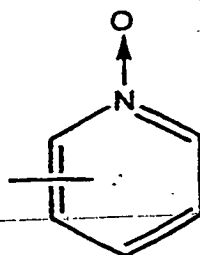
kalisierter π -Elektronen aufweist, um aromatischen Charakter zu liefern, wobei die aromatischen heterocyclischen Gruppen 2 bis 14 Kohlenstoffatome enthalten.

2. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R^e H, ist, R^f $-(CH_2)_nR^{15}$ ist und R^{15} ausgewählt ist aus





und

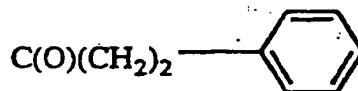
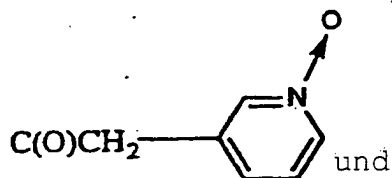
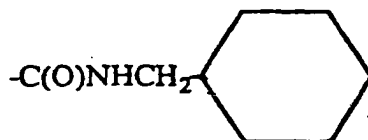
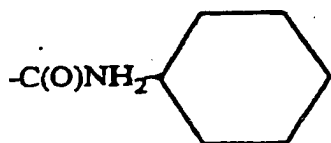


3. Verbindung nach Anspruch 1, bei der a N ist und R^h H ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R^a und R^d Br sind und R^c Cl ist.

5. Verbindung nach Anspruch 2, bei der R ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H,

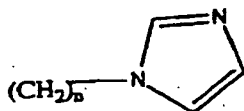
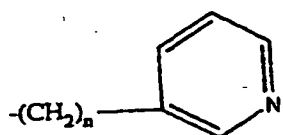
$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$,



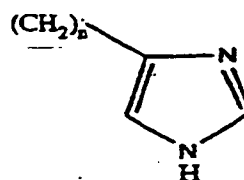
6. Verbindung nach Anspruch 1, bei der $\text{R}^h \text{O} =$ ist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, bei der $\text{R}^e \text{H}$ ist und $\text{R}^f -(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{15}$ ist.

8. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R^f

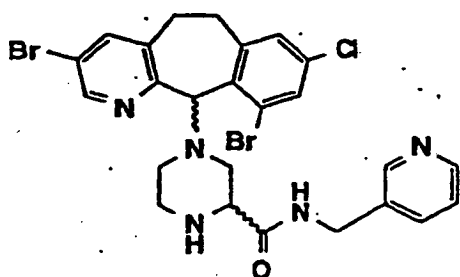


oder

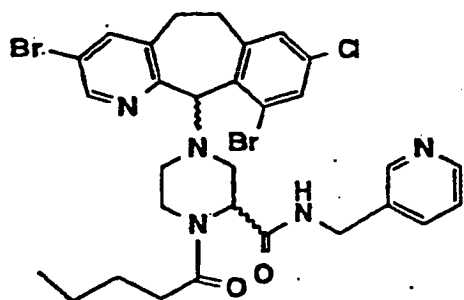


ist.

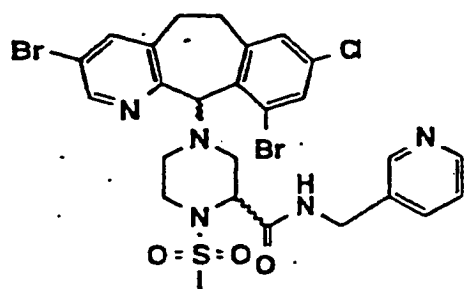
9. Verbindung, oder pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



