

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Februar 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/013102 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 213/74**,
401/12, 213/73, 213/75, 409/12, 401/04, 413/14, 401/14,
413/04, 417/10, 213/61, 417/04, A61K 31/44, A61P
19/00, 35/00

(30) Angaben zur Priorität:

102 35 690.4 31. Juli 2002 (31.07.2002) DE
103 28 036.7 19. Juni 2003 (19.06.2003) DE

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007964

(71) Anmelder: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Juli 2003 (22.07.2003)

(72) Erfinder: **HUTH, Andreas**; Eichbuschallee 1, 12437
Berlin (DE). **KRÜGER, Martin**; Heerruferweg 7A, 13465
Berlin (DE). **ZORN, Ludwig**; Osianderweg 45A, 13509
Berlin (DE). **INCE, Stuart**; Stephanstrasse 52, 10559
Berlin (DE). **THIERAUCH, Karl-Heinz**; Hochwildpfad
45, 14169 Berlin (DE). **MENRAD, Andreas**; Allerstrasse

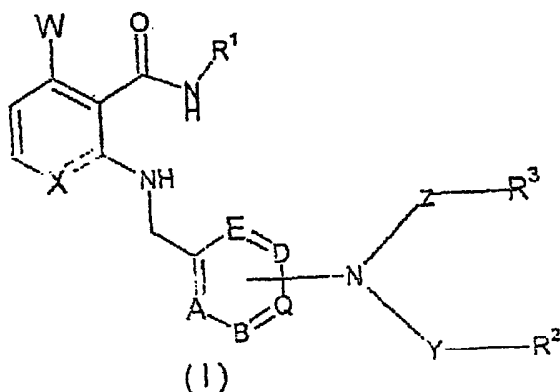
(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: VEGFR-2 AND VEGFR-3 INHIBITORY ANTHRANYLAMIDOPYRIDINES

(54) Bezeichnung: VEGFR-2 UND VEGFR-3 INHIBITORISCHE ANTHRANYLAMIDPYRIMIDENE



(57) Abstract: VEGFR-2 and VEGFR-3 inhibitory anthranilamidopyridinamides, the production and use thereof as medicaments for the treatment of diseases caused by persistent angiogenesis and intermediates for production of the compounds are disclosed. Said compounds can be used, for example, in tumour or metastasis growth, psoriasis, Kaposi's sarcoma, restenosis, such as for example, stent-induced restenoses, endometriosis, Crohn's disease, Hodgkin's disease, leukaemia, arthritis, such as rheumatoid arthritis, haemangioma, angiofibroma, eye disease, such as diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, renal diseases, such as glomerulonephritis, diabetic nephropathy, malignant nephrosclerosis, thrombotic microangiopathic syndrome, transplant rejection and glomerulopathy, fibrotic diseases, such as liver cirrhosis, mesangial cell proliferative diseases, arteriosclerosis, injuries to nervous tissue and inhibition of the reocclusion of vessels after balloon catheter

treatment, in vessel prosthetics, or after the application of mechanical devices to hold open vessels, such as for example, stents, as immune suppressants, as a support for scar-free wound healing, age spots and contact dermatitis. Said compounds may also be used as VEGFR-3 inhibitors in lymphangiogenesis.

(57) Zusammenfassung: Es werden VEGFR-2 und VEGFR-3 inhibitorische Anthranilamidpyridinamide, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden sowie Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen beschrieben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind verwendbar als, bzw. bei Tumor- oder Metastasenwachstum, Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2004/013102 A1



7, 16515 Oranienburg (DE). **HABEREY, Martin**; Steinstrasse 1, 12169 Berlin (DE). **HESS-STUMP, Holger**; Wildganssteig 97, 13503 Berlin (DE).

TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verletzungen des Nervengewebes und Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, als Unterstützung bei der narbenfreien Wundheilung, Altersflecken und Kontaktdermatitis. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls verwendbar als VEGFR-3 Inhibitoren bei der Lymphangiogenese.

VEGFR-2 und VEGFR-3 inhibitorische Anthranylamidpyridine

Die Erfindung betrifft VEGFR-2 und VEGFR-3 inhibitorische Anthranylamidpyridine, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden sowie Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen.

Persistente Angiogenese kann die Ursache oder Voraussetzung für verschiedene Erkrankungen wie Tumor- oder Metastasenwachstum, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen und Arteriosklerose sein oder zu einer Verschlimmerung dieser Erkrankungen führen.

Die persistente Angiogenese wird durch den Faktor VEGF über seinen Rezeptor induziert. Damit VEGF diese Wirkung entfalten kann ist es nötig, daß VEGF am Rezeptor bindet und eine Tyrosinphosphorylierung hervorgerufen wird.

Eine direkte oder indirekte Inhibition des VEGF-Rezeptors (VEGF = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) kann zur Behandlung derartiger Erkrankungen und anderer VEGF-induzierter pathologischer Angiogenese und vaskularer permeabler Bedingungen, wie Tumor-Vaskularisierung, verwendet werden. Beispielsweise ist bekannt, daß durch lösliche Rezeptoren und Antikörper gegen VEGF das Wachstum von Tumoren gehemmt werden kann.

Aus der WO 00/27820 (z. B. Beispiel 38) sind Anthranylamidpyridone bekannt, die als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische

Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, zum Einsatz kommen.

10

Die aus der WO 00/27820 bekannten Verbindungen sind in den angegebenen Indikationen zwar allgemein wirksam, aber ihre Wirksamkeit ist schwach ausgeprägt.

15 Ferner sind aus der WO 00/27819 (Beispiel 2.54) Anthranylsäureamide bekannt, die zwar gut wirksam sind, aber auch eine gute Inhibition des Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4 aufweisen. Das Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4 ist eines der wesentlichen metabolischen Enzyme, über das Arzneimittel abgebaut werden. Eine Inhibition dieses Isoenzym führt zu unerwünschten
20 Arzneimittelwechselwirkungen, insbesondere bei multimorbiden (mehrfach erkrankten) Patienten. Ferner besteht das Problem, daß bei einer Kombinationstherapie mit anderen Medikamenten eine erhöhte Toxizität auftritt, die aus der Hemmung des Abbaus der Verbindungen und der damit verbundenen zu hohen Serumspiegel resultiert.

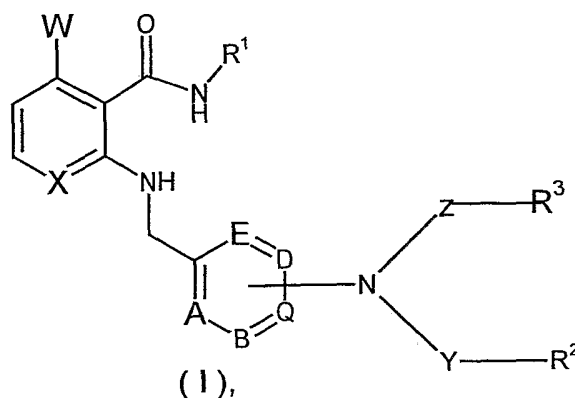
25

Es besteht daher der Wunsch nach Wirkstoffen, die einerseits wirksam und andererseits besser verträglich sind, bzw. keine unerwünschten Nebenwirkungen aufweisen.

30

Es besteht daher ein Wunsch nach einerseits wirksameren und andererseits verträglicheren Verbindungen.

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I,



5

in der

X für CH oder N steht,

W für Wasserstoff oder Fluor steht,

10 A, B, D,

E und Q jeweils unabhängig voneinander für ein Stickstoff- oder Kohlenstoff-Atom stehen, wobei im Ring nur maximal zwei Stickstoffatome vorhanden sein können,

R¹ für Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₁₂-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, Aralkyloxy, C₁-C₁₂-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-alkyl, Cyano-C₁-C₆-alkyl oder mit der Gruppe =O, -SO₂R⁶ oder -OR⁵ substituiert sein kann, wobei das C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls auch mit der Gruppe -OR⁵ oder -NR⁹R¹⁰ substituiert sein kann,

15

20

Y und Z jeweils unabhängig voneinander für eine Bindung oder für die Gruppe =CO, =CS oder =SO₂ stehen,

R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe -CONR⁹R¹⁰, -SO₂R⁶, -COR¹¹, -COC₁-C₆-Alkyl, -CO-C₁-C₆-Alkyl-R¹¹, -NR⁹R¹⁰ oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy,

25

Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe –
 NR⁷R⁸, -OR⁵, -C₁-C₆-Alkyl-OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁶
 substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkenyl,
 Aryl oder Heteroaryl stehen, oder

5 R², R³, Y

und Z

gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen 3-8 gliedrigen
 gesättigten oder ungesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls
 weitere Heteroatome im Ring enthalten kann und gegebenenfalls
 ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano,
 C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl
 10 oder mit der Gruppe =O, -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁶
 substituiert sein kann,

R⁴ für C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl oder Heteroaryl steht,

R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl,, C₁-C₁₂-Alkoxy,
 15 Halo-C₁-C₁₂-Alkyl oder Halo-C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

R⁶ für Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Halo-C₁-C₁₂-alkyl, Aryl oder
 Heteroaryl oder für die Gruppe - NR⁹R¹⁰ steht, wobei das Aryl oder
 Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden mit C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen oder Halo-
 20 C₁-C₆-alkoxy substituiert sein kann,

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₁₂-Alkyl stehen,
 und

R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-
 Alkenyl, Aryl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder für die Gruppe –CONR⁷R⁸,
 25 oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden mit Aryl, Morpholino, Hydroxy, Halogen, C₁-C₁₂-Alkoxy
 oder mit der Gruppe –NR⁷R⁸ substituiertes C₁-C₁₂-Alkyl stehen,
 wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
 oder verschieden mit C₁-C₆-Alkoxy oder Halo-C₁-C₆-alkyl
 30 substituiert sein kann,
 oder

R⁹ und R¹⁰ gemeinsam einen 5-8-gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, und
R¹¹ für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, Hydroxy-C₁-C₆-alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Biphenyl oder Naphthyl steht, wobei das Phenyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl oder Halo-C₁-C₆-alkyl substituiert sein kann, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Tautomeren und Salze verbesserte Eigenschaften aufweisen d. h. eine gute Wirksamkeit bei gleichzeitig geringerer CYP450 3A4 Inhibition aufweisen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern eine Tyrosinphosphorylierung bzw. stoppen die persistente Angiogenese und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren, wobei sie sich insbesondere durch eine geringere Inhibition von Isoformen des Cytochroms P 450 (3A4) auszeichnen.

Die Medikation mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann daher auch ohne Rücksicht auf begleitend verabreichte Arzneimittel, die über diese Isoformen abgebaut werden, risikolos erfolgen.

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl zu verstehen.

Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie beispielsweise Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, sek. Butyloxy, Pentyloxy, Isopentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy, Nonyloxy, Decyloxy, Undecyloxy oder Dodecyloxy zu verstehen.

Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkylringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl, aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe wie zum Beispiel Adamantanyl zu verstehen.

5

Die Cycloalkylreste können anstelle der Kohlenstoffatome ein oder mehrere Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel und/ oder Stickstoff enthalten. Bevorzugt sind solche Heterocycloalkyle mit 3 bis 8 Ringatomen.

- 10 Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl oder Cyclodecenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

- 15 Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Unter Halo-Alkyl, Halo-Alkoxy, etc. ist zu verstehen, daß das Alkyl, Alkoxy, etc. ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiert ist.

- 20 Unter Alkenyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkenyl-Rest zu verstehen, der 2 - 6, bevorzugt 4 - 6 C-Atome enthält. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

25

Der Arylrest umfaßt jeweils 3 – 12 Kohlenstoffatome und kann jeweils benzokondensiert sein.

Beispielsweise seien genannt: Cyclopropenyl, Cyclopentadienyl, Phenyl, TropyI, Cyclooctadienyl, Indenyl, Naphthyl, Azulenyl, Biphenyl, Fluorenyl, Anthracenyl
30 etc.

Der Heteroarylrest umfaßt jeweils 3 - 16 Ringatome und kann anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel im Ring enthalten, und kann mono-, bi- oder tricyclisch sein, und kann zusätzlich jeweils benzokondensiert sein.