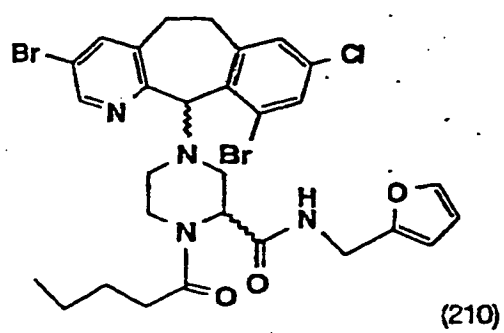
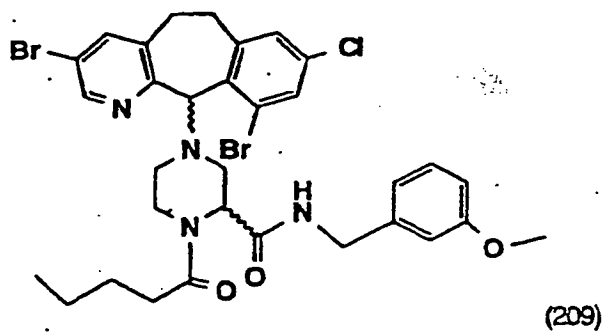
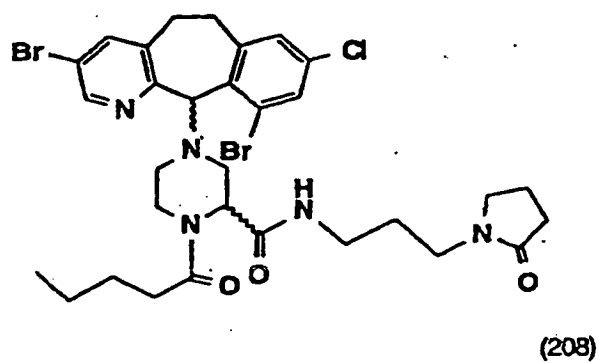
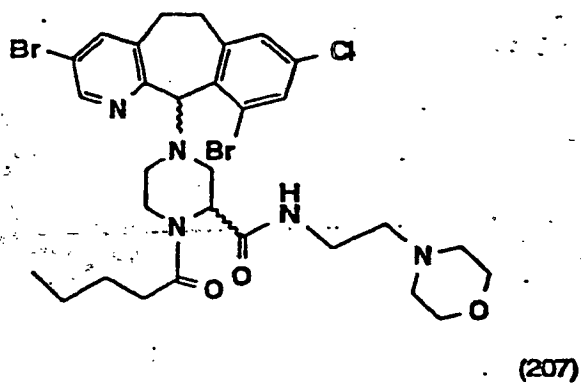
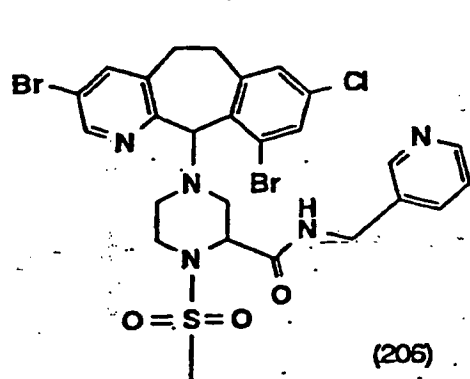
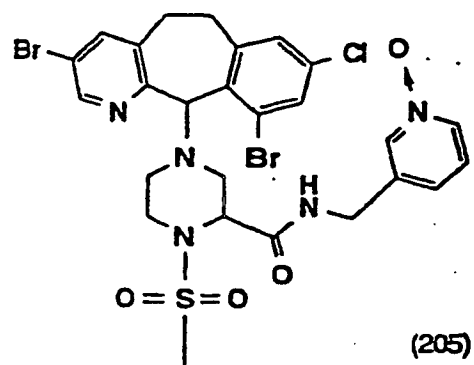
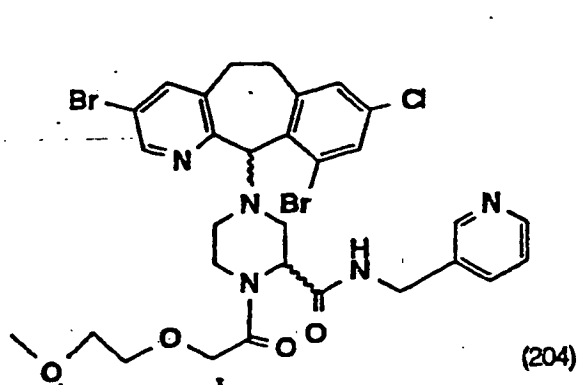
(200)

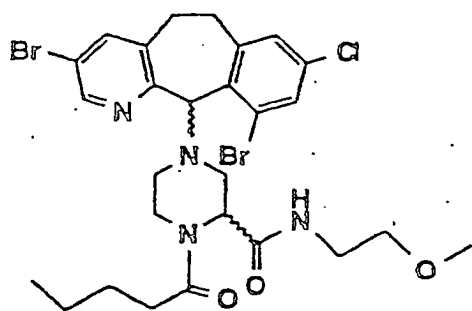


(201)

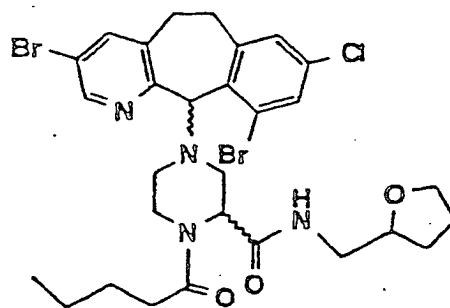


(202)

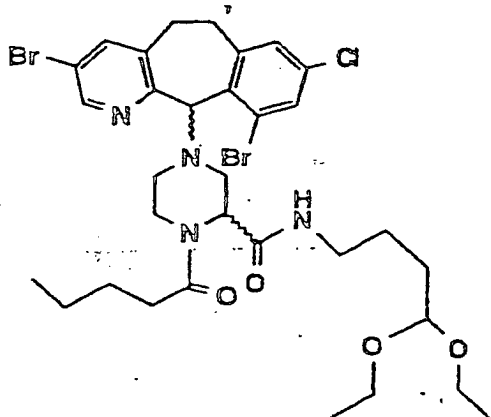




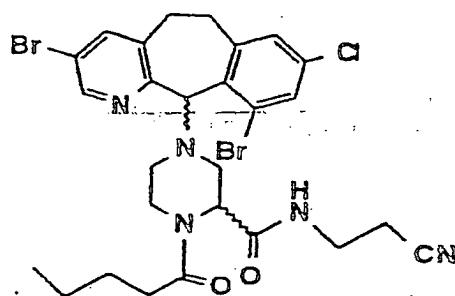
(211)



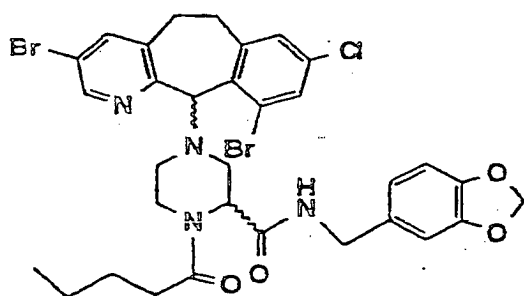
(212)



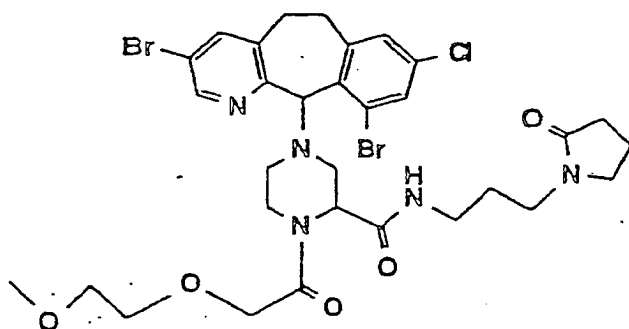
(213)