5

Beispielsweise seien genannt:

Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, 10 Indolyl, Isoindolyl, etc.; oder Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Chinolyl, Isochinolyl, etc.; oder Azocinyl, Indolizinyll, Purinyl, etc. und Benzoderivate davon; oder Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyll, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl, 15 Xanthenyl, Oxepinyl, etc.

Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, 20 Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate.

Unter Heteroatomen sind Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefel-Atome zu verstehen.

25

Unter einem 3 bis 8 gliedrigen Ring in der Bedeutung von R², R³, Y und Z, der gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildet wird, sind C₃-C₈-Cycloheteroalkyle und C₃-C₈-Heteroaryle zu verstehen.

30 Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-

glukamin, Ethylglukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

- 5 Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure u.a.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten
10 auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren.

Als interessant haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I
15 erwiesen, in der

- | | |
|-----------------------------------|--|
| X | für CH steht, |
| W | für Wasserstoff steht, |
| A, B, D, | |
| E und Q | als Ring gemeinsam für Pyridyl steht, |
| 20 R ¹ | für Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₃ -C ₆ -Cycloalkyl, C ₄ -C ₆ -Alkenyl, C ₂ -C ₆ -Alkynyl, Aralkyloxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halo-C ₁ -C ₆ -alkyl, Cyano-C ₁ -C ₆ -alkyl oder mit der Gruppe =O, -SO ₂ R ⁶ oder -OR ⁵ substituiert sein kann, wobei das |
| 25 | C ₁ -C ₆ -Alkyl gegebenenfalls auch mit der Gruppe -OR ⁵ oder -NR ⁹ R ¹⁰ substituiert sein kann, |
| Y und Z | jeweils unabhängig voneinander für eine Bindung stehen, |
| R ² und R ³ | unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe -CONR ⁹ R ¹⁰ , -SO ₂ R ⁶ , -COR ¹¹ , -COC ₁ -C ₆ -Alkyl, -CO-C ₁ -C ₆ -Alkyl-R ¹¹ ,
30 -NR ⁹ R ¹⁰ oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Hydroxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, Halo-C ₁ -C ₆ -Alkyl oder mit der Gruppe - |

NR^7R^8 , $-\text{OR}^5$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-OR}^5$, $-\text{SR}^4$, $-\text{SOR}^4$ oder $-\text{SO}_2\text{R}^6$
 substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkenyl}$,
 Aryl oder Heteroaryl stehen, oder

R^2 , R^3 , Y

- 5 und Z gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen 3-8 gliedrigen
 gesättigten oder ungesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls
 weitere Heteroatome im Ring enthalten kann und gegebenenfalls
 ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano,
 $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkoxy}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Hydroxy- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$
 10 oder mit der Gruppe $=\text{O}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^4$, $-\text{SOR}^4$ oder $-\text{SO}_2\text{R}^6$
 substituiert sein kann,
- R^4 für $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Aryl oder Heteroaryl steht,
- R^5 für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$ oder Halo- $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$ steht,
- 15 R^6 für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Aryl, Heteroaryl oder
 für die Gruppe $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ steht, wobei das Aryl oder Heteroaryl selbst
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit
 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Halogen oder Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$
 substituiert sein kann,
- 20 R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ stehen,
 R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, Aryl, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$ oder für die Gruppe $-\text{CONR}^7\text{R}^8$,
 oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden mit Aryl, Morpholino, Hydroxy, Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkoxy}$
 25 oder mit der Gruppe $-\text{NR}^7\text{R}^8$ substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ stehen,
 wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
 oder verschieden mit $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ oder Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$
 substituiert sein kann, und
- R^{11} für $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Hydroxy- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, Hydroxy- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$, Phenyl, Pyridyl, Biphenyl oder Naphthyl
 30 steht, wobei das Phenyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden mit $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ substituiert sein

kann, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Tautomeren und Salze.

- 5 Von besonderem Interesse sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- X für CH steht,
- W für Wasserstoff steht,
- A, B, D,
- 10 E und Q als Ring gemeinsam für Pyridyl steht,
- R¹ für Phenyl, Chinoliny, Isochinoliny oder Indazolyl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkiny, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-alkyl oder Cyano-C₁-C₆-alkyl substituiert sein kann, wobei
- 15 das C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls auch mit der Gruppe -OR⁵ oder -NR⁹R¹⁰ substituiert sein kann,
- Y und Z jeweils unabhängig voneinander für eine Bindung oder für die Gruppe =CO stehen,
- R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe
- 20 -CONR⁹R¹⁰, -SO₂R⁶, -COR¹¹, -COC₁-C₆-Alkyl, -CO-C₁-C₆-Alkyl-R¹¹, -NR⁹R¹⁰ oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe -NR⁷R⁸ oder -OR⁵ substituiertes C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl stehen, oder
- R², R³, Y
- 25 und Z gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen 3-8 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome im Ring enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl
- 30 oder mit der Gruppe =O, -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁶ substituiert sein kann,
- R⁵ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht,

- R^6 für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Halo- C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl, Benzyl, Thiophenyl oder Pyridyl steht, wobei das Phenyl, Benzyl, Thiophenyl und Pyridyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen oder Halo- C_1 - C_6 -Alkoxy substituiert sein kann,
- R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl stehen,
- R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, Phenyl, Biphenyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Naphthyl oder für die Gruppe $-\text{CON}^7\text{R}^8$ oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Phenyl, Morpholino, Hydroxy, Halogen, C_1 - C_{12} -Alkoxy oder mit der Gruppe $-\text{NR}^7\text{R}^8$ substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl stehen, wobei das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1 - C_6 -Alkoxy oder Halo- C_1 - C_6 -alkyl substituiert sein kann, und
- R^{11} für C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, Hydroxy- C_1 - C_6 -alkoxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Biphenyl oder Naphthyl steht, wobei das Phenyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1 - C_6 -Alkyl oder Halo- C_1 - C_6 -alkyl substituiert sein kann, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Tautomeren und Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren physiologisch verträglichen Salze verhindern eine Tyrosinphosphorylierung bzw. stoppen die persistente Angiogenese und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren, wobei sie sich insbesondere durch eine geringere Inhibition von Isoformen des Cytochroms P 450 (3A4) auszeichnen. Die Medikation mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann daher auch ohne Rücksicht auf begleitend verabreichte Arzneimittel, die über diese Isoformen abgebaut werden, risikolos erfolgen.

Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer inhibitorischen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von

5 Erkrankungen, die durch eine persistente Angiogenese hervorgerufen oder gefördert werden.

Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT identifiziert werden, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von

10 solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor ausgelöste persistente Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen oder gefördert werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der

15 erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren bzw. deren Verwendung.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Tumor- oder Metastasenwachstum, Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease,

25 Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome,

30 Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach

dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis zum Einsatz kommen.

5

Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen eine schnelle Narbenbildung an den Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die Narbenbildung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen. Damit würde eine Rekonstruktion der Nervenverbindungen erleichtert.

10

Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

15

Die Lymphangiogenese spielt eine wichtige Rolle bei der lymphogenen Metastasierung (Karpanen, T. et al., Cancere Res. 2001 Mar 1, 61(5): 1786-90, Veikkola T. et al., EMBO J. 2001, Mar 15; 20 (6): 1223-31).

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen nun ebenfalls hervorragende Wirkung als VEGFR Kinase 3 - Inhibitoren und eignen sich daher auch als wirksame Inhibitoren der Lymphangiogenese.

25

Durch eine Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen wird nicht nur eine Reduzierung der Größenentwicklung von Metastasen, sondern auch eine Verringerung der Anzahl der Metastasen erreicht.

Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

30

Die Erfindung betrifft somit ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als, bzw. zur Behandlung von Tumor- oder Metastasenwachstum, Psoriasis,

Kaposis Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie
5 Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach
10 Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, als Unterstützung bei der narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.

15 Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese
20 in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die
25 pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

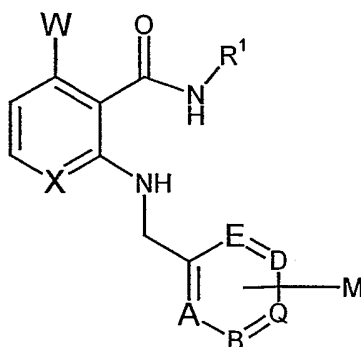
Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

- 5 Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

- 10 Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff oder bei Bedarf ein oder mehrere Geschmacksstoffe beigelegt ist.

- 15 Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden
20 kann.
Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich
25 bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der allgemeinen Formel I dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II,

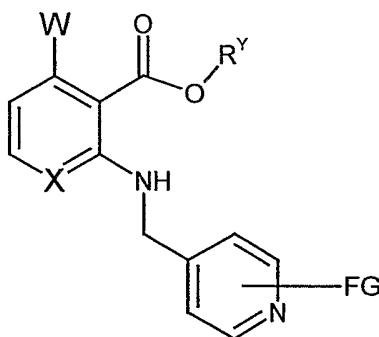


(II),

in der A, B, D, E, Q, W, X und R¹ die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und M für Halogen steht, zunächst in ein Amin überführt und anschliessend acyliert oder M durch eine NHCOR¹-Gruppe substituiert.

5

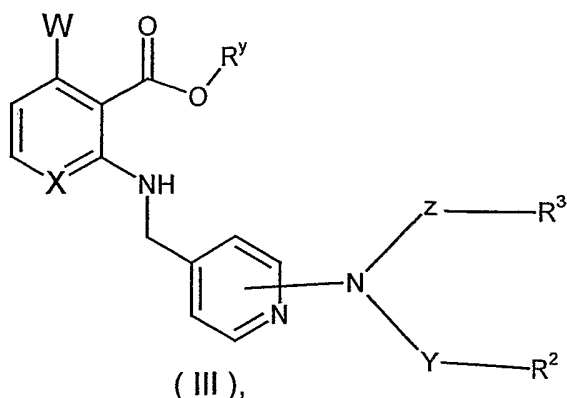
Ferner gelangt man zu Verbindungen der allgemeinen Formel I auch dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel IIa,



(IIa),

10

in der Rʸ für C₁-C₆-Alkyl oder Wasserstoff steht und FG eine Fluchtgruppe wie z.B. Halogen, O-Triflat, O-Mesylat, O-Tosylat oder Sulfon bedeutet, zunächst in ein Amid überführt und anschliessend die Fluchtgruppe durch eine N(Y-R²)-R³-Gruppe substituiert, oder eine Verbindung III



in der R^2 , R^3 Y und Z die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R^y für C_1 - C_6 -Alkyl oder Wasserstoff steht, zunächst
 5 verseift und dann in das Amid überführt.

Die Amidbildung erfolgt nach literaturbekannten Methoden.

Zur Amidbildung kann man von einem entsprechenden Ester ausgehen. Der Ester wird nach J. Org. Chem. 1995, 8414 mit Aluminiumtrimethyl und dem
 10 entsprechenden Amin in Lösungsmitteln wie Toluol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Enthält das Molekül zwei Estergruppen, werden beide in das gleiche Amid überführt. Statt Aluminiumtrimethyl kann man auch Natriumhexamethyldisilazid verwenden.

15 Zur Amidbildung stehen aber auch alle aus der Peptidchemie bekannten Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise kann die entsprechende Säure in aprotischen polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid über eine aktiviertes Säurederivat, zum Beispiel erhältlich mit Hydroxybenzotriazol und einem Carbodiimid wie zum Beispiel Diisopropylcarbodiimid, bei
 20 Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 80°C mit dem Amin umgesetzt werden. Man kann die Reaktion zwischen Carbonsäure und Amin aber auch durch Aktivierungsreagenzien wie HATU (N-Dimethylamino-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridin-1-ylmetylen]-N-methylmethanaminium hexafluorophosphat-N-oxid) herbeiführen,
 25 wobei polare aprotische Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid sich für die Reaktion eignen. Der Zusatz einer Base wie N-Methylmorpholin ist nötig.

Die Reaktion läuft bei Temperaturen von 0-100°C ab, wobei vorzugsweise bei Raumtemperatur gearbeitet wird, in manchen Fällen ein Erwärmen aber unabdingbar ist. Für die Amidbildung kann auch das Verfahren über das Säurehalogenid, das gemischte Säureanhydrid, Imidazolid oder Azid eingesetzt werden. Ein vorheriger Schutz einer zusätzlichen Aminogruppe beispielsweise als Amid ist nicht in allen Fällen erforderlich, kann die Reaktion aber günstig beeinflussen.

Im Fall von Bissäurechloriden können cyclische Verbindungen entstehen. Auch bei Halogensäurehalogeniden können cyclische Verbindungen entstehen. Der Ringschluss wird dann gegebenenfalls durch Zufügen einer starken Base, wie zum Beispiel Natriumalkoholaten, vollzogen. Analoges gilt für die Sulfonsäurehalogenide, wobei auch Doppelsulfonierungen eintreten können.

Die Harnstoffe erzeugt man aus Aminoverbindungen durch Umsetzung mit Isocyanaten. Inerte Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder auch Dimethylformamid bei Temperaturen von Raumtemperatur bis 100°C, vorzugsweise bei 60°C. Druck ist für die Reaktion günstig.

Die Umsetzung von Halogenpyridinen mit Amiden erfolgt unter Katalyse, beispielsweise durch Palladium- oder Kupferkatalyse. Bei der Kupferkatalyse (Literatur, s. Synlett. 2002, 427) werden Lösungsmittel wie Dioxan oder Dimethylformamid bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise 120°C benutzt. Als Base benutzt man Kaliumphosphat oder auch Cäsiumkarbonat. Etylendiamin ist zur Komplexbildung des als Katalysator verwendeten Kupfer(I)jodids vorteilhaft. Eine Anwendung von Druck ist nicht schädlich. Bei Palladiumkatalyse kann man sowohl Palladium(II)-Salze wie Palladium(II)acetat als auch Palladium(0)komplexe wie Palladium(O)₂dibenzylidenacetone₃ (Literatur s. JACS 2002, 6043, THL 1999, 2035, Org. Lett 2001, 2539, THL 2001, 4381 oder THL 2001, 3681). Als Lösungsmittel werden Toluol, Dioxan oder Dimethylformamid bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise um

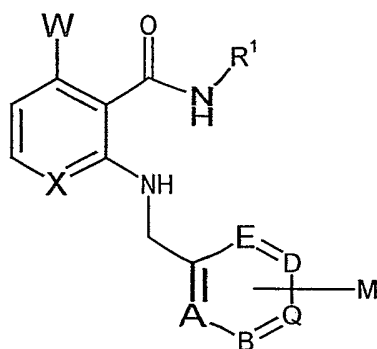
100°C benutzt. Als Co-Ligand werden BINAP, DPPF oder Xanthphos benutzt. Es ist auch eine Base nötig. Dafür greift man auf Cäsiumkarbonat, Kaliumphosphat oder auch Natrium-t-butylat. zurück. Diese Bestandteile können verschieden kombiniert werden.

5

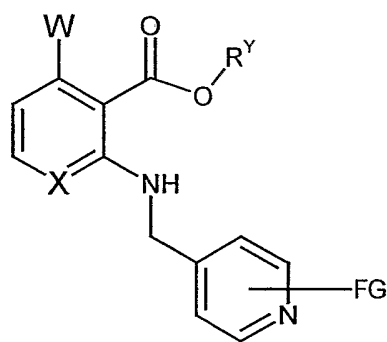
Die Herstellung der Pyridinamine aus den entsprechenden 2-Halopyridinen erfolgt in Lösungsmitteln wie Pyridin oder in protischen polaren Lösungsmitteln wie Ethylenglykol bei Temperaturen bis 200°C. Eine Katalyse durch Kupfer(I)-Salze kann für die Reaktion förderlich sein. Die Anwendung von Druck ist im
10 Fall der Umsetzung von niedrig siedenden Aminen zwingend nötig, kann aber auch bei den übrigen Aminen vorteilhaft angewandt werden.

Die Etherspaltung gelingt nach bekannten Methoden beispielsweise durch Umsetzung mit Bortribromid in inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid bei
15 Temperaturen von -78°C bis Raumtemperatur, vorzugsweise bei -78°C.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln II, IIa und III

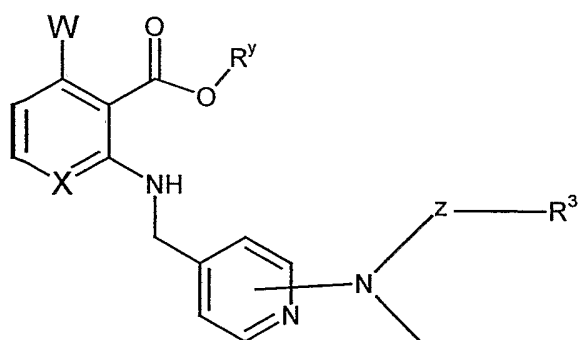


(II),



(IIa)

und



(III),

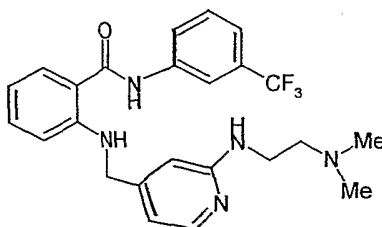
in denen A, B, D, E, Q, W, X, Y, Z, R² und R³ die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und M für Halogen, FG für eine Fluchtgruppe wie z.B. Halogen, O-Triflat, O-Mesylat, O-Tosylat oder Sulfon und R^y für C₁-C₆-Alkyl oder Wasserstoff stehen, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar und sind somit ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

Beispiel 1.0

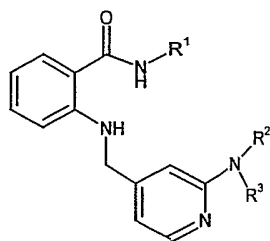
Herstellung von 2-{{2-(2-Dimethylamino-ethylamino)-pyridin-4-ylmethyl}-amino}-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid



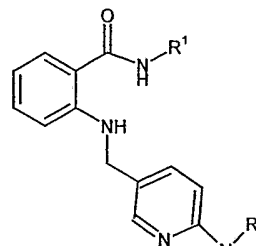
90 mg (0,2 mMol) 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid werden in 3 ml Pyridin gelöst und mit 1 ml N,N-Dimethyl-aminoethylamin versetzt und in einem Druckgefäß 5 Stunden auf 200 °C Badtemperatur erhitzt. Nach Abkühlen wird eingeeengt und man erhält 90 mg 2-{{2-(2-Dimethylamino-ethylamino)-pyridin-4-ylmethyl}-amino}-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid.

Schmelzpunkt: 100°C

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



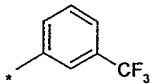
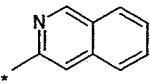
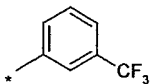
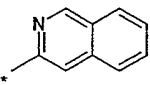
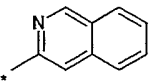
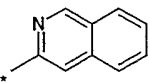
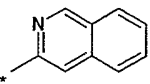
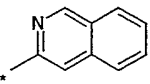
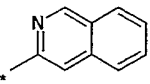
Typ A

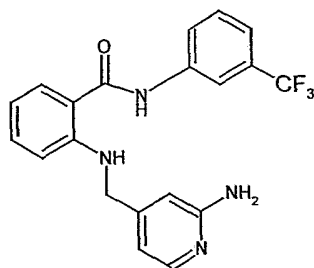


Typ B

5

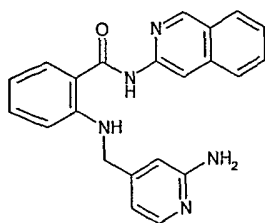
Bsp.-Nr.	Typ	R ²	R ³	R ¹	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
1.1	A	-(CH ₂) ₂ -OH	H		430,5	
1.2	A	-(CH ₂) ₂ -OH	H		413,5	130-132
1.3	A	-(CH ₂) ₃ OH	H		444,5	148
1.4	A	-(CH ₂) ₄ OH	H		458,5	124
1.5	A	-(CH ₂) ₅ OH	H		472,5	70
1.6	A	-(CH ₂) ₂ OMe	H		444,5	
1.7	A		H		444,5	80
1.8	A		H		444,5	65
1.9	A		H		444,5	81

Bsp.-Nr.	Typ	R ²	H ³	R ¹	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
1.10	A	(CH ₂) ₃ NMe ₂	H		471,5	68
1.11	B	-(CH ₂) ₂ -OH	H		413,5	Harz
1.12	A	Phenyl	H		462,5	
1.13	A	-(CH ₂) ₅ -			437,54	
1.14	A	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -			439,52	174
1.15	A	-(CH ₂) ₂ -NMe-(CH ₂) ₂ -			452,56	85
1.16	A	-(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₂ -			455,58	158
1.17	A	-(CH ₂) ₂ -SO ₂ -(CH ₂) ₂ -			487,58	
1.18	A	-(CH ₂) ₄ -			423,52	148

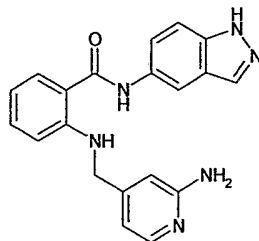
Beispiel 2.0**Herstellung von 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid**

8,747g (19,4 mMol) 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid werden mit 175 mg Kupfer-(I)-oxyd in 150 ml Ethandiol 23 Stunden unter 10 bar Ammoniakdruck auf 80 °C im Autoklaven erwärmt. Nach
10 Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand über Kieselgel mit einem Gradienten von Essigester:Ethanol=100:0 bis 0:100 als Elutionsmittel gereinigt. Man erhält 4,15 g (51 % der Theorie) an 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid vom Schmelzpunkt 64°C.

15 In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

Beispiel 2.1**2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-isochinolin-3-yl-benzamid**

Schmelzpunkt: 202°C

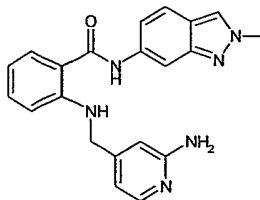
Beispiel 2.2**2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]- *N*-(1*H*-indazol-5-yl)-benzamid**

5 MS: m/e 358

Schmpkt: 200 °C

Beispiel 2.3

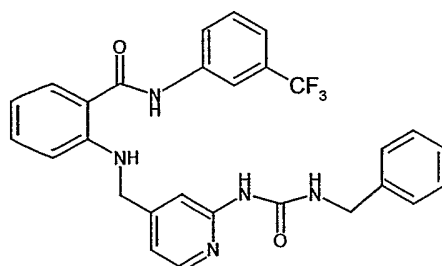
10

2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]- *N*-(2-methyl-2*H*-indazol-6-yl)-benzamid

15

MW: 372,43

20

Beispiel 3.0**Herstellung von 2-[[2-(3-Benzyl-ureido)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid**

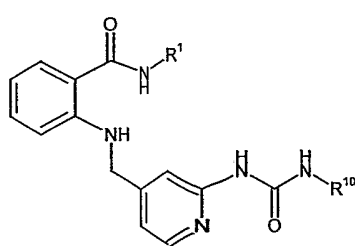
5

100 mg (0,26 mMol) an 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid werden in 2,5 ml Methylenchlorid mit 37,9 mg (0,29 mMol) Benzylisocyanat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand chromatographiert. Man erhält

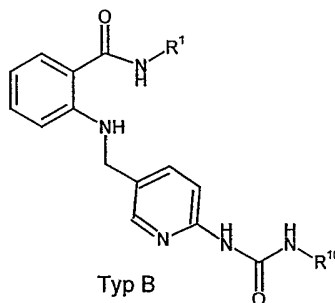
66 mg (49% der Theorie) an 2-[[2-(3-Benzyl-ureido)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid vom Schmelzpunkt 153 °C.

10

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



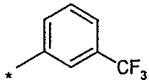
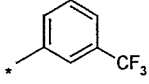
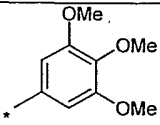
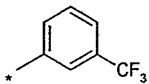
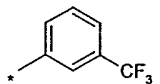
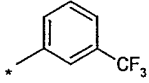
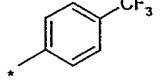
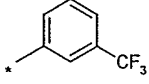
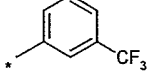
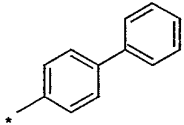
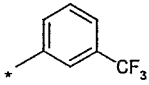
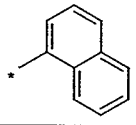
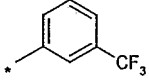
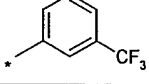
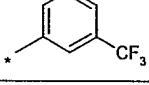
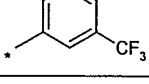
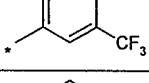
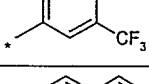
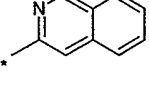
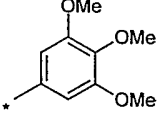
Typ A

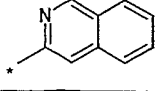
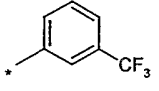
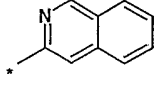
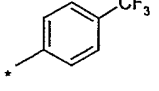
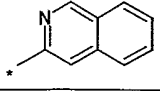
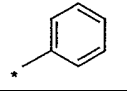
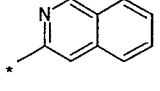
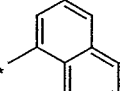
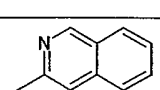
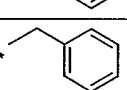
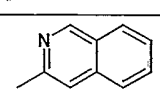
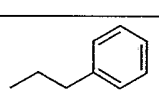
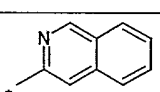
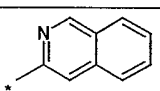
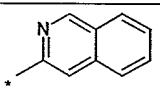
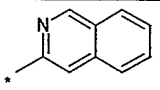
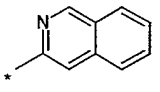
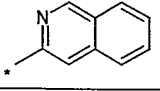
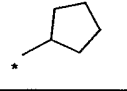
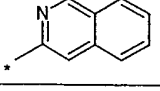


Typ B

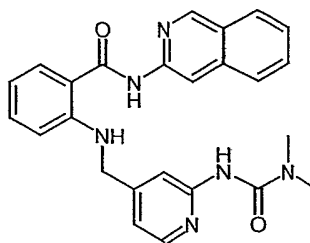
15

Beispiel Nr.	Typ	R¹	R¹⁰	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
3.1	A		Phenyl	505,5	185
3.2	A		Ph (CH₂)₂-	533,5	76

Beispiel Nr.	Typ	R ¹	R ¹⁰	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
3.3	A		n-Butyl	485,5	84
3.4	A			595,5	206
3.5	A			573,5	186
3.6	A			573,5	211
3.7	A		Ethyl	457,5	154
3.8	A			581,6	195
3.9	A			555,5	180
3.10	A		-CH ₃	443,4	159
3.11	A		-CH ₂ CH ₂ Cl	491,9	157
3.12	A		n-Propyl	471,5	80
3.13	A		i-Propyl	471,5	96
3.14	A			497,5	103
3.15	A		-CONH ₂	472,4	190
3.16	A			578,6	213

Beispiel Nr.	Typ	R ¹	R ¹⁰	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
3.17	A			556,5	203
3.18	A			556,5	165
3.19	A			488,5	198
3.20	A			538,6	213
3.21	A			502,6	185
3.22	A			516,6	171
3.23	A		-CH ₂ CH ₂ Cl	474,9	195
3.24	A		-CH ₃	426,5	225
3.25	A		n-Propyl	454,5	
3.26	A		i-Propyl	454,5	
3.27	A		Ethyl	440,5	
3.28	A			480,6	205
3.29	A		-CONH ₂	455,5	129

Die Beispiele 3.15 und 3.29 werden analog zu Beispiel 3.0 unter Verwendung von Trimethylsilylisocyanat hergestellt.

Beispiel 3.30**Herstellung von 2-{[2-(3,3-Dimethyl-ureido)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-N-(3-isochinoliny)-benzamid**

5

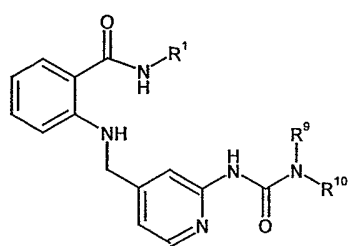
100 mg (0,23 mMol) 2-[(2-Brompyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-isochinoliny)-benzamid werden in 2 ml Dioxan mit 89 mg (0,28 mMol) Cäsiumkarbonat, 61 mg (0,69 mMol) N,N-Dimethylharnstoff, 4,7 mg (0,0046 mMol) Dipalladium-tri

benzylidenaceton und 7,9 mg (0,014 mMol) Xanthphos unter Schutzgas und Feuchtigkeitsschluss 9 Stunden auf 100 °C Badtemperatur erwärmt. Es wird dann mit 20 ml Methylenchlorid versetzt, abgesaugt und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 24 mg (24 % der Theorie) 2-{[2-(3,3-Dimethyl-ureido)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-N-(3-isochinoliny)-benzamid.

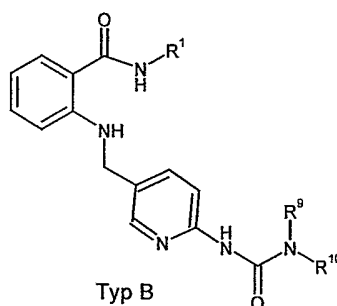
15

(MS (CI): 441 (M⁺+H))

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



Typ A

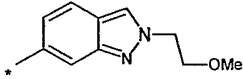
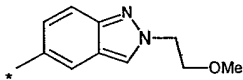
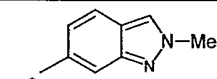
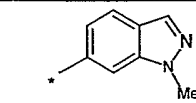
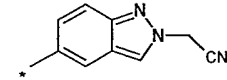
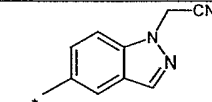
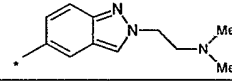
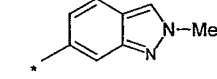
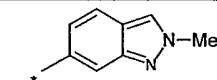
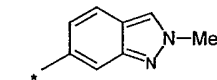
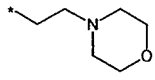
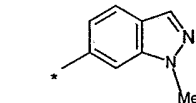
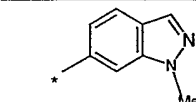
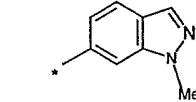
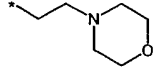
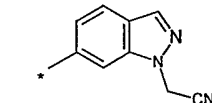


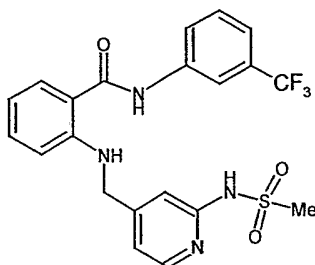
Typ B

5

Beispiel Nr.	Typ	R ¹	R ⁹	R ¹⁰	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
3.31	A		H	H	412,5	222
3.32	A		H	H	429,4	
3.33	A		Me	H	415,46	
3.34	A		Me	H	415,46	110-113
3.35	A		Me	H	429,48	230-232
3.36	A		Me	H	429,48	130-133
3.37	A		Me	H	457,54	
3.38	A			H	455,52	
3.39	A			H	455,52	
3.40	A		Me	Me	443,51	

Beispiel Nr.	Typ	R ¹	R ⁹	R ¹⁰	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
3.41	A		Me	Me	443,51	
3.42	A		Me	H	443,51	
3.43	A		Me	H	457,54	
3.44	A		Me	H	443,51	
3.45	A		Me	H	457,54	
3.46	A		Me	H	457,54	
3.47	A		Me	H	473,53	199, 5
3.48	A		Me	H	443,51	208, 8
3.49	A		Me	H	453,50	242
3.50	A		Me	H	429,48	m/e 429
3.51	A		Me	H	429,48	205, 1
3.52	A		cycl.Prop	H	455,52	192
3.53	A		cycl.Prop	H	455,52	216
3.54	A		Me	H	473,53	247
3.55	A			H	499,57	

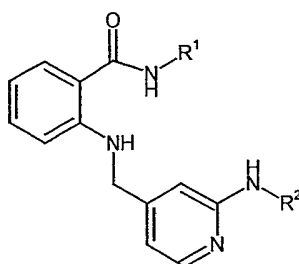
Beispiel Nr.	Typ	R ¹	R ⁹	R ¹⁰	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
3.56	A		Me	H	473,53	
3.57	A		Me	H	473,53	
3.58	B		Me	H	429,48	
3.59	B		Me	H	429,48	
3.60	A		Me	H	454,48	
3.61	A		Me	H	454,48	
3.62	A		Me	H	486,53	
3.63	A		-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	H	473,53	
3.64	A		-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H	486,58	
3.65	A			H	528,61	
3.66	A		-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	H	473,53	
3.67	A		-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H	486,58	
3.68	A			H	528,61	
3.69	A		Me	H	454,49	

Beispiel 4.0**Herstellung von 2-[(2-Methansulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid**

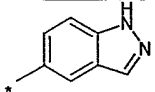
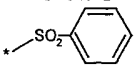
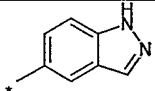
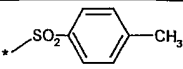
5

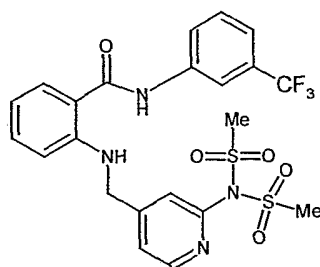
90 mg (0,2 mMol) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid und 23 mg (0,24 mMol) Methansulfonsäureamid werden in 5 ml Dioxan vorgelegt und nacheinander mit 4 mg (0,02 mMol) Kupfer-(I)-jodid ,
10 85 mg (0,4 mMol) Kaliumphosphat und 2 mg (0,02 mMol) Ethylendiamin versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei 120 °C Badtemperatur wird mit 20 ml Wasser verdünnt und eingeeengt. Es wird dann mit Ammoniak alkalisch gestellt und dreimal mit je 25 ml Essigester ausgeschüttelt. Die gesammelte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der
15 Rückstand wird mit Essigester und wenig Hexan kristallin gerührt und abgesaugt. Man erhält 24 mg (26 % der Theorie) an 2-[(2-Methanesulfonyl-amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid vom Schmelzpunkt 214,5°C.

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:



Beispiel Nr.	R ¹	R ²	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
4.1			526,54	259,2
4.2			541,55	>300
4.3			610,53	248,6
4.4		-SO ₂ CF ₃	518,44	238,9
4.5		-SO ₂ CH ₃	447,52	m/e: 447
4.6			562,52	252,5
4.7			598,64	231
4.8			567,01	255,2
4.9			550,06	234,7
4.10			540,56	245,7
4.11			540,56	194,8

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
4.12			498,57	256
4.13			512,59	219

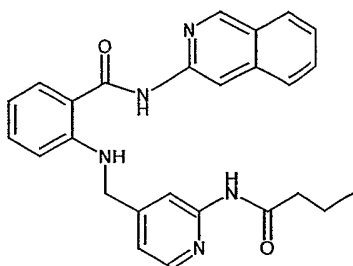
Beispiel 5.0**Herstellung von 2-[(2-Bismethansulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-
5 N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid**

193 mg (0,5 mMol) 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid werden in 3 ml Dichlormethan mit 69 mg (0,6 mMol)
10 Methansulfonsäurechlorid und 61 mg (0,6 mMol) Triethylamin versetzt und 1,5 Stunden zusammen bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird einmal mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Flash-Chromatographie (5 g Isolute) mit einem Gradienten von Cyclohexan: Essigester=100:0 bis 50:50 als
15 Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 80 mg (30 % der Theorie) an 2-[(2-Bismethanesulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid als Harz.

(MS: m/e 542)

Beispiel 6.0**Herstellung von 2-[(2-Butyrylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-isochinoliny)-benzamid**

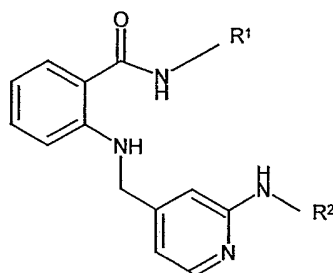
5



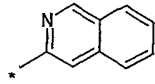
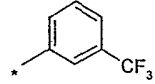
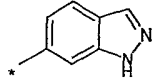
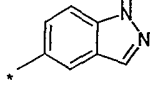
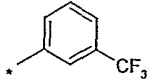
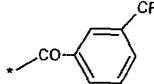
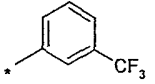
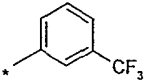
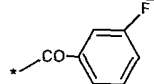
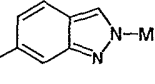
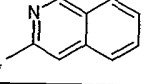
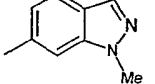
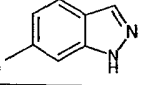
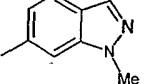
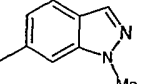
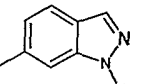
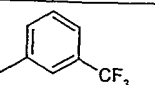
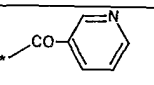
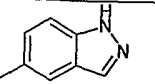
100 mg (0,23 mMol) 2-[(2-Brompyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-isochinoliny)-benzamid werden in 1 ml Dioxan mit 89 mg (0,28 mMol) Cäsiumkarbonat,
24 mg (0,69 mMol) Butyramid, 4,7 mg (0,0046 mMol) Dipalladium-tribenzyliden-
10 acetone und 7,9 mg (0,014 mMol) Xanthphos und unter Schutzgas und Feuchtigkeitsausschluss 25 Stunden auf 90 °C Badtemperatur erwärmt. Es wird dann mit 20 ml Methylenchlorid versetzt, abgesaugt und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel zunächst mit Hexan, dann mit
15 Hexan:Essigester=8:2 und dann mit Hexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 45 mg (42 % der Theorie) an 2-[(2-Butyrylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-isochinoliny)-benzamid vom Schmelzpunkt 173 °C.

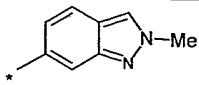
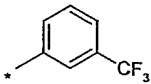
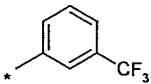
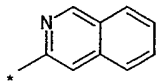
20

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:



Beispiel Nr.	R ¹	R ²	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
6.1		-CON-Prop	456,47	168
6.2		-COMe	411,46	220
6.3		-COEt	425,49	183
6.4		-CON-Bu	453,54	167
6.5			437,50	218
6.6			549,63	212
6.7			453,54	112
6.8			529,64	219
6.9			523,59	215
6.10		-COt-Bu	453,54	91
6.11			546,59	111

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
6.12		-COOEt	441,50	185
6.13		COMe	428,41	185
6.14		CO-cycl.Prop	426,48	210-212
6.15.		CO-cycl.Prop	426,48	127-128
6.16			558,48	
6.17		COPh	490,48	
6.18			508,47	
6.19		CO-cycl.Prop	440,51	114-115
6.20		CO-(CH ₂) ₄ -OH	469,54	136
6.21		-COOEt	444,49	205-210
6.22		-COOEt	430,47	
6.23		CO ₂ CH ₂ (i-Prop)	472,55	187
6.24		CO ₂ (i-Prop)	458,52	204
6.25		CO-cycl.Prop	440,51	105-107
6.26			491,47	
6.27		COOEt	430,47	213

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
6.28		COOEt	444,49	194-196
6.29		CO-cycl-Prop	545,45	213
6.30		CO-t-Bu	470,49	155
6.31		-CO-CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ OH	471,51	86

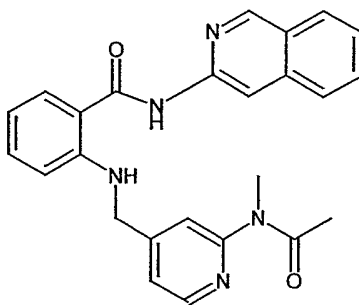
5

Beispiel 6.32

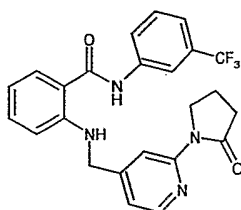
In analoger Weise wird hergestellt:

2-[[2-(Acetyl-methyl-amino)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-*N*-isoquinolin-3-yl-

10 benzamid



Schmelzpunkt 71°C

Beispiel 7.0**Herstellung von 2-[[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid**

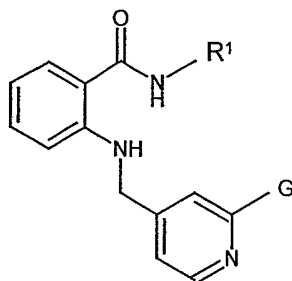
5

156 mg (0,5 mMol) 2-[[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-benzoesäure werden in 5 ml Dimethylformamid mit 0,12ml (1mMol) 3-Aminobenzotrifluorid, 228 mg (0,6 mMol) HATU (N-Dimethylamino-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridin-1-ylmethylen]-N-methylmethan ammoniumhexafluorophosphat-N-oxid) und 0,14 ml N-Methylmorpholin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Essigester verdünnt und nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und
15 eingeengt. Der Rückstand wird über Isolute mit als Laufmittel chromatographiert. Man erhält 95 mg (42% der Theorie) an 2-[[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid.

(MS: m/e 454)

20

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:



R², R³, Y und Z = G

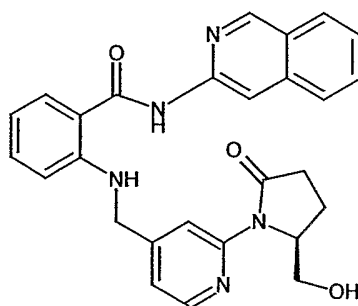
5

Beispiel Nr.	R¹	G	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
7.1			439,5	189°C
7.2			455,4	m/e 455
7.3			469,5	209
7.4			438,5	154
7.5			435,5	217,3
7.6			426,48	195-200
7.7			426,48	105-110

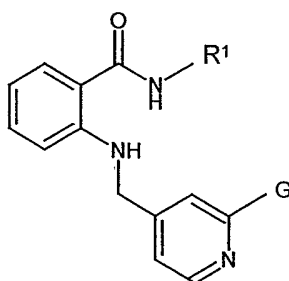
Beispiel 8.0

In zu Beispiel 6.0 analoger Verfahrensweise wird hergestellt:

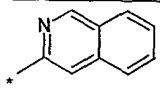
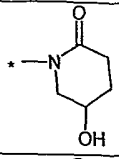
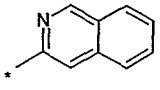
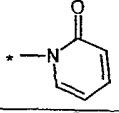
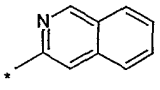
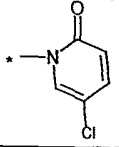
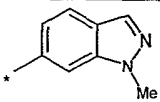
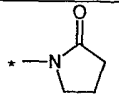
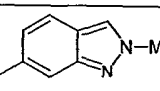
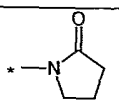
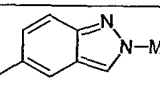
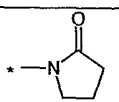
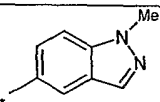
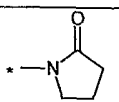
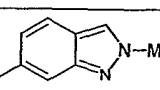
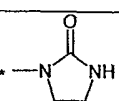
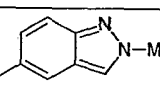
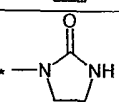
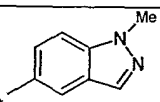
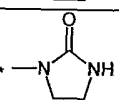
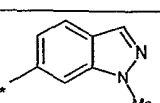
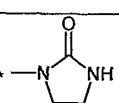
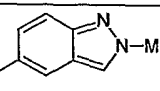
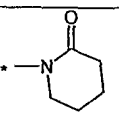
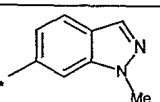
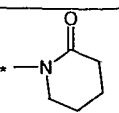
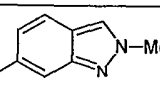
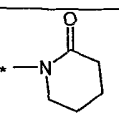
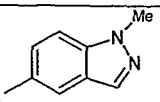
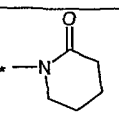
- 5 **2-{[2-(2-Hydroxymethyl-5-oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-N-isoquinolin-3-yl-benzamid**

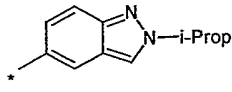
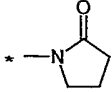
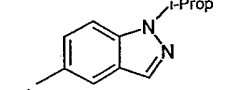
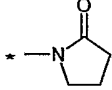


- 10 In analoger Weise dazu werden hergestellt:



Beispiel Nr.	R¹	G	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
8.1			467,53	98°C
8.2			467,53	76°C

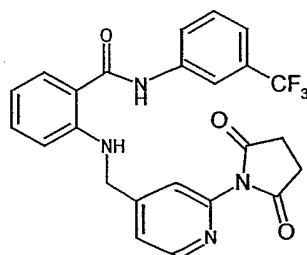
Beispiel Nr.	R ¹	G	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
8.3			467,53	95°C
8.4			447,50	86°C
8.5			481,94	186°C
8.6			440,51	196-198
8.7			440,51	100 (Zers.)
8.8			440,51	159
8.9			440,51	
8.10			441,49	
8.11			441,49	
8.12			441,49	
8.13			441,49	
8.14			454,33	
8.15			454,33	
8.16			454,33	
8.17			454,33	

Beispiel Nr.	R ¹	G	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
8.18			468,56	
8.19			468,56	

Beispiel 9.0

5

Herstellung von 2-{[2-(2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid



193 mg (0,5 mMol) an 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid werden in 20 ml Dichlormethan mit 0,21ml (1,5 mMol) Triethylamin versetzt und bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 93 mg (0,6 mMol) Bernsteinsäuredichlorid in 3 ml Methylenchlorid versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird mit Methylenchlorid verdünnt und nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogenkarbonat-
 15 lösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Anschliessend wird die organische Phase getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Isolute (Fa. Separtis) mit einem Gradienten von Methylenchlorid:Ethanol= 100:0 bis 95:5 chromatographiert. Man erhält 120mg (51% der Theorie) an 2-{[2-(2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-
 20 benzamid.

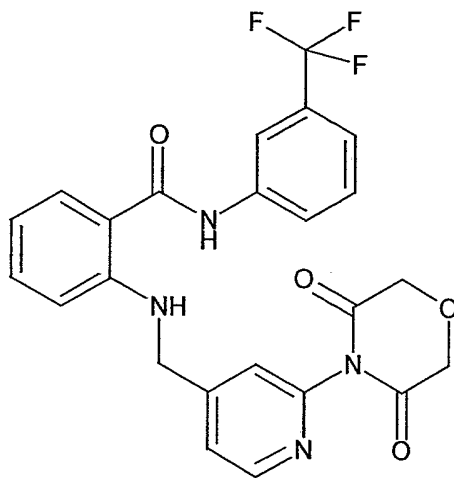
(MS: m/e 468)

In analoger Verfahrensweise wird hergestellt:

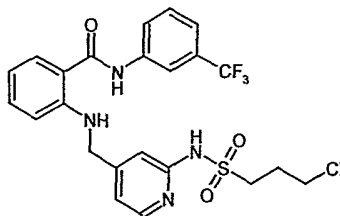
Beispiel 9.1

5

2-[[2-(3,5-Dioxo-morpholin-4-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid



Schmelzpunkt 201,9°C

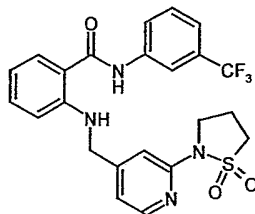
Beispiel 10.0**Herstellung von 2-[(2-(3-Chlorpropansulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid**

5

135 mg (0,35 mMol) 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid werden in 10 ml Dichlormethan mit 62 mg (0,35 mMol) 3-Chlorpropansulfonsäurechlorid und 49 µl (0,35 mmol) Triethylamin versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Flash-Chromatographie (5 g Isolute) mit einem Gradienten von Dichlormethan: Ethanol=100:0 bis 90:10 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 67 mg (36 % der Theorie) an 2-[(2-(3-Chlorpropansulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid.

15

(MS (CI): 491 (100 %, M⁺+H-HCl))

Beispiel 11.0**Herstellung von 2-{[2-(1,1-Dioxo-1 λ ⁶-isothiazolidin-2-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid**

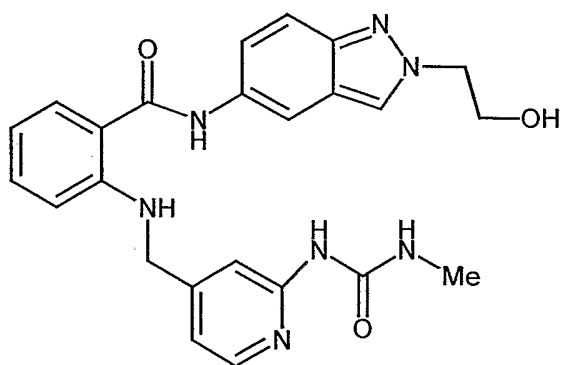
5

58 mg (0,11 mMol) 2-[(2-(3-Chlorpropansulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid werden in 5 ml Ethanol suspendiert und mit 5 mg Natriumhydrid (55 % in Mineralöl) versetzt. Die Mischung wird
10 1 Stunde am Rückfluss erhitzt, mit 10 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Natriumsulfat gesättigt und durch Rühren mit Ethylacetat über Nacht nochmals extrahiert. Nach dem Einengen der vereinigten Extrakte erhält man 50 mg (93 % der Theorie) 2-{[2-(1,1-Dioxo-1 λ ⁶-isothiazolidin-2-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-
15 benzamid.

(MS (CI): 491 (100 %, M⁺+H))

Beispiel 12.0***N*-[2-(2-Hydroxy-ethyl)-2*H*-indazol-5-yl]-2-[[2-(3-methyl-ureido)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-benzamid**

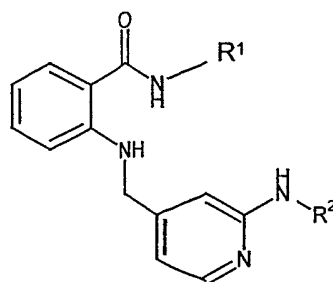
5



50mg (0,11mMol) *N*-[2-(2-Methoxy-ethyl)-2*H*-indazol-5-yl]-2-[[2-(3-methyl-ureido)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-benzamid werden in 5ml Methylenchlorid vorgelegt und unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss bei -78°C tropfenweise mit 0,56ml Bortribromid (1molar in Methylenchlorid) versetzt. Man rührt 15min nach, entfernt das Kältebad und rührt dann noch 2h nach. Anschliessend wird mit Wasser versetzt, das Methylenchlorid abgezogen, mit Natriumhydrogenkarbonatlösung alkalisch gestellt und zweimal mit je 15ml Essigester extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit einem Gradienten von Methylenchlorid:Ethanol=100:0 auf 90:10 als Elutionsmittel chromatographiert und man erhält 27mg *N*-[2-(2-Hydroxy-ethyl)-2*H*-indazol-5-yl]-2-[[2-(3-methyl-ureido)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-benzamid.

20

In analoger Verfahrensweise eise werden aus den entsprechenden Methoxyverbindungen hergestellt



Beispiel Nr.	R¹	R²	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
12.1			459,51	187
12.2			459,51	228
12.3			459,51	229
12.4			459,51	
12.5			459,51	220

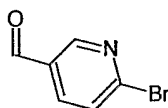
Herstellung der Zwischenverbindungen

Beispiel A

- 5 Soweit die Herstellung der Zwischenverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

Stufe 1

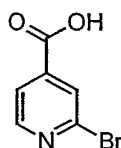
- 10 a) Herstellung von 2-Brompyridin-5-carbaldehyd



wird nach F.J.Romero-Salguerra et al. THL 40,859 (1999) hergestellt.

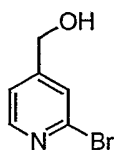
15

- b) Herstellung von 2-Brom-isonicotinsäure



- 20 160 g (0,93 mol) 2-Brom-4-methyl-pyridin werden zu 152 g (0,96 mol) Kaliumpermanganat in 4 l Wasser zugetropft. Anschließend wird eine Stunde unter Rückfluss gerührt, bevor noch einmal 152 g (0,96 mol) Kaliumpermanganat zugegeben werden. Nach zwei weiteren Stunden des Nachrührens unter Rückfluss wird heiß über Celite abgesaugt und mit Wasser
25 gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird auf die Hälfte eingengt und mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und bei 70 °C im Vakuum getrocknet. Es fallen 56,5 g weißes Festprodukt an.

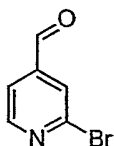
Herstellung von 2-Brom-4-hydroxymethyl-pyridin



- 5 Zu 56,5 g (280 mmol) 2-Brom-isonicotinsäure in 1,2 l THF werden 30,2 ml (295 mmol) Triethylamin zugegeben. Anschließend wird auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und tropfenweise mit 38,2 ml (295 mmol) Chlorameisensäureisobutylester versetzt. Nachdem eine Stunde bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ nachgerührt worden ist, wird auf $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und tropfenweise mit 590 ml (590 mmol) LiAlH_4 -Lösung (1M in THF)
- 10 versetzt. Nach einer Stunde des Nachrührens bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ lässt man auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ kommen. Es werden 600 ml 50 % Essigsäure zugegeben. Über Nacht wird bei Raumtemperatur gerührt. Die unlöslichen Bestandteile werden abgesaugt, und das Filtrat wird eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Hexan und Hexan/Essigester 1:1 gereinigt. Es fallen 28,0 g weißes erstarrendes Öl an.

15

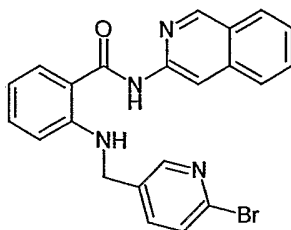
Herstellung von 2-Brom-4-formyl-pyridin:



- 20 Zu 28,0 g (148,9 mmol) 2-Brom-4-hydroxymethyl-pyridin in 500 ml Dichlormethan werden 149 g (1714 mmol) Braunstein in 6 Stunden zudosiert. Anschließend wird 48 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Es wird über Celite abgesaugt und eingeeengt. Es fallen 16,4 g erstarrendes weißes Öl an.
- 25 2-Brom-4-formyl-pyridin kann auch nach THL 42, 6815 (2001) aus 2-Brom-4-Picolin in 2 Stufen hergestellt werden.

Stufe 2

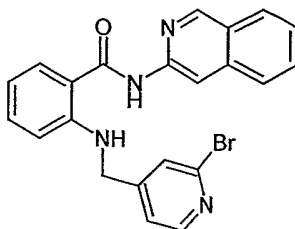
Herstellung von 2-[(6-Brom-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-*N*-isochinolin-3-yl-
5 benzamid



3,46 g (13,17 mMol) 2-Amino-*N*-isochinolin-3-yl-benzamid werden in 50 ml
Methanol vorgelegt, mit 1,5 ml Eisessig sowie 2,45 g (13,17 mMol) 2-
Brompyridin-5-carbaldehyd versetzt und für 24 Stunden unter Argon und
10 Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird mit
828 mg (13,17 mMol) Natriumcyanoborhydrid versetzt und weitere 24 Stunden
bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen unter Vakuum wird der Rückstand
in verdünnter Natriumhydrogenkarbonatlösung aufgenommen und abgesaugt.
Der erhaltene Rückstand wird in wenig Essigester ausgerührt und nochmals
15 abgesaugt. Der dabei erhaltene Rückstand wird über Kieselgel mit
Hexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 3,27 g
(57 % der Theorie) 2-[(6-Bromo-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-*N*-isochinolin-3-yl-
benzamid.

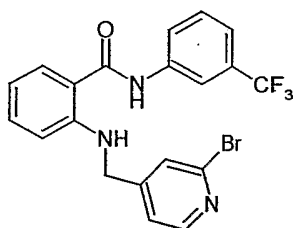
In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-isochinolin-3-yl-benzamid



5

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid

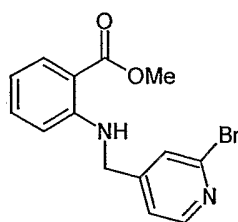


10

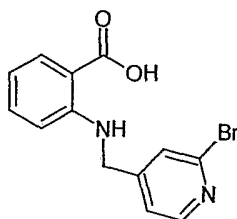
Beispiel B

1. Stufe

5 Herstellung von 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure-methylester



- 10 6,04 g (40 mmol) Anthranilsäuremethylester in 600 ml Methanol werden mit 3,2 ml Essigsäure und 7,4 g (40 mmol) 2-Brompyridin-4-carbaldehyd versetzt und bei 40° C über Nacht gerührt. Hierauf werden 3,8 g (60 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugefügt und bei 40° C über Nacht gerührt. Es werden nochmals 3,8 g (60 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und übers
- 15 Wochenende bei 40° C gerührt. Es wird mit Wasser versetzt und weitgehend eingeeengt. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit einem Gradienten aus Hexan und Hexan/Essigester 1:3 und Hexan/Essigester 1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 10,0
- 20 g (78 % der Theorie) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure-methylester als farbloses Öl.

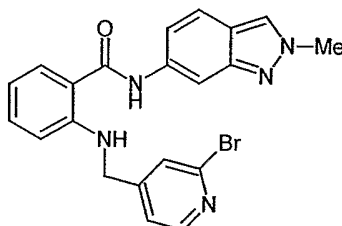
Beispiel C**1. Stufe****5 Herstellung von 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure**

10,0 g (31,2 mmol) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure-
methylester werden in 290 ml Ethanol gelöst und mit 31,2 ml 2 M Natronlauge
versetzt. Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur gerührt worden ist, wird das
Ethanol abgezogen, und die wässrige Phase wird mit Essigester ausgeschüttelt.
Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der gebildete
Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Es fallen 5,93 g (62 %) 2-[(2-
Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure in Form eines weißen Feststoffes
an.

2. Stufe

Herstellung von 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-methyl-2H-indazol-6-yl)-benzamid

5

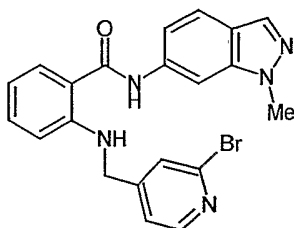


0,500 g (1,6 mmol) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure, 0,471 g
10 (3,2 mmol) 2-Methyl-2H-indazol-6-ylamin, 0,4 ml (3,68 mmol) N-Methylmorpholin und 0,729 g (1,92 mmol) O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) in 25 ml Dimethylformamid werden 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Dimethylformamid wird im Ölpumpenvakuum abgezogen. Der verbleibende Rückstand wird in
15 gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen. Es wird dreimal mit Essigester extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit einem Gradienten aus Hexan:Aceton=100:0 bis 50:50 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 0,669 g (96 % der Theorie) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-methyl-2H-indazol-6-yl)-benzamid in Form eines beigen
20 Schaums.

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

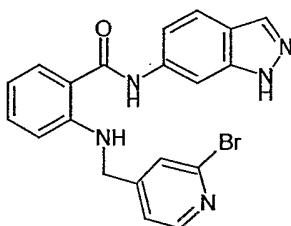
2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-benzamid

5



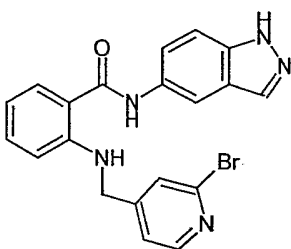
2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)-benzamid

10



2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1*H*-indazol-5-yl)-benzamid

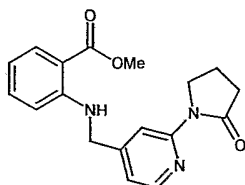
15



Beispiel D

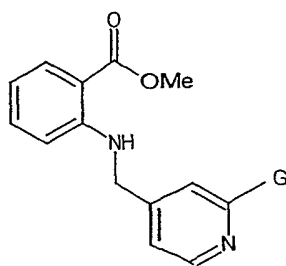
Stufe 1

Herstellung von 2-{[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-benzoesäuremethylester



870 mg (2,78 mMol) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäuremethylester, 53 mg (0,28 mMol) Kupfer (I) jodid, 1,126g (5,5 mMol) Kaliumphosphat und 0,26 ml (3,6 mMol) Pyrolidin-2-on werden in 15 ml Dioxan 8 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Wasser wird das Dioxan im Vakuum abdestilliert, mit ca. 12%iger Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mehrfach mit Essigester ausgeschüttelt. Die gesammelte Essigesterphase wird gewaschen, getrocknet filtriert und eingeeengt. Als Rückstand erhält man 700 mg (77% der Theorie) an 2-{[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-benzoesäuremethylester als Rohprodukt, der ohnen weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:



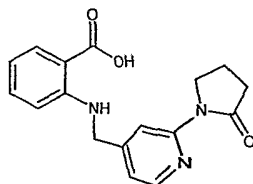
G	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
	327,3	
	326,4	
	341,4	

5

Stufe 3

Herstellung von 2-[[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-benzoesäure

10



700 mg (2,15 mMol) 2-[[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-

benzoesäuremethylester werden in 15 ml Methanol mit 2,7 ml 1N-Natronlauge

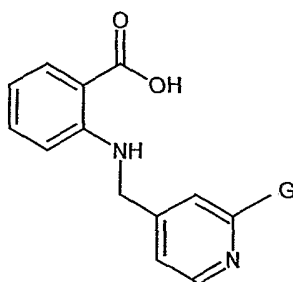
15

versetzt und 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach Abdestillieren des Methanol im Vakuum wird mit Wasser verdünnt und einmal mit Essigester geschüttelt. Die

wässrige Phase wird mit 5 ml 1-mol. Zitronensäurelösung versetzt und über Nacht gerührt. Die feste Fällung wird abgesaugt und scharf getrocknet. Man erhält 600 mg 2-[[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-benzoesäure, die als Rohprodukt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

5

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:



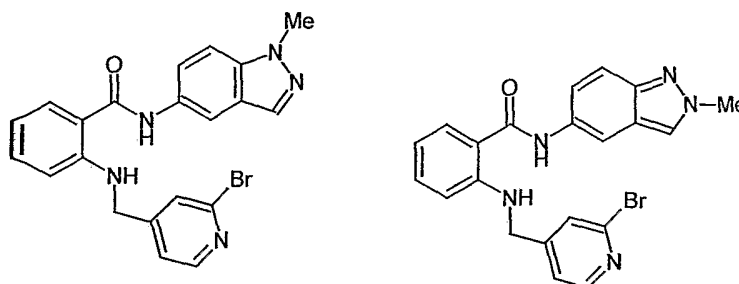
10

R^2 , R^3 , Y und Z = G

G	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
	313,3	
	312,3	
	326,4	

Beispiel E

Herstellung von 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-benzamid und 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-benzamid



4,22g (10mMol) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1H-indazol-5-yl)-benzamid werden in 30ml Dimethylformamid unter Eiskühlung mit 3,6g (11mMol) Cäsiumkarbonat und 0,68ml (11mMol) Methyljodid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dann in 250ml eiskaltes Wasser eingerührt, 15 min. weitergerührt und abgesaugt. Der Filterkuchen wird scharf getrocknet und über Kieselgel mit einem Gradienten von Essigester:Hexan=1:1 bis 100:0 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 1,79g (41% d.Th.) an 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-benzamid vom Schmelzpunkt 173,8°C sowie 830mg (19%d.Th.) an 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-benzamid vom Schmelzpunkt 183,8°C.

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-isopropyl-1H-indazol-5-yl)-benzamid,

5 **2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-isopropyl-2H-indazol-5-yl)-benzamid**

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-ethyl-1H-indazol-5-yl)-benzamid,

10 **2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-ethyl-2H-indazol-5-yl)-benzamid,**

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-[2-methoxyethyl]-1H-indazol-5-yl)-benzamid,

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-[2-methoxyethyl]-2H-indazol-5-yl)-benzamid,

15 **2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-[cyanomethyl]-1H-indazol-5-yl)-benzamid,**

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-[cyanomethyl]-2H-indazol-5-yl)-benzamid,

20 **2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-[2-dimethylaminoethyl]-1H-indazol-5-yl)-benzamid,**

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-[2-dimethylaminoethyl]-2H-indazol-5-yl)-benzamid,

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-methyl-1H-indazol-6-yl)-benzamid,

25 **2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-methyl-2H-indazol-6-yl)-benzamid,**

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)-benzamid,

30 **2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-isopropyl-2H-indazol-6-yl)-benzamid,**

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-ethyl-1H-indazol-6-yl)-benzamid,

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-ethyl-2*H*-indazol-6-yl)-benzamid, 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-[2-methoxyethyl]-1*H*-indazol-6-yl)-benzamid,

5 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-[2-methoxyethyl]-2*H*-indazol-6-yl)-benzamid,

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-[cyanomethyl]-1*H*-indazol-6-yl)-benzamid und

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-[cyanomethyl]-2*H*-indazol-6-yl)-benzamid.

10 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-[2-dimethylaminoethyl]-1*H*-indazol-6-yl)-benzamid und

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-[2-dimethylaminoethyl]-2*H*-indazol-6-yl)-benzamid,

Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

5

Für die Versuche benötigte Lösungen

Stammlösungen

Stammlösung A: 3mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70°C)

10 Stammlösung B: γ -³³P-ATP 1mCi/ 100 μ l

Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10mg/ ml in Wasser

Lösung für Verdünnungen

15 Substratlösemittel: 10mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM

Magnesiumchlorid

Enzymlösung: 120 mM Tris/ HCl, pH 7,5, 10 μ M Natriumvanadiumoxid

20

Anwendungsbeispiel 1

Hemmung der KDR- und FLT-1 Kinaseaktivität in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen

5

In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl Substratmix (10µl Vol ATP Stammlösung A + 25µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der Stammlösung B) + 30µl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21ml Substratlösemittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den

10 Verdünnungen, als Kontrolle 3% DMSO in Substratlösemittel) und 10 µl Enzymlösung (11,25µg Enzymstammlösung (KDR oder FLT-1 Kinase) werden bei 4°C in 1,25ml Enzymlösung verdünnt) gegeben. Es wird gründlich durchgemischt und bei 10 Minuten Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gibt man 10µl Stop-Lösung (250mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10

15 µl der Lösung auf einen P 81 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird mehrfach in 0,1M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Meltilex beschichtet und im Microbetazähler gemessen.

Die IC50-Werte bestimmen sich aus der InhibitorKonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug

20 des Leerwertes (EDTA gestoppte Reaktion) zu hemmen.

Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC50 in µM sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

25

Anwendungsbeispiel 2

Cytochrom P450 - Inhibition

- 5 Die Cytochrom P450 – Inhibition wurde entsprechend der Veröffentlichung von Crespi et al. (Anal. Biochem., 248, 188-190 (1997)) unter Verwendung von Baculovirus/ Insektenzellen-exprimierten, humanen Cytochrom P 450 Isoenzym (3A4) durchgeführt.

10

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

15

Beispiel Nr.	VEGFR II (KDR) [nM]	Cytochrom P450 Isoenzym 3A4
2.54 aus der WO 00/27819	5	3,6
38 aus der WO 00/27820	180	4,6
1.14	52	>30
3.24	12	14
3.30	10	5,5
6.2	41	>30
6.22	24	10
6.27	8	10
6.32	65	11

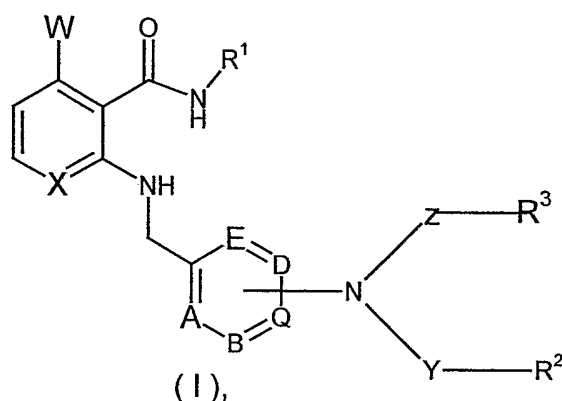
20

Aus dem Ergebnis ist deutlich die überlegene Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen zu erkennen.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



in der

10

X für CH oder N steht,

W für Wasserstoff oder Fluor steht,

A, B, D,

E und Q jeweils unabhängig voneinander für ein Stickstoff- oder Kohlenstoff-Atom stehen, wobei im Ring nur maximal zwei Stickstoffatome vorhanden sein können,

15

R¹ für Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₁₂-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, Aralkyloxy, C₁-C₁₂-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-alkyl, Cyano-C₁-C₆-alkyl oder mit der Gruppe =O, -SO₂R⁶ oder -OR⁵ substituiert sein kann, wobei das C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls auch mit der Gruppe -OR⁵ oder -NR⁹R¹⁰ substituiert sein kann,

20

Y und Z jeweils unabhängig voneinander für eine Bindung oder für die Gruppe =CO, =CS oder =SO₂ stehen,

25

- 5 R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{COC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{CO-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-R}^{11}$,
 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkoxy}$, Hydroxy- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder mit der Gruppe $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^5$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-OR}^5$, $-\text{SR}^4$, $-\text{SOR}^4$ oder $-\text{SO}_2\text{R}^6$ substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkenyl}$, Aryl oder Heteroaryl stehen, oder
- 10 R^2 , R^3 , Y und Z gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen 3-8 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome im Ring enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkoxy}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Hydroxy- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ oder mit der Gruppe $=\text{O}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^4$, $-\text{SOR}^4$ oder $-\text{SO}_2\text{R}^6$ substituiert sein kann,
- 15 R^4 für $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$, Aryl oder Heteroaryl steht,
- 20 R^5 für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkoxy}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$ oder Halo- $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$ steht,
- R^6 für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alkyl}$, Aryl oder Heteroaryl oder für die Gruppe $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ steht, wobei das Aryl oder Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder
 25 mehrfach, gleich oder verschieden mit $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Halogen oder Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$ substituiert sein kann,
- R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$ stehen,
 30 und
- R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, Aryl, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$ oder für die Gruppe –

CONR⁷R⁸, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden mit Aryl, Morpholino, Hydroxy,
Halogen, C₁-C₁₂-Alkoxy oder für die Gruppe
-NR⁷R⁸ substituiertes C₁-C₁₂-Alkyl stehen, wobei das Aryl
selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden mit C₁-C₆-Alkoxy oder Halo-C₁-C₆-alkyl
substituiert sein kann,

oder

R⁹ und R¹⁰ gemeinsam einen 5-8-gliedrigen Ring bilden, der weitere
Heteroatome enthalten kann, und

R¹¹ für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, Hydroxy-
C₁-C₆-alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Biphenyl
oder Naphthyl steht, wobei das Phenyl selbst ein- oder
mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl oder
Halo-C₁-C₆-alkyl substituiert sein kann, bedeuten, sowie
deren Isomeren, Diastereomeren, Tautomeren und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1,

in der

X für CH steht,

W für Wasserstoff steht,

A, B, D,

E und Q als Ring gemeinsam für Pyridyl steht,

R¹ für Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein-
der mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen,
Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₄-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-
Alkynyl, Aralkyloxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-alkyl, Cyano-
C₁-C₆-alkyl oder mit der Gruppe =O, -SO₂R⁶ oder -OR⁵
substituiert sein kann, wobei das C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls
auch mit der Gruppe -OR⁵ oder -NR⁹R¹⁰ substituiert sein
kann,

Y und Z jeweils unabhängig voneinander für eine Bindung stehen,

- 5 R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{COC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{CO-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-R}^{11}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Hydroxy- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder mit der Gruppe $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^5$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-OR}^5$, $-\text{SR}^4$, $-\text{SOR}^4$ oder $-\text{SO}_2\text{R}^6$ substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkenyl}$, Aryl oder Heteroaryl stehen, oder
- 10 R^2 , R^3 , Y und Z gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen 3-8 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome im Ring enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkoxy}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Hydroxy- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ oder mit der Gruppe $=\text{O}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^4$, $-\text{SOR}^4$ oder $-\text{SO}_2\text{R}^6$ substituiert sein kann,
- 15 R^4 für $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Aryl oder Heteroaryl steht,
- 20 R^5 für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$ oder Halo- $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$ steht,
- R^6 für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Aryl, Heteroaryl oder für die Gruppe $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ steht, wobei das Aryl oder Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder
- 25 mehrfach, gleich oder verschieden mit $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Halogen oder Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$ substituiert sein kann,
- R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ stehen,
- 30 R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, Aryl, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$ oder für die Gruppe $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach,

- gleich oder verschieden mit Aryl, Morpholino, Hydroxy, Halogen, C₁-C₁₂-Alkoxy oder für die Gruppe -NR⁷R⁸ substituiertes C₁-C₆-Alkyl stehen, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkoxy oder Halo-C₁-C₆-alkyl substituiert sein kann, und
- R¹¹ für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, Hydroxy-C₁-C₆-alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Biphenyl oder Naphthyl steht, wobei das Phenyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl oder Halo-C₁-C₆-alkyl substituiert sein kann, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Tautomeren und Salze.
3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der
- X für CH steht,
- W für Wasserstoff steht,
- A, B, D, E und Q als Ring gemeinsam für Pyridyl steht,
- R¹ für Phenyl, Chinoliny, Isochinoliny oder Indazolyl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkiny, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-alkyl oder Cyano-C₁-C₆-alkyl substituiert sein kann, wobei das C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls auch mit der Gruppe -OR⁵ oder -NR⁹R¹⁰ substituiert sein kann,
- Y und Z jeweils unabhängig voneinander für eine Bindung oder für die Gruppe =CO stehen,
- R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe -CONR⁹R¹⁰, -SO₂R⁶, -COR¹¹, -COC₁-C₆-Alkyl, -CO-

C_1 - C_6 -Alkyl- R^{11} , $-NR^9R^{10}$ oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe $-NR^7R^8$ oder $-OR^5$ substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl oder Phenyl stehen, oder

5 R^2 , R^3 , Y

und Z

gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen 3-8 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome im Ring enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C_1 - C_{12} -Alkyl, C_1 - C_{12} -Alkoxy, Halo- C_1 - C_6 -Alkyl, Hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl oder mit der Gruppe $=O$, $-OR^5$, $-SR^4$, $-SOR^4$ oder $-SO_2R^6$ substituiert sein kann,

10

R^5

für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht,

15

R^6

für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Halo- C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl, Benzyl, Thiophenyl oder Pyridyl steht, wobei das Phenyl, Benzyl, Thiophenyl und Pyridyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen oder Halo- C_1 - C_6 -Alkoxy substituiert sein kann,

20

R^7 und R^8

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl stehen,

R^9 und R^{10}

unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, Phenyl, Biphenyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Naphthyl oder für die Gruppe $-CON^7R^8$ oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Phenyl, Morpholino, Hydroxy, Halogen, C_1 - C_{12} -Alkoxy oder mit der Gruppe $-NR^7R^8$ substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl stehen, wobei das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1 - C_6 -Alkoxy oder Halo- C_1 - C_6 -alkyl substituiert sein kann, und

25

30

- 5 R¹¹ für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, Hydroxy-C₁-C₆-alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Biphenyl oder Naphthyl steht, wobei das Phenyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl oder Halo-C₁-C₆-alkyl substituiert sein kann, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Tautomeren und Salze.
- 10 4. Arzneimittel, umfassen mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I.
- 15 5. Arzneimittel gemäß Anspruch 4, zur Verwendung bei Tumor- oder Metastasenwachstum, Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, 20 diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotischen Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach 25 Ballonkatheterbehandlung, Gefäßprothetik oder Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, und als Immunsuppressiva, und zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, und bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.
- 30 6. Arzneimittel gemäß Anspruch 5, zur Verwendung als VEGFR Kinase 3 - Inhibitor der Lymphangiogenese.

7. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und Arzneimittel, gemäß den Ansprüchen 4 bis 6, mit geeigneten Formulierungen und Trägerstoffen.

5

8. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

10

9. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in Form eines pharmazeutischen Präparats für die enteral, parenterale und orale Applikation.

15

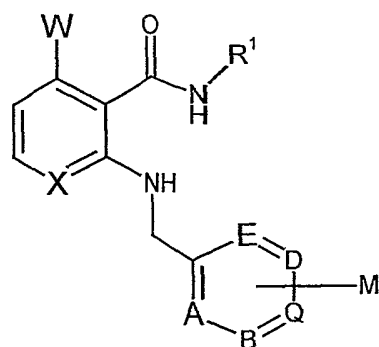
10. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 bei Tumor- oder Metastasenwachstum, Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, und als Immunsuppressiva, und zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, und bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.

20

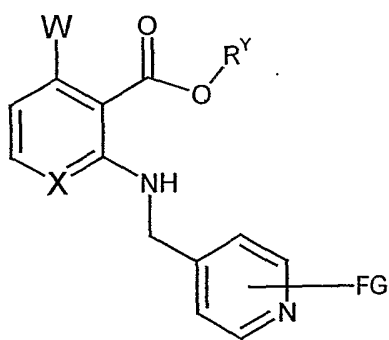
25

30

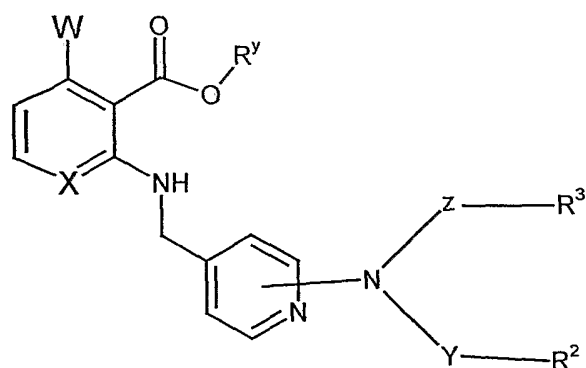
11. Verbindungen der allgemeinen Formeln II, IIa und III



(II),



(IIa) und



(III),

5

in denen A, B, D, E, Q, W, X, Y, Z, R² und R³ die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und M für Halogen, FG für eine Flucht-gruppe wie z.B. Halogen, O-Triflat, O-Mesylat, O-Tosylat oder Sulfon und R^y für C₁-C₆-Alkyl oder Wasserstoff stehen, als Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

10

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/07964

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/74 C07D401/12 C07D213/73 C07D213/75 C07D409/12
C07D401/04 C07D413/14 C07D401/14 C07D413/04 C07D417/10
C07D213/61 C07D417/04 A61K31/44 A61P19/00 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 055501 A (AMGEN INC) 18 July 2002 (2002-07-18) abstract claims 1,6,7 page 173 -page 178; examples 16,17,19-21,24-26 page 181 -page 182; examples 31,33,34 page 198; example 62 page 201; example 66 R1=H,R8=amino,hal page 203 -page 205; table 1 R1=H,R8=hal,amino,Y=NHCH2 page 209 -page 214; table 3 --- -/-	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 December 2003

Date of mailing of the international search report

21.01.04

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/07964

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03 048158 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ;HAN WEI (US); QIAO JENNIFER (US); HU ZILU) 12 June 2003 (2003-06-12) claims page 253 -page 254; example 49 ----	1,4
P,X	WO 02 090352 A (SCHERING AG ;ERNST ALEXANDER (DE); HABEREY MARTIN (DE); HUTH ANDRE) 14 November 2002 (2002-11-14) claims page 60FF; examples page 81FF; examples ----	11
P,X	WO 02 066470 A (AMGEN INC) 29 August 2002 (2002-08-29) claims page 270; example 138 ----	11
A	WO 01 85691 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); SEIDELMANN DIETER) 15 November 2001 (2001-11-15) abstract page 21, line 26 -page 22, line 15 claims -----	11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/07964

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 8-10 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplementary sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims: 1-10

compounds of formula (I) for combating diseases triggered by persistent angiogenesis.

2. Claim: 11 (in part)

intermediate products of formula (II) for producing compounds of formula (I).

3. Claim: 11 (in part)

intermediate products of formula (IIa) for producing compounds of formula (I).

4. Claim: 11 (in part)

intermediate products of formula (III) for producing compounds of formula (I).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/07964

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02055501	A	18-07-2002	US 2002147198 A1	10-10-2002
			CA 2434274 A1	18-07-2002
			EP 1358161 A2	05-11-2003
			WO 02055501 A2	18-07-2002
			US 2003134836 A1	17-07-2003
WO 03048158	A	12-06-2003	WO 03048081 A2	12-06-2003
			WO 03048158 A1	12-06-2003
WO 02090352	A	14-11-2002	DE 10123574 A1	28-11-2002
			DE 10125294 A1	21-11-2002
			DE 10164590 A1	10-07-2003
			WO 02090352 A2	14-11-2002
WO 02066470	A	29-08-2002	US 2003125339 A1	03-07-2003
			BR 0206435 A	23-09-2003
			CA 2434277 A1	29-08-2002
			EE 200300324 A	15-12-2003
			EP 1358184 A1	05-11-2003
			HU 0302598 A2	28-11-2003
			NO 20033181 A	11-09-2003
			WO 02066470 A1	29-08-2002
			US 2003225106 A1	04-12-2003
WO 0185691	A	15-11-2001	DE 10023485 A1	22-11-2001
			AU 6028901 A	20-11-2001
			WO 0185691 A1	15-11-2001
			US 2003176469 A1	18-09-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07964

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D213/74 C07D401/12 C07D213/73 C07D213/75 C07D409/12
C07D401/04 C07D413/14 C07D401/14 C07D413/04 C07D417/10
C07D213/61 C07D417/04 A61K31/44 A61P19/00 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02 055501 A (AMGEN INC) 18. Juli 2002 (2002-07-18) Zusammenfassung Ansprüche 1,6,7 Seite 173 -Seite 178; Beispiele 16,17,19-21,24-26 Seite 181 -Seite 182; Beispiele 31,33,34 Seite 198; Beispiel 62 Seite 201; Beispiel 66 R1=H,R8=amino,hal Seite 203 -Seite 205; Tabelle 1 R1=H,R8=hal,amino,Y=NHCH2 Seite 209 -Seite 214; Tabelle 3 --- -/--	1-11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Dezember 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21.01.04

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stix-Malaun, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07964

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 03 048158 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ;HAN WEI (US); QIAO JENNIFER (US); HU ZILU) 12. Juni 2003 (2003-06-12) Ansprüche Seite 253 -Seite 254; Beispiel 49 ---	1,4
P,X	WO 02 090352 A (SCHERING AG ;ERNST ALEXANDER (DE); HABEREY MARTIN (DE); HUTH ANDRE) 14. November 2002 (2002-11-14) Ansprüche Seite 60FF; Beispiele Seite 81FF; Beispiele ---	11
P,X	WO 02 066470 A (AMGEN INC) 29. August 2002 (2002-08-29) Ansprüche Seite 270; Beispiel 138 ---	11
A	WO 01 85691 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); SEIDELMANN DIETER) 15. November 2001 (2001-11-15) Zusammenfassung Seite 21, Zeile 26 -Seite 22, Zeile 15 Ansprüche -----	11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/07964

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 8-10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-10

Verbindungen der Formel (I) zur Bekämpfung von Krankheiten, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden.

2. Anspruch : 11(Teil)

Zwischenprodukte der Formel (II) zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I).

3. Anspruch : 11(Teil)

Zwischenprodukte der Formel (IIa) zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I).

4. Anspruch : 11(Teil)

Zwischenprodukte der Formel (III) zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I).

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07964

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02055501 A	18-07-2002	US 2002147198 A1	10-10-2002
		CA 2434274 A1	18-07-2002
		EP 1358161 A2	05-11-2003
		WO 02055501 A2	18-07-2002
		US 2003134836 A1	17-07-2003
WO 03048158 A	12-06-2003	WO 03048081 A2	12-06-2003
		WO 03048158 A1	12-06-2003
WO 02090352 A	14-11-2002	DE 10123574 A1	28-11-2002
		DE 10125294 A1	21-11-2002
		DE 10164590 A1	10-07-2003
		WO 02090352 A2	14-11-2002
WO 02066470 A	29-08-2002	US 2003125339 A1	03-07-2003
		BR 0206435 A	23-09-2003
		CA 2434277 A1	29-08-2002
		EE 200300324 A	15-12-2003
		EP 1358184 A1	05-11-2003
		HU 0302598 A2	28-11-2003
		NO 20033181 A	11-09-2003
		WO 02066470 A1	29-08-2002
		US 2003225106 A1	04-12-2003
WO 0185691 A	15-11-2001	DE 10023485 A1	22-11-2001
		AU 6028901 A	20-11-2001
		WO 0185691 A1	15-11-2001
		US 2003176469 A1	18-09-2003