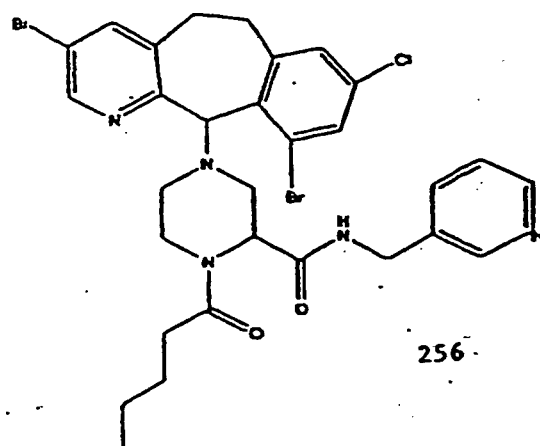
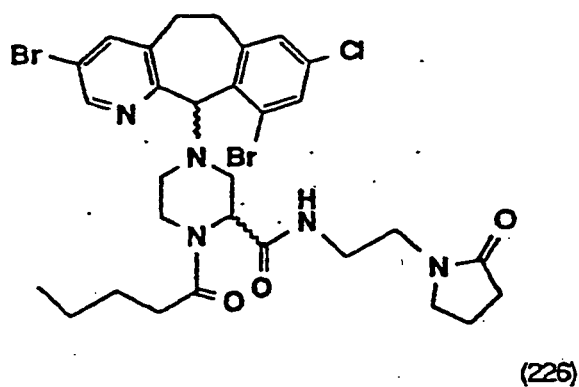
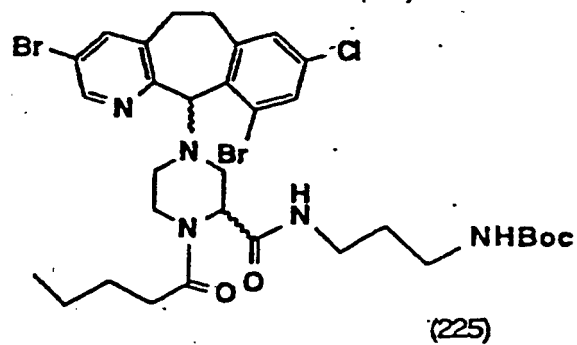
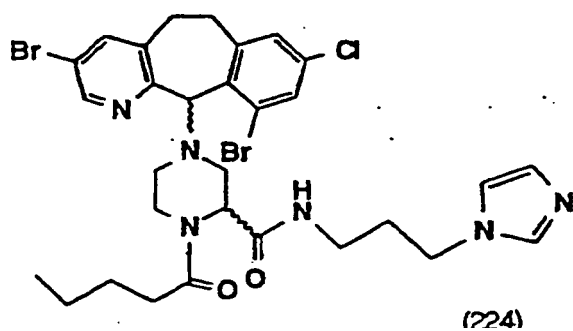
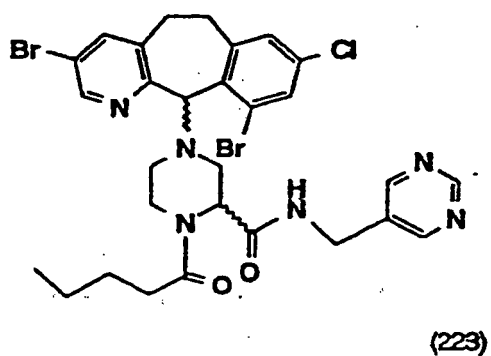
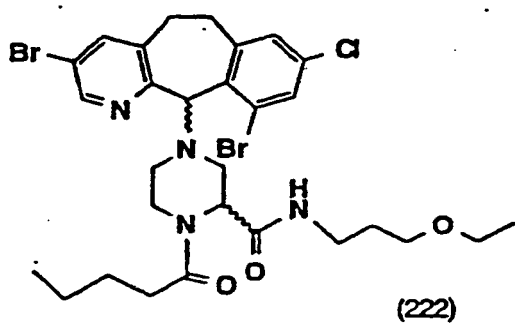
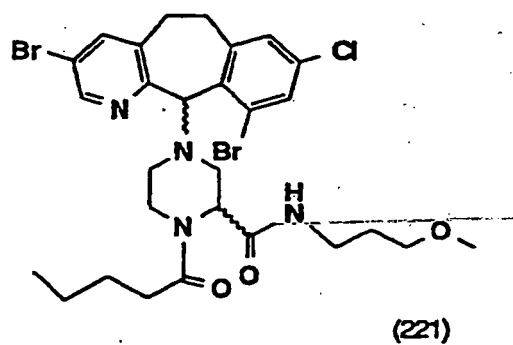
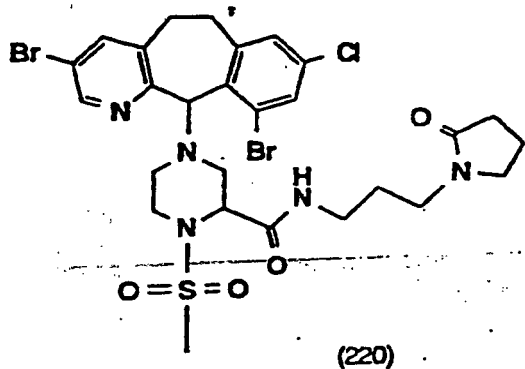
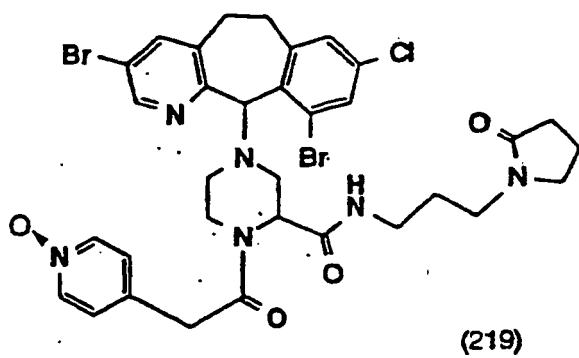
(214)



(215)



(217)



10. Verwendung einer Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung des abnormalen Wachstums von Zellen.

11. Verwendung nach Anspruch 10, bei der die inhibierten Zellen Tumorzellen sind, die ein aktiviertes ras-Onkogen exprimieren.

12. Verwendung nach Anspruch 10 oder 11, bei der die inhibierten Zellen Pankreastumorzellen, Lungenkrebszellen, myeloide Leukämietumorzellen, Thyroidfollikel-Tumorzellen, myelodysplastische Tumorzellen, Epidermalkarzinom-Tumorzellen, Blasenkarzinom-Tumorzellen oder Colon-Tumorzellen sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen