



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 32 051 T2** 2006.04.27

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 973 727 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 32 051.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB98/00768**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 917 555.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/045253**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.04.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **15.10.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.01.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **26.10.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.04.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 233/78** (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

C07D 311/16 (2006.01)

C07D 277/46 (2006.01)

C07D 277/58 (2006.01)

C07C 233/65 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

C07C 237/30 (2006.01)

C07D 277/56 (2006.01)

C07D 285/135 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

43360 P 10.04.1997 US

(73) Patentinhaber:

Isotechnika International, Inc., Saint Michael, BB

(74) Vertreter:

Haseltine Lake Partners GbR, 81669 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**YATSCOFF, W., Randall, Edmonton, CA; FOSTER,
T., Robert, Edmonton, CA; NAICKER, Selvaraj,
Edmonton, CA**

(54) Bezeichnung: **AKTIVIERTE IOD-VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON KREBS UND AIDS**

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

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

Beschreibung**EINLEITUNG UND HINTERGRUND**

[0001] Diese Erfindung betrifft aktivierte Iodderivate für die Verwendung als antineoplastische und antivirale Substanzen, indem sie zu dem Zinkfingerregionen regulatorischer Metalloproteine, wie p-ADPRT und HIV-Nucleocapsid, zielgesteuert werden. Eine Reihe aktivierter Iodbenzamidderivate hat man als antineoplastische und antivirale Arzneimittelerbindungen beschrieben. Die Verbindungen besitzen in der Regel eine chelatbildende Gruppe, eine Thiol-Fängergruppe und eine Aktivierungsgruppe. Der Wirkmechanismus bei der Bekämpfung der Krebszell- und Virusreplikation erfolgt vermutlich durch die Hemmung der Bindung der Transkriptionsfaktoren an Zinkfingerbindungsdomänen. Die Verbindungen können in geringen Dosen das Wachstum einer Reihe menschlicher und tierischer Tumor- und Leukämiezelllinien hemmen.

Zinkfingerproteine

[0002] In den letzten Jahren ergab eine Reihe von Entdeckungen, dass mehrere Proteine Metallionen enthalten, insbesondere Zinkionen (Zn^{2+}), die eine grundlegende Rolle bei der Stabilisierung spezieller Proteinkonformationen spielen (Berg, J.M., J. Biol. Chem. 265: 6513-6516, 1990; Berg, J.M., in Progress in Inorganic Chemistry 37: 143-190, 1989). Viele dieser Metalloproteine sind an Nucleinsäurebindung und Genregulation beteiligt (Bravo, R., Cell Growth and Differentiation, 1: 305-309, 1990; Evans, R.M., und Hollenberg, S.M., Cell 52: 1-3, 1988).

[0003] Das nucleäre eukaryotische Enzym Poly(ADP-Ribose)polymerase [PARP (EC 2.4.2.30)] katalysiert den Transfer der ADP-Ribose-Einheit von Nicotinamadenindinucleotid (NAD^+) auf nucleäre Akzeptorproteine als Antwort auf einen DNA-Strangbruch (Udea et al., Annual Review of Biochemistry 54, 73, 1985; Bouliskas, T., Toxicology Letters 67, 129, 1993; De Murcia et al., Trends in Biochemical Sciences 172, 1994). Die so gebildeten proteingebunden linearen und verzweigten kettigen Homo-ADP-Polymers hat man bei einer Anzahl wichtiger zellulärer Prozesse impliziert, einschließlich:

1. DNA-Reparatur – Shell, S., Advances in Radiation Biology 11, 1, 1984; Clear, J.E. et al., Mutation Research 257, 1, 1991.
2. Zelldifferenzierung – Lautier et al., Molecular and Cellular Biochemistry 122, 171, 1993.
3. Genexpression – Bouliskas, T., Toxicology Letters 67, 129, 1993.
4. Apoptose – Kaufmann et al., Cancer Research 53, 3976, 1993.

[0004] Das menschliche Enzym (116 kDa) ist multifunktionell und umfasst eine N-terminale DNA-Bindung (46 kDa) mit zwei Zinkfingern, eine zentrale Automodifizierungsstelle (22kDa) und eine C-terminale Domäne (54kDa).

Apoptose und ADPRT

[0005] Apoptose oder programmierter Zelltod spielt eine wesentliche Rolle bei der spezifischen Zelldeletion während der normalen Embryonal- und Adultentwicklung. Apoptotische Zellen sind gekennzeichnet durch Fragmentierung der Kern-DNA und die Bildung von Apoptosekörpern. Molekulargenetischer Analyse zufolge sind mehrere Todes- und Überlebensgene beteiligt, die über extrazelluläre und intrazelluläre Faktoren reguliert werden. Es gibt mehrere Induktoren und Inhibitoren, die mit zielzellspezifischen Rezeptoren wechselwirken und Signale übertragen, die an Zellproliferation, Zellzyklusprogression und programmiertem Zelltod beteiligt sind. Die Beseitigung von Tumorzellpopulationen durch Anwendung letaler Dosen von Chemotherapeutika oder Bestrahlung ist eine gut etablierte Strategie bei der Krebstherapie. Neuere Entdeckungen auf dem Gebiet des apoptotischen Zelltods versprechen eine signifikante Auswirkung auf Tumorthapien. Bekanntlich handelt es sich bei der Apoptose um einen aktiven Vorgang, der auf verschiedenen molekularen Wegen künstlich manipuliert werden kann.

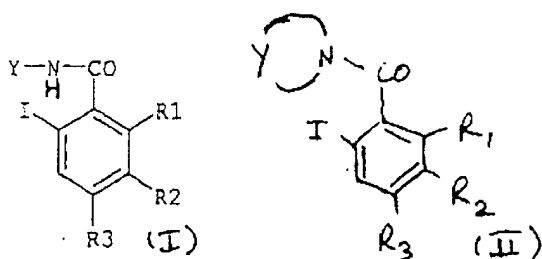
[0006] Poly-ADPRT wurde immer mit dem DNA-Reparaturprozess in Zusammenhang gebracht. Die ADP-Ribosylierungsspiegel nach Aktivierung der Poly-ADPRT durch DNA-Schäden aufgrund von äußeren Quellen wurden mechanistisch mit menschlichen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Erstens wird die Poly-ADPRT-Aktivität dosisabhängig durch reduziertes Glutathion nach oben und durch oxidiertes Glutathion nach unten reguliert, was eine Redox-Regulation des Enzyms zeigt. Zweitens codieren die zwei Zinkfinger in den beiden DNA-Bindungsdomänen des Poly-ADPRT-Gens Cysteinreste, die nach Oxidation vermutlich die DNA-Bindung und die Teilnahme an der DNA-Reparatur verhindern.

[0007] Die Verwendung aromatischer C-Nitrosoderivate ist im US-Patent 5 516 941 zur Behandlung von durch Viren verursachten Erkrankungen beschrieben. Die chemotherapeutische Wirkung eines Iodnitroderivates wurde von Mendeleyev beschrieben (Biochemical Pharmacology 50, 705-714, 1995). Die Bedeutung der Bildung einer Nitrosogruppe für die Aktivität der Verbindung ist im US-Patent 5 670 518 offenbart. Die offenbarten Daten wurden mit reduziertem Glutathion erhalten, was darauf hindeutet, dass das Vorhandensein freier Sulfidionen für die Aktivität der beschriebenen Verbindungen anscheinend wichtig ist. Bei Zinkfingern sind Sulfidionen an der Koordination des Metallions, nämlich Zn^{2+} , beteiligt. Bei den offenbarten Zink austreibeeexperimenten wurde EDTA als ein Reagenz verwendet. Es werden keine Daten in Abwesenheit von EDTA geliefert. Es wurde gezeigt, dass disulfidsubstituiertes Benzamid ein Zinkfingerinhibitor ist (Turfin et al., Science 270, 1194, 1995). Die internationale Veröffentlichung WO 96/22791 beschreibt nitro-, nitroso- und aminohaltige Liganden, die sich als Antitumor- oder Antivirumittel eignen.

[0008] Die von der Erfindung beschriebenen Verbindungen besitzen kombinierte und verstärkte Funktionalitäten, die die Krebszell- und Virusreplikation verhindern, indem sie an Zinkfingerbindungsdomänen binden und diese zerstören. Sie sind hochwirksam zur Hemmung des Krebszellwachstums in vitro.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0009] Unter einem Aspekt betrifft die Erfindung Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung neoplastischer und viraler Erkrankungen mit der Formel:



worin:

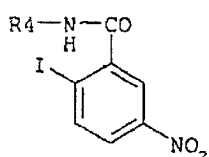
Y eine chelatbildende Gruppe ist, ausgewählt aus der Gruppe mit aliphatischen, aromatischen, heterozyklischen Kohlenhydratgruppen und wobei

Y und N zusammen einen heterozyklischen Ring bilden,

R_1 und R_3 gleich oder verschieden sind und für H, NO_2 oder NH_2 stehen und

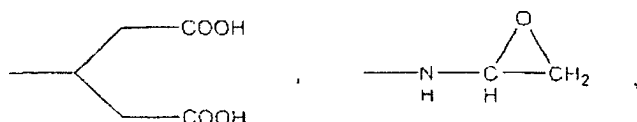
R_2 für NO_2 oder NH_2 steht und R_1 und R_3 für H stehen, wenn R_2 NH_2 ist.

[0010] Genauer gesagt, betrifft die Erfindung unter einem Aspekt Verbindungen der Formel:

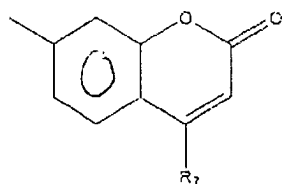


worin steht:

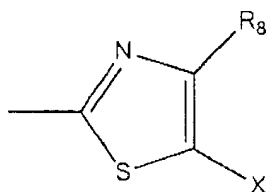
R_4 für $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-NHC\equiv CH$, $-NHCH=CH_2$, OH,



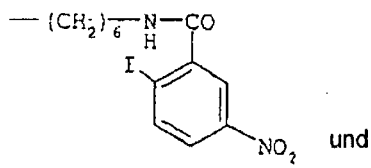
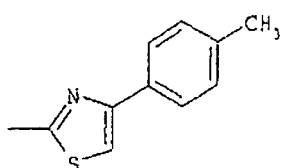
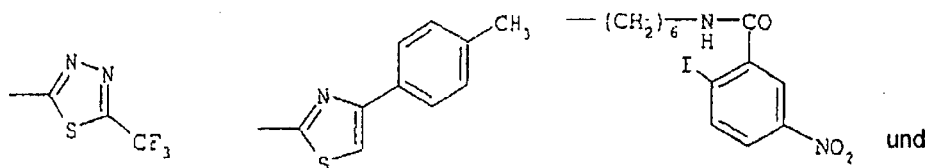
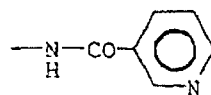
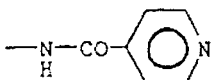
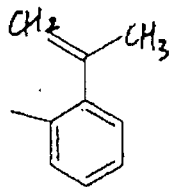
$-(CH_2)_a N(R_5)(R_6)$, wobei $a = 1$ oder 2 und R_5 und R_6 für H, Methyl oder Ethyl,



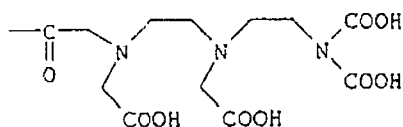
worin R_7 für H oder CF_3 steht,



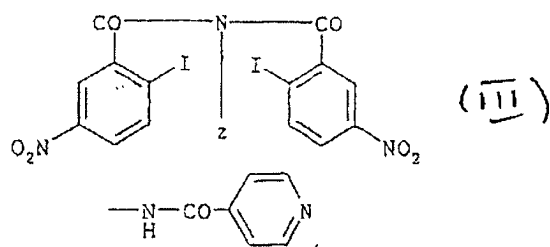
worin X für H, NO₂, -COOCH₂CH₃ oder CH₃ steht und R₈ für H oder CH₃,



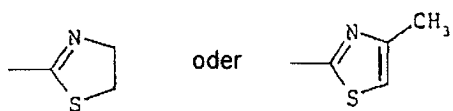
und



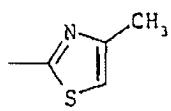
[0011] Unter einem anderen Aspekt betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel: wobei Z für



(III)

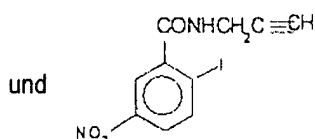
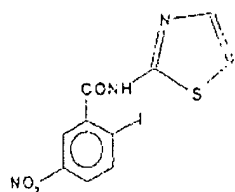
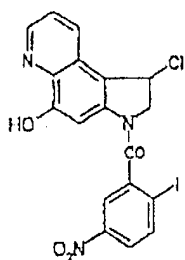


oder



steht, zur Verwendung bei der Behandlung neoplastischer Erkrankungen oder viraler Erkrankungen.

[0012] Ein weiterer Aspekt sind die Verbindungen:



zur Verwendung bei der Behandlung neoplastischer Erkrankungen und viraler Erkrankungen.

[0013] Die Verbindungen können für die oben beschriebene Verwendung mit pharmazeutischen Zusammensetzungen formuliert werden, die die obigen Verbindungen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Exzipienten umfassen. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können zur Behandlung neoplastischer oder viraler Erkrankungen verwendet werden.

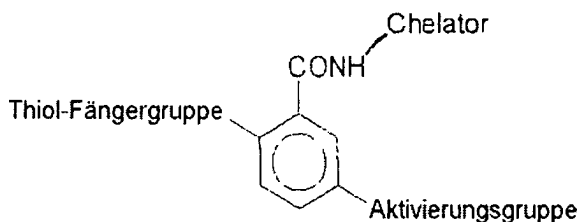
BESCHREIBUNG DER FIGUR

[0014] [Fig. 1](#) zeigt schematisch eine Zusammenfassung der Synthese der aktivierten Iodderivate und eine Liste einiger Beispiele für chelatbildende Gruppen.

EINGEHENDE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0015] Es wurde eine Reihe aktivierter Iodderivate für die Zielsteuerung an Zinkfinger auf Basis folgender Überlegungen entwickelt:

1. Eine als konkurrierendes chelatbildendes Mittel oder Sequestrierungsmittel wirkende Gruppe.
2. Eine funktionelle Gruppe oder funktionelle Gruppen zum Abfangen der freigesetzten Sulfideinheit.
3. Eine funktionelle Gruppe oder funktionelle Gruppen zur Aktivierung der funktionellen Fängergruppe.
4. Konformation des Moleküls, so dass die Rezeptor-Ligand-Wechselwirkung erleichtert wird.



[0016] Ohne sich an eine Theorie gebunden zu sein, wird folgender Wirkmechanismus für die Verbindungen vorgeschlagen:

1. Die chelatbildende Gruppe an der Amidbindung sequestriert das Zinkion von den Zinkfingern.
2. Sobald das Zn-Ion aus dem System entfernt worden ist, reagiert die gebildete freie Thiolgruppe mit der funktionellen Gruppe in ortho-Stellung des Moleküls unter Bildung einer stabilen, irreversiblen Bindung. Zu diesem Zweck wird die Iodgruppe ausgewählt. Das nucleophile Sulfidion verdrängt die Iodgruppe.
3. Das Verdrängen der Iodgruppe wird durch die Aktivierungsgruppe erleichtert, nämlich eine elektronen-entziehende Gruppe. Für unsere Zwecke haben wir eine oder zwei Nitro- oder Gruppen ausgewählt.

[0017] Dem obigen Mechanismus zufolge können die erfindungsgemäß beschriebenen Moleküle mit Thiolen an der DNA-bindenden Zinkfingerdomäne von Poly-ADP-Ribosyltransferase reagieren und die DNA-Reparatur hemmen, wodurch es zu mehr DNA-Schäden und schließlich zur Apoptose kommt.

[0018] Die Synthese der Derivate umfasst die Schritte: (1) Synthese von 2-Iod-5-nitrobenzoesäure und (2) Bindung des Chelators an der richtigen Position an die Grundstruktur.

TEIL I

[0019] 2-Iodbenzoesäure wird mittels üblicher Syntheseverfahren nitriert. Rohe 2-Iodnitrobenzoesäure wird durch Umwandlung in Methyl-2-iod-5-nitrobenzoat in reiner Form gewonnen. Diese Verbindung kristallisiert aus dem Reaktionsgemisch. Der Ester wird in hoher Reinheit wieder zur Säure hydrolysiert. Ersatzweise kann die Säure mittels Extrahieren in Bicarbonatlösung, Neutralisieren, Filtrieren und Kristallisieren aus Ethylalkohol gereinigt werden.

TEIL II

Verfahren A:

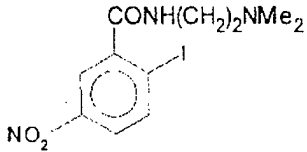
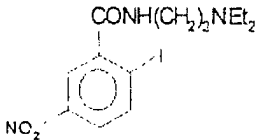
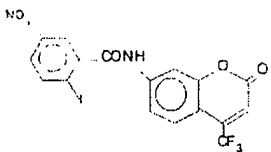
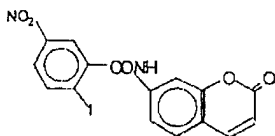
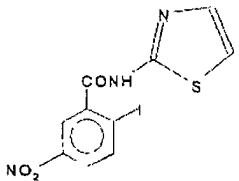
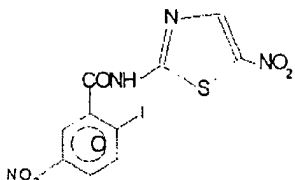
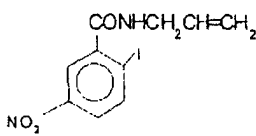
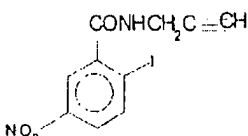
[0020] 2-Iod-5-nitrobenzoesäure wird mit Thionylchlorid behandelt, so dass das entsprechende Säurechlorid erhalten wird. Ohne weitere Reinigung wird das Säurechlorid mit dem Chelator über die Aminogruppe umgesetzt. Zur Herstellung des Amidderivats wird der Methylester über einen Zeitraum von 5 Tagen bei Raumtemperatur mit einem großen Überschuss an wasserfreiem Ammoniak behandelt.

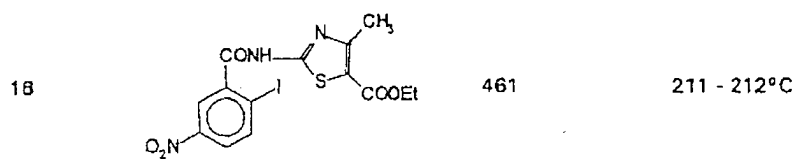
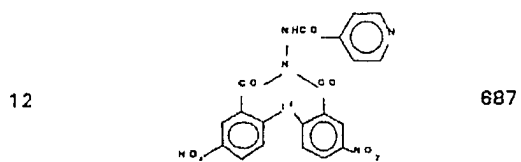
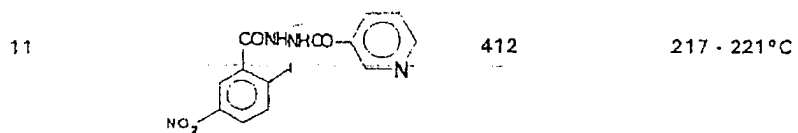
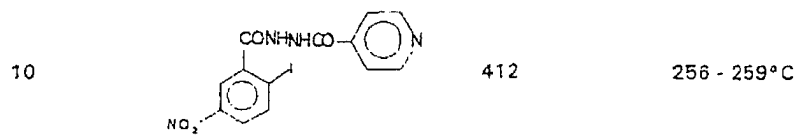
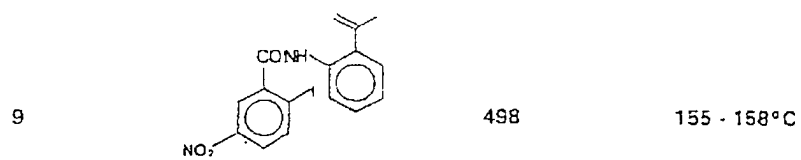
Verfahren B:

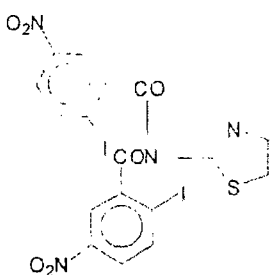
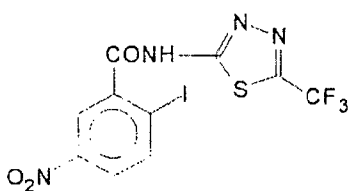
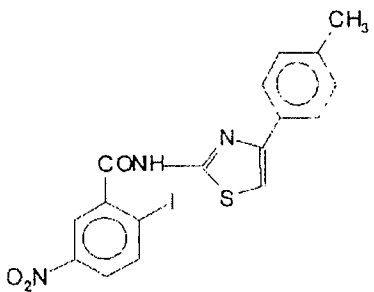
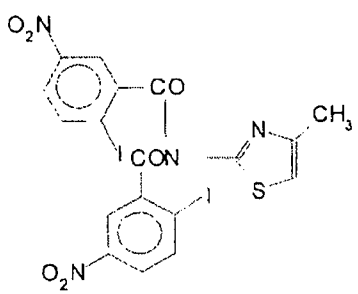
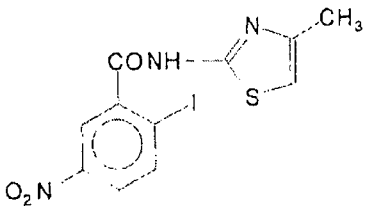
[0021] Das Säurederivat wird in wasserfreiem DMF gelöst und mit einem Carbodiimidderivat unter Bildung des aktiven Esters behandelt, der anschließend mit der chelatbildenden Gruppe behandelt wird, die eine Aminogruppe aufweist. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird 24 Stunden lang gerührt und filtriert. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und in Wasser gegossen. Der abgetrennte Feststoff wird filtriert, mit Bicarbonatlösung gewaschen und mittels Kristallisation oder Säulenchromatographie gereinigt.

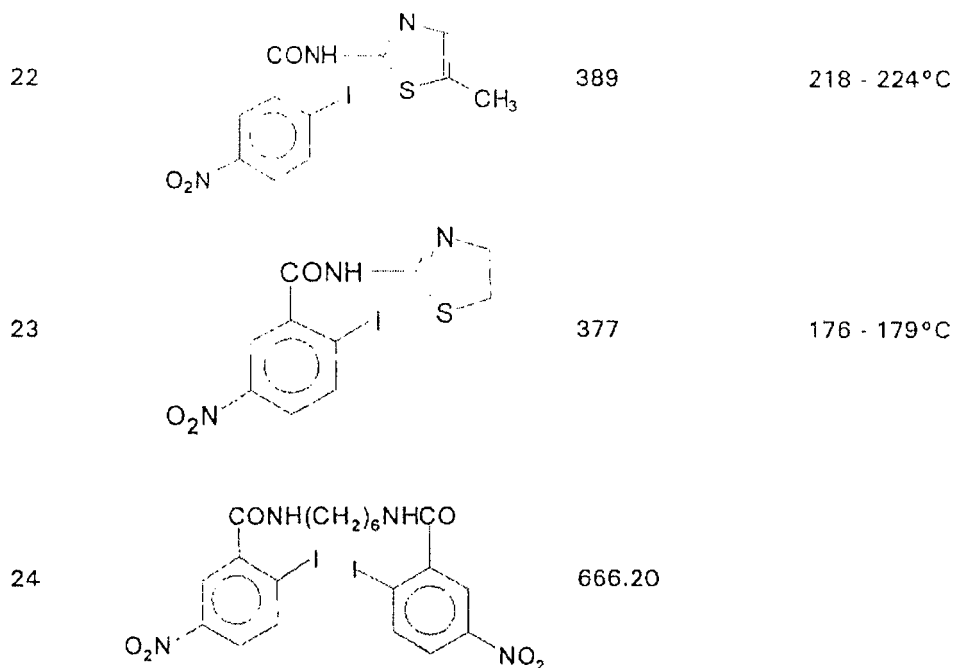
[0022] Eine Zusammenfassung des Syntheseverfahrens ist in [Fig. 1](#) zusammen mit mehreren nichtbeschränkenden Beispielen für chelatbildende Gruppen dargestellt. Unter Verwendung dieses Ansatzes wurden die in Tabelle 1 gezeigten Derivate hergestellt.

TABELLE 1

Bezugsnr.	Struktur	Molekulargewicht	Schmelzpunkt
1		363	126 - 128°C
2		391	124 - 126°C
3		504	223 - 227°C
4		436	273 - 277°C
5		375	210 - 213°C
6		420	230 - 234°C
7		332	155 - 158°C
8		330	204 - 206°C



- 17  652
- 18  444.13 219 - 221°C
- 19  465 244 - 248°C
- 20  664
- 21  389 180 - 181°C



Beispiel 1: 2-Iod-5-Nitrobenzoesäure:

[0023] 2-Iodbenzoesäure (100 g) wurde in 400 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und in einen 2-Liter-3-Halskolben überführt. Der Kolben wurde mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer und einem Zugabetrichter versehen. Rauchende Salpetersäure (400 ml) wurde tropfenweise zugesetzt. Die Zugabe wurde derart geregelt, dass die Temperatur über einen Zeitraum von 2 Stunden auf 80°C steigen konnte. Während der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch stark gerührt und weitere 2 Stunden lang bei der Temperatur von 80°C gehalten. Nach Beendigung der Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch langsam in zerkleinertes Eis (3 kg) gegossen. Man ließ den Inhalt sich absetzen, und es wurde filtriert. Der gelbe Niederschlag wurde gesammelt und bei 30°C getrocknet. Die Ausbeute war 90 Gramm.

Beispiel 2: Methyl-2-iod-5-nitrobenzoat:

[0024] In einem 5-Liter-3-Halskolben wurde 2-Iod-5-nitrobenzoesäure (100 Gramm) in Methanol (3000 ml) gelöst. Der Kolben wurde mit einem Rückflusskühler versehen. Es wurden 50 ml konzentrierte Schwefelsäure vorsichtig unter Kühlen zugefügt. Nach Beendigung der Zugabe wurde der Inhalt bis zur Beendigung der Umsetzung 3 Tage unter Rückfluss erhitzt. Auf die Umsetzung folgte DC. Nach Beendigung der Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch auf 1000 ml eingeeengt, und man ließ es abkühlen. Das Produkt kristallisierte als hellgelb gefärbtes Pulver. Das feste Material wurde abfiltriert, mit Wasser und Methanol gewaschen und luftgetrocknet. Die Ausbeute war 90 Gramm.

Beispiel 4: (N,N-Dimethylaminoethyl)-2-iod-5-nitrobenzamid (1)

[0025] 2-Iod-5-nitrobenzoesäure (3 mmol) wurde in einer Lösung aus einem Gemisch von wasserfreiem Dichlormethan und DMF (Vol./Vol. 4:1, 5 ml) gelöst. Zu der eiskalten Lösung wurden 6 mmol Thionylchlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel unter Verwendung eines Rotationsverdampfers verdampft. Der Rückstand wurde unter Vakuum bei 50°C 30 Minuten lang getrocknet. Der Rückstand wurde in wasserfreiem Dichlormethan (5 ml) ohne jegliche Reinigung gelöst. Die Lösung wurde dann auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurden Triethylamin (1 ml) und eine Lösung von N,N-Dimethylethylendiamin (3 mmol) in Dichlormethan zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und unter Verwendung von 2 M NaOH bis auf pH 12 basisch gemacht. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Verbindung (N,N-Dimethylaminoethyl)-2-iod-5-nitrobenzamid wurde mittels Silicagelchromatographie abgetrennt. Die Ausbeute war 70%. Der Schmelzpunkt betrug 126-128°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 62,27 (s 6H, CH₃); 2,55 (t, J = 5,7 Hz, 2H, CH₂N-); 3,55 (q, J = 5,7 Hz, 2H, CONHCH₂-); 6,56 (br s, 1H, NH); 7,93 (dd, J = 3,0 Hz, J = 8,7 Hz, 1H, Phenyl-H = 4); 8,21 (d, J = 3,0 Hz, 1H, Phenyl-H = 6)

Beispiel 5: (N,N-Diethylaminoethyl)-2-iod-5-nitrobenzamid (2)

[0026] Nach dem im Beispiel 4 beschriebenen Verfahren mit einer Ausbeute von 75% hergestellt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H, CH_2CH_2); 2,58 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H, CH_3CH_2); 2,69 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H, CH_2N); 3,53 (q, $J = 5,7$ Hz, 2H, CONHCH_2); 6,64 (br, s, 1H, NH); 7,93 (dd, $J = 3,0$ Hz, $J = 8,7$ Hz, 1H, aromatisches H-3); 8,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, aromatisches H-4); 8,21 (d, $J = 3,0$ Hz, aromatisches H-6). Der Schmelzpunkt betrug 124-125°C.

Beispiel 6: N-(Allyl)-2-iod-5-nitrobenzamid (7)

[0027] Nach dem im Beispiel 4 beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Ausbeute war 58%. Der Schmelzpunkt betrug 155-158°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,80 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H, NH); 8,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Phenyl H-4); 8,07 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H, Phenyl H-6); 7,96 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,7$ Hz, 1H, Phenyl H-3); 5,85-5,98 (m, 1H, CH=); 5,30 (dd, $J = 17,7$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H, =CH); 5,14 (dd, $J = 10,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H, =CH); 3,88-3,11 (m, 2H, CH_2).

Beispiel 7: N-(Propargyl)-2-iod-5-nitrobenzamid (8)

[0028] Nach dem im Beispiel 4 beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Ausbeute war 20%. Der Schmelzpunkt betrug 204-206°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,10 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H, NH); 8,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Phenyl H-6); 7,97 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,7$ Hz, 1H, Phenyl H-3); 8,04 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H, Phenyl H-4); 4,07 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$); 3,21 (t, $J = 2,4$ Hz, Acetylen-H).

Beispiel 8: N-(2'-Iod-5'-nitrobenzoyl)-2-isopropenylanilin (9)

[0029] Nach dem im Beispiel 4 beschriebenen Verfahren hergestellt. Der Schmelzpunkt betrug 155-158°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, Phenyl H-6'), 8,29 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, Phenyl H-2'); 8,15 (d, $J = 9,0$ Hz, Phenyl H-6); 7,989 (dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, Phenyl H-5); 7,91 (s, 1H, NH); 7,34-7,40 (m, 1H, Phenyl H-3'); 7,17-7,25 (m, 2H, Phenyl H-4 & H-5); 5,39 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, Vinyl-H); 5,10 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, Vinyl-H); 2,12 (s, 3H, CH_3).

Beispiel 9: 7-(2'-Iod-5'-nitrobenzamido)-4-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-2-on (3)

[0030] Nach dem im Beispiel 4 beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Ausbeute war 10%. Der Schmelzpunkt betrug 223-227°C. $^1\text{H-NMR}$: ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,22 (s, 1H, NH); 8,39 (d, $J = 2,4$ Hz, Phenyl H-6'); 8,29 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, Phenyl H-4'); 8,06 (dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, Phenyl H-3'); 7,96 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, Benzopyran H-8); 7,77 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H, Benzopyran H-6); 7,68 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H, Benzopyran H-3).

Beispiel 10: 7-(2'-Iod-5'-nitrobenzamido)-2H-1-benzopyran-2-on (4)

[0031] Nach dem im Beispiel 4 beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Ausbeute war 15%. Der Schmelzpunkt betrug 273-277°C. $^1\text{H-NMR}$: ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,86 (s, 1H, NH); 8,33 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H, Phenyl H-6'); 8,27 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, Phenyl H-4'); 8,20 (d, $J = 2,4$ Hz, Benzopyran H-6); 8,17 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H, Benzopyran H-4'); 8,04 (dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz, 1H, Phenyl H-3'); 7,76 (dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, Benzopyran H-7); 7,45 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, Benzopyran H-8); 6,53 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H, Benzopyran, H-3).

Beispiel 11: 2-(2'-Iod-5'-nitrobenzamido)-thiazol (5)

[0032] Nach dem im Beispiel 4 beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Ausbeute war 16%. Der Schmelzpunkt betrug 210-213°C. $^1\text{H-NMR}$: ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,85 (bs, 1H, NH); 8,38 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H, Phenyl H-6'); 8,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Phenyl H-4); 8,04 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,7$ Hz, 1H, Phenyl H-3'); 7,57 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, Thiazol H-4); 7,36 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, Thiazol H-5).

Beispiel 12: 2-(2'-Iod-5'-nitrobenzamido)-5-nitrothiazol (6)

[0033] Nach dem im Beispiel 4 beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Ausbeute war 13%. Der Schmelzpunkt betrug 230-234°C. $^1\text{H-NMR}$: ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,5-14,00 (br, 1H, NH); 8,72 (s, 1H, Nitrothiazol H-4); 8,52 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H, Phenyl H-6'); 8,30 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, Phenyl H-4); 8,09 (dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz, 1H, Phenyl H-4'); 8,09 (dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz, 1H, Phenyl H-3').

Beispiel 13: N-(4'-Pyridyl)-2-iod-5-nitrophenylhydrazid (10)

[0034] Nach dem im Beispiel 4 beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Ausbeute war 55%. Der Schmelzpunkt betrug 256-259°C. ¹H-NMR: (DMSO-d₆) δ 11,11 (s, 1H, NH); 10,79 (s, 1H, NH); 8,81 (d, J = 5,7 Hz, 2H, Pyridyl H-3, H-5); 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Phenyl H-3); 8,18 (d, J = 2,7 Hz, 1H, Phenyl H-6); 8,06 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,7 Hz, 1H, Phenyl H-4); 7,86 (d, J = 5,7 Hz, 2H, Pyridyl H-2, H-6)

Beispiel 14: N-(3'-Pyridyl)-2-iod-5-nitrophenylhydrazid (11)

[0035] Nach dem im Beispiel 4 beschriebenen Verfahren hergestellt. Der Schmelzpunkt betrug 255-258°C. ¹H-NMR: (DMSO-d₆) δ 11,01 (s, 1H, NH); 10,76 (s, 1H, NH); 9,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H, Pyridyl H-2); 8,79 (dd, J = 4,8 Hz, J = 1,5 Hz, 1H, Pyridyl H-6); 8,28-8,31 (m, 1H, Pyridyl H-4); 8,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Phenyl H-3); 8,18 (d, J = 2,7 Hz, 1H, Phenyl H-6); 8,06 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz, 1H, Phenyl H-4); 7,59 (dd, J = 7,8 Hz, J = 4,8 Hz, 1H, Pyridyl H-5).

Beispiel 15: 2-(2'-iod-5'-nitrobenzamido)-3-methyl-4-ethylcarboxythiazol (16)

[0036] Der Schmelzpunkt betrug 211-212°C. ¹H-NMR: (DMSO-d₆) δ 13,25 (s, br, 1H, NH); 8,43 (d, J = 2,7 Hz, 1H, Phenyl H-6); 8,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Phenyl H-3); 8,05 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz, 1H, Phenyl H-4); 4,27 (q, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂CH₃); 2,59 (s, 3H, CH₃); 1,31 (t, J = 6,9 Hz, CH₃CH₂)

Beispiel 16: 2-(2'-iod-5'-nitrobenzamido)-2-thiazolin (17)

[0037] Der Schmelzpunkt betrug 176-179°C. ¹H-NMR: (DMSO-d₆) δ 9,94 (s, br, 1H, NH); 8,52 (d, J = 2,7 Hz, 1H, Phenyl H-6); 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Phenyl H-3); 8,01 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,7 Hz, 1H, Phenyl H-4); 3,75 (t, J = 7,5 Hz, 2H, Thiazolin H-4); 3,38 (m, 2H, Thiazolin H-5)

Beispiel 17: 2-(2'-iod-5'-nitrobenzamido)-5-trifluormethyl-1,2,4-thiadiazol (18)

[0038] Der Schmelzpunkt betrug 219-221 °C. ¹H-NMR: (DMSO-d₆) δ 14,02 (s, br, 1H, NH); 8,53 (d, J = 2,7 Hz, 1H, Phenyl H-6); 8,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Phenyl H-3); 8,10 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz, 1H, Phenyl H-4).

Beispiel 18: 2-(2'-iod-5'-nitrobenzamido)-4-tolylthiazol (19)

[0039] Der Schmelzpunkt betrug 244-248°C. ¹H-NMR: (DMSO-d₆) δ 12,98 (s, 1H, NH); 8,41 (d, J = 2,7 Hz, 1H, Phenyl H-6); 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Phenyl H-3); 8,05 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,7 Hz, 1H, Phenyl H-4); 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Toly, H-3, H-5); 7,69 (s, 1H, Thiazol H-5); 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Toly H-2, H-6); 2,33 (s, 3H, CH₃)

Beispiel 19: 2-(2'-iod-5'-nitrobenzamido)-4-methylthiazol (21)

[0040] Der Schmelzpunkt betrug 218-224°C. ¹H-NMR: (DMSO-d₆) δ 12,78 (s, br, 1H, NH); 8,36 (d, J = 2,7 Hz, 1H, Phenyl H-6); 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Phenyl H-3); 8,03 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz, 1H, Phenyl H-4); 6,89 (s, 1H, Thiazol H-5); 2,29 (s, 3H, CH₃)

Beispiel 20: 2-(2'-iod-5'-nitrobenzamido)-5-methylthiazol (22)

[0041] Der Schmelzpunkt betrug 180-181 °C. ¹H-NMR: (DMSO-d₆) δ 12,78 (s, br, 1H, NH); 8,36 (d, J = 2,7 Hz, 1H, Phenyl H-6); 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Phenyl H-3); 8,03 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz, 1H, Phenyl H-4); 6,89 (s, 1H, Thiazol H-5); 2,29 (s, 3H, CH₃)

Beispiel 21: 1,6-Di-(2'-iod-5'-nitrobenzamido)-hexan (24)

[0042] ¹H-NMR: (DMSO-d₆) δ 8,59 (t, J = 5,7 Hz, 2H, NH); 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H, Phenyl H-3); 8,03 (d, J = 2,7 Hz, 2H, Phenyl H-6); 7,95 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,7 Hz, 2H, Phenyl H-4); 3,22-3,29 (m, 4H, CH₂NH); 1,3-1,65 (zwei br m, 8H, (CH₂)₄)

In-vitro-Aktivität

Materialien und Verfahren

[0043] Zellkultur: Die menschlichen Zelllinien wurden unter sterilen Bedingungen in RPMI 1640 (CellGrow) mit 10% fötalem Rinderserum (Hyclone), 2 mM L-Glutamin und Natriumbicarbonat (Vollmedium) vermehrt und bei 37°C in HEPA-filtrierte Sterilcult-CO₂-Gewebekulturrinkubatoren (Forma) mit 5% CO₂ bei 95%iger Feuchtigkeit inkubiert (Tabelle 1). Die Mäuse-Leukämiezelllinien wurden in Dulbeccos-MEM-Medien mit 10% Pferdeserum (Hyclone), 2 mM L-Glutamin und Natriumbicarbonat (Vollmedium) vermehrt und wie beschrieben inkubiert. Die Zellen wurden zweimal pro Woche subkultiviert und in Experimenten eingesetzt. Die Kultur wurden mittels GeneProbe™ (Fisher) auf Mycoplasma kontamination getestet, und positive Kulturen wurden über drei Passagen unter stetiger Behandlung mit der BM-Cyclin™-Antibiotikakombination (Boehringer Mannheim) von den Kontaminanten befreit. Nur bestätigt mycoplasmenfreie Kulturen wurden für den Test der antizellulären Aktivität der Verbindungen eingesetzt.

TABELLE 2

ZELLINIE	URSPRUNG
COLO 205	Colonadenokarzinom
A549	bronchogen
RPMI 8226	Myelom
MCF7	Brustadenokarzinom
M14	Melanom
SK-MEL-5	Melanom
SK-PV-3	Ovaradenokarzinom
B16	Mäuse-Melanom
L1210	Mäuse-Leukämie
P388	Mäuse-Leukämie

Testproben

[0044] Die Testverbindungen wurden bei 4°C lichtgeschützt gelagert. Die Testverbindungen wurden gewogen und in DMSO gelöst. Mit den gelösten Verbindungen wurde dann eine Verdünnungsreihe in warmem Medium (RPMI 1640 oder Dulbeccos MEM) unter stetigem Mischen zur Minimierung von Ausfällung hergestellt. Der positive Kontrollarzneistoff Doxorubicin wurden zunächst in Wasser und dann in Medien bis zu einer Endkonzentration von 200 nM verdünnt.

Ablauf des Experiments

[0045] Für alle Experimente wurden die Zellen geerntet, zur Entfernung der Medien zentrifugiert und in frischem Medium suspendiert. Zur Bestimmung der Zelldichte wurden Proben entnommen. Die Zellzahl wurde mit einem Coulter-Modell-Z₁-Zellzählgerät bestimmt. Die Lebensfähigkeit wurde mittels Propidiumiodidfärbung und anschließende Analyse an einem Coulter-EPPICS-Elite-Durchflussscytometer gemessen. Die Zellproben wurden mit Vollmedium auf eine Dichte von 5×10^4 /ml für adhärenzte Zelllinien und 1×10^5 /ml für Suspensionslinien eingestellt. Gewebekultur-Clusterplatten (96 Vertiefungen, Kat. Nr. 3595 Costar für adhärenzte menschliche Linien und Kat. Nr. 25850 Corning bei Mäuseleukämien) wurden mit 100 µl Zellen beimpft und wie beschrieben inkubiert. Für jede Linie wurden wiederholt Gruppen von Platten hergestellt, um den Expositionsmöglichkeiten für einzelne Substanzen und Kombinationen gerecht zu werden. Für jede Verdünnung wurden einen Tag nach dem Plattieren 8 Vertiefungen (100 µl Zellproben) mit 100 µl Dosierungslösung behandelt. Jede Clusterplatte enthielt eine Zellkontrolle (8 Vertiefungen, mit Vollmedium scheinbehandelt), eine Mediumkontrolle (3 Vertiefungen mit dem Medium, so dass durch die Medienbedingungen erzeugte Signale abgezogen werden konnten) und einen Luftleerwert (1 Vertiefung zum Kalibrieren des Plattenlesegeräts).

Neutralrot-Test

[0046] Die antizellulären Wirkungen der Verbindungen gegenüber den adhärenzten Zelllinien wurden mit Neutralrot-Farbstoff untersucht. Am Tag der Analyse wurden die Medien von den Probenzeileinzelschichten entfernt und durch 0,1 ml Neutralrotlösung (0,5% Neutralrot, HBSS:RPMI 1640 (1:1), 0,05 M HEPES, pH 7,2) er-

setzt. Nach Inkubieren der Proben bei 37°C während einer Stunde wurde der überschüssige Farbstoff durch Absaugen entfernt. Die Einzelschichten wurden zweimal mit 0,85%iger NaCl-Lösung (0,1 ml pro Wäsche) gewaschen. Der mit den Zellen verbundene Farbstoff wurde mittels Zugabe von 0,2 ml einer Lösung von 0,1 M NaH_2PO_4 :Ethanol (1:1) pro Vertiefung extrahiert. Es folgte eine Inkubation für 1 Stunde bei 35°C. Die Extinktion von Neutralrot in jeder Einzelschicht wurde bei 550 nm (Bezugsstrahl bei 620 nm) an einem Denley-Anthos-2001-Mikrotiterplattenlesegerät gemessen. Die Daten wurden zur Verarbeitung über das ARCOM-Software-Capture-Programm in Lotus 1-2-3 übertragen.

Kristallviolett-Test

[0047] Bei Tests, in denen aufgrund der Kristallisation von Neutralrot technische Schwierigkeiten auftraten, wurde das Kristallviolett-Färbeverfahren zum Messen der auf der Platte verbliebenen Zellmenge eingesetzt. Kristallviolett-Färbelösung [0,5% Kristallviolett (Gew./Vol.), 45% Kochsalzlösung (Vol./Vol.) und 5% Formalin (Vol./Vol.)] wurde am Tag der Färbung hergestellt. Nach Entfernen der Medien aus den Probenvertiefungen wurden zwei Tropfen Kristallviolett in jede Vertiefung gegeben, und die Proben wurden bei Umgebungstemperatur 10 Minuten inkubiert. Überschüssige Färbung wurde durch Dekantieren und Spülen mit Wasser entfernt. Die Platten ließ man über Nacht bei Umgebungstemperatur trocknen. Die Extinktion wurde bei 550 nm an einem Denley-Anthos-2001-Mikrotiterplattenlesegerät gemessen. Die Daten wurden zur Verarbeitung über das ARCOM-Software-Capture-Programm in Lotus 1-2-3 übertragen.

XTT-Test

[0048] Die antizellulären Wirkungen auf die Mäuseleukämiezelllinien wurden mit dem XTT-Farbstoff-Umwandlungstest untersucht, der für Suspensionskulturen besser geeignet ist. Am Tag der Analyse wurde XTT [2,3-Bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulphophenyl)-5-[(phenylamino)carbonyl]-2H-tetrazoliumhydroxid, inneres Salz, Natriumsalz (Sigma)] abgewogen und in einer Konzentration von 1 mg/ml in den Medien gelöst. PMS (Phenazinmethosulfat) wurde in einer Konzentration von 5 mM in PBS (phosphatgepufferter Kochsalzlösung) hergestellt und als Stammlösung bei 4°C aufbewahrt. PMS wurde mit gelöstem XTT in einer Endkonzentration von 0,025 mM gemischt. Die Probenvertiefungen wurden mit 50 µl der XTT-Lösung behandelt, und die Platten wurden vier Stunden bei 37°C inkubiert, so dass die Umwandlung in das flüssigkeitslösliche Formazanprodukt möglich war. Nach dem Inkubationszeitraum wurde die Umsetzung durch Zugabe von 10 µl 10%iger SDS-Lösung pro Vertiefung abgestoppt. Der Inhalt der Vertiefungen jeder Platte wurde durch Schütteln vermischt. Die Extinktion von Formazan in jeder Einzelschicht wurde bei 450 nm (Bezugsstrahl bei 620 nm) an einem Denley-Anthos-2001-Mikrotiterplattenlesegerät gemessen. Die Daten wurden zur Verarbeitung über das ARCOM-Software-Capture-Programm in Lotus 1-2-3 übertragen.

Beispiel 22: IC₅₀-Tests

[0049] Unter Verwendung der oben beschriebenen Verfahren wurden im Test der Zelllinien die Konzentrationen der Beispielsverbindungen bestimmt, die nötig waren, um Zellproliferation und -wachstum um 50% zu hemmen (IC₅₀-Werte). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: IC₅₀-Konzentrationen (µM) für die Beispielsverbindungen in menschlichen und tierischen Zelllinien

Zelllinie:	A 549	B16	M14	MCF 7	SK MEL-5	SK-OV-3	COLO	RPM	L1210	P388
Bezugsnr.							205	18226		
1	332,86	47,9	473,87	133,42	40,11	404,11	266,78		283,29	352,95
2	333,38	9,21		128,15		400,46	342,93		122,82	379,71
3	362,55	15,84	126,08	114,05	37,74	44,01	39,88		44,15	14,31
4	>500,00	15,86	>500,00	>500,00	>500,00	395,45	>500,00			
5	48,55	30,79	17,42	26,98	46,23	32,79	13,4			
6	86,51	54,99	140,89	80,9	131,83	129,73	116,85		>6,17	
7	133,73	45,09	41,78		124,01	46,37	38,49			39,42
8	46,56	50,04	49,03	47,67	90,42	43,42	30,58			25,8
9	>500,00	462,07	>500,00	100,19	>500,00	>500,00				
10	>500,00	300,87	>500,00	>500,00	>500,00	360,8	441,08		>18,52	>18,52
11	387,43	128,84	466,55		413,09	381,33	110,97		55,56	>55,56
12	297,89	45,98	133,6	117,71	45,36	45,65	35,83		39,82	39,73
16	30,12	7,93	37,29	34,32	41,73	41,19	31,23	10,58	41,11	11,22
17	126,62	27,89	37,89	46,88	42,79	32	>500,00	>500,00	29,19	0,9
18	15,67	20,78	27,29	24,04	28,82	73,01	41,29	15,71	28,38	12,84
19	162,56	5,15	14,43	35,5	51,34	33,18	18,23	11,75	13,54	2,43
20	48,38	8,46	15,1	36,1	47,08	10,84	42,63	13,67	38,45	11,72
21	43,66	5,13	13,16	12,5	15,04	15,7	5,59	3,33	12,84	3,44
22	45,2	5,2	14,51	14,81	15,3	16,09	13,5	12,66	12,83	3,64
23	>500,00	128,6	150,5	161,6	124,7	>500,00	81,89	236,8	>500,00	352,9
24	>500,00	>500,00	>500,00	>500,00	>500,00	>500,00	>500,00	>500,00	>500,00	>500,00

[0050] Aus den Daten in Tabelle 3 ist ersichtlich, dass die Beispielsverbindungen eine gute bis ausgezeichnete Wirksamkeit bei der Hemmung des Wachstums verschiedener menschlicher und tierischer Krebszelllinien zeigen.

[0051] Die Bestimmung der physikochemischen, toxikologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften kann unter Verwendung von chemischen und biologischen Standardtests sowie mathematischer Modellsysteme erfolgen, die auf den Fachgebieten Chemie und Pharmazie/Toxikologie bekannt sind. Die Nützlichkeit zur Therapie und das Dosierungsschema können aus den Ergebnissen dieser Verfahren und unter Verwendung geeigneter pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Modelle extrapoliert werden.

[0052] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können einem Tier, das dies benötigt, einschließlich menschlichen Patienten, rein oder mit einem pharmazeutischen Exzipienten/Trägerverabreicht werden. Der pharmazeutische Träger kann fest oder flüssig sein.

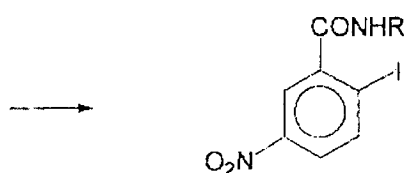
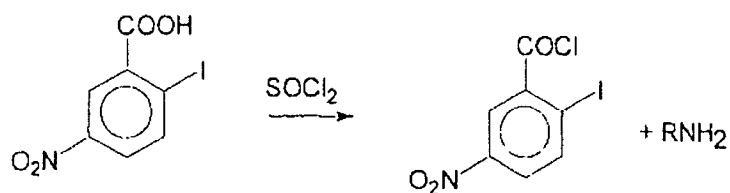
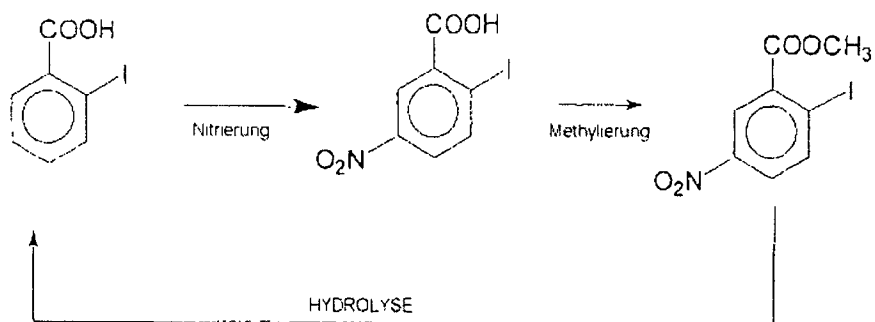
[0053] Ein fester Träger kann ein oder mehr Substanzen umfassen, die auch als Geschmacksstoffe, Schmiermittel, Solubilisierungsmittel, Suspensionsmittel, Füllstoffe, Gleitmittel, Presshilfsstoffe, Bindemittel oder Tablettenauflösemittel wirken; es kann sich auch um ein Einkapselungsmaterial handeln. In Pulvern ist der Träger ein fein verteilter Feststoff, der sich in einer Mischung mit dem fein verteilten Wirkstoff befindet. In Tabletten ist der Wirkstoff mit einem Träger, der die notwendigen Presseigenschaften besitzt, in geeigneten Anteilen gemischt und in die gewünschte Form und Größe gepresst. Die Pulver und Tabletten können bis zu 99% des Wirkstoffs enthalten. Geeignete feste Träger sind u.a. Calciumphosphat, Magnesiumstearat, Talk, Zucker, Lactose, Dextrin, Stärke, Gelatine, Cellulose, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidin, niedrig schmelzende Wachse und Ionenaustauschharze.

[0054] Flüssige Träger werden zur Herstellung von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupen, Elixieren und unter Druck stehenden Zusammensetzungen verwendet. Der Wirkstoff kann in einem pharmazeutisch annehmbaren flüssigen Träger gelöst oder suspendiert werden, wie Wasser, ein organisches Lösungsmittel, ein Gemisch von beidem oder pharmazeutisch annehmbaren Ölen oder Fetten. Der flüssige Träger kann weitere geeignete pharmazeutische Additive enthalten, wie Solubilisatoren, Emulgatoren, Puffer, Konservierungsmittel, Süßstoffe, Geschmacksstoffe, Suspensionsmittel, Verdickungsmittel, Farbstoffe, Viskositätsregulatoren, Stabilisatoren oder Osmoregulatoren. Geeignete Beispiele für flüssige Träger zur oralen oder parenteralen Verabreichung umfassen Wasser (das zum Teil Additive wie oben enthält, z.B. Cellulosederivate, möglicherweise Natriumcarboxymethylcellulose-Lösung), Alkohole (einschließlich einwertiger Alkohole und mehrwertiger Alkohole, z.B. Glycole) und deren Derivate sowie Öle (z.B. fraktioniertes Kokosnussöl und Erdnussöl). Zur parenteralen Verabreichung kann der Träger auch ein Ölester sein, wie Ölsäureethylester und Myristylsäureisopropylester. Sterile flüssige Träger eignen sich in sterilen flüssigen Zusammensetzungen zur parenteralen Verabreichung. Der flüssige Träger für unter Druck stehende Zusammensetzungen kann ein halogenierter Kohlenwasserstoff oder ein anderes pharmazeutisch annehmbares Treibmittel sein.

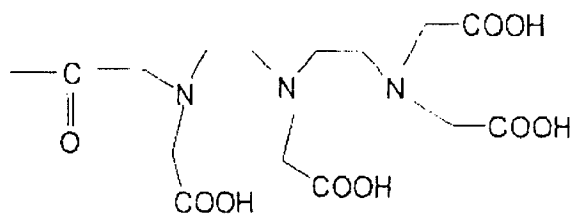
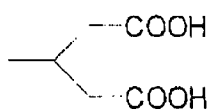
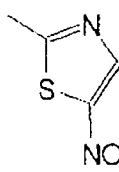
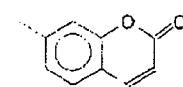
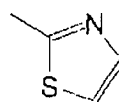
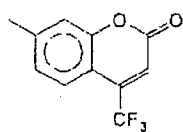
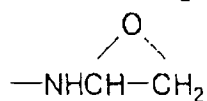
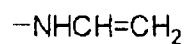
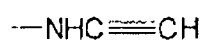
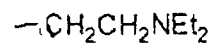
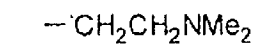
[0055] Flüssige pharmazeutische Zusammensetzungen, die sterile Lösungen oder Suspensionen sind, können beispielsweise zur intramuskulären, intraperitonealen oder subkutanen Injektion verwendet werden. Sterile Lösungen können zudem intravenös injiziert werden. Die Verbindung kann auch oral in Form einer flüssigen oder festen Zusammensetzung verabreicht werden.

[0056] Die pharmazeutische Zusammensetzung kann eine Dosierungseinheitsform besitzen, z.B. als Tabletten oder Kapseln. In dieser Form ist die Zusammensetzung in Dosisseinheiten unterteilt, die geeignete Mengen des Wirkstoffs enthalten; die Dosierungseinheitsformen können abgepackte Zusammensetzungen sein, beispielsweise abgepackte Pulver, Gefäße, Ampullen, bereits gefüllte Spritzen oder Säckchen mit Flüssigkeiten. Bei der Dosierungseinheitsform kann es sich beispielsweise um eine Kapsel oder eine Tablette oder um die geeignete Anzahl aller solcher Zusammensetzungen in Form einer Packung handeln. Die Dosierung, die bei der Behandlung verwendet werden soll, muss vom Arzt subjektiv bestimmt werden.

[0057] Aus den vorstehenden Beispielen ist ersichtlich, dass nicht im Einzelnen beschriebene Verfahren herkömmlich sind.



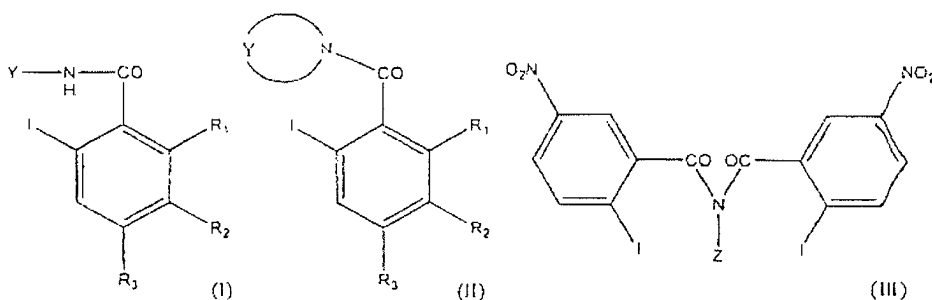
R =



CHELATBILDENDE GRUPPEN

Patentansprüche

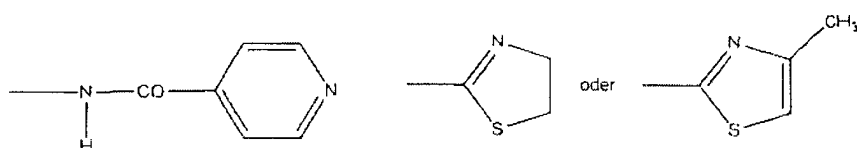
1. Verbindung zur Verwendung bei der Behandlung neoplastischer Erkrankungen oder viraler Erkrankungen, wiedergegeben durch die Strukturformel:



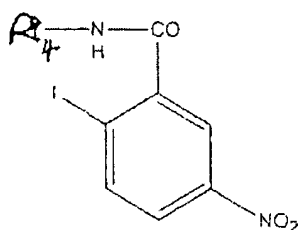
worin:

Y eine chelatbildende Gruppe ist, ausgewählt aus der Gruppe mit aliphatischen, aromatischen, heterozyklischen Kohlenhydratgruppen und wobei

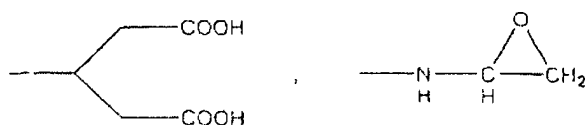
Y und N in Struktur (II) zusammen einen heterozyklischen Ring bilden, R_1 und R_3 gleich oder verschieden sind und für H, NO_2 oder NH_2 stehen und R_2 für NO_2 oder NH_2 steht und R_1 und R_3 für H stehen, wenn R_2 NH_2 ist; wobei Z



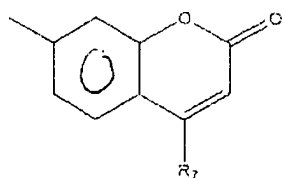
2. Verbindung nach Anspruch 1, wiedergegeben durch die Formel:



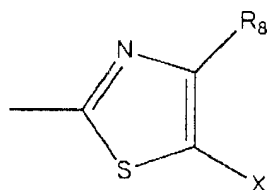
worin R_4 steht für $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$, $-\text{NHC}\equiv\text{CH}$, $-\text{NHCH}=\text{CH}_2$, OH,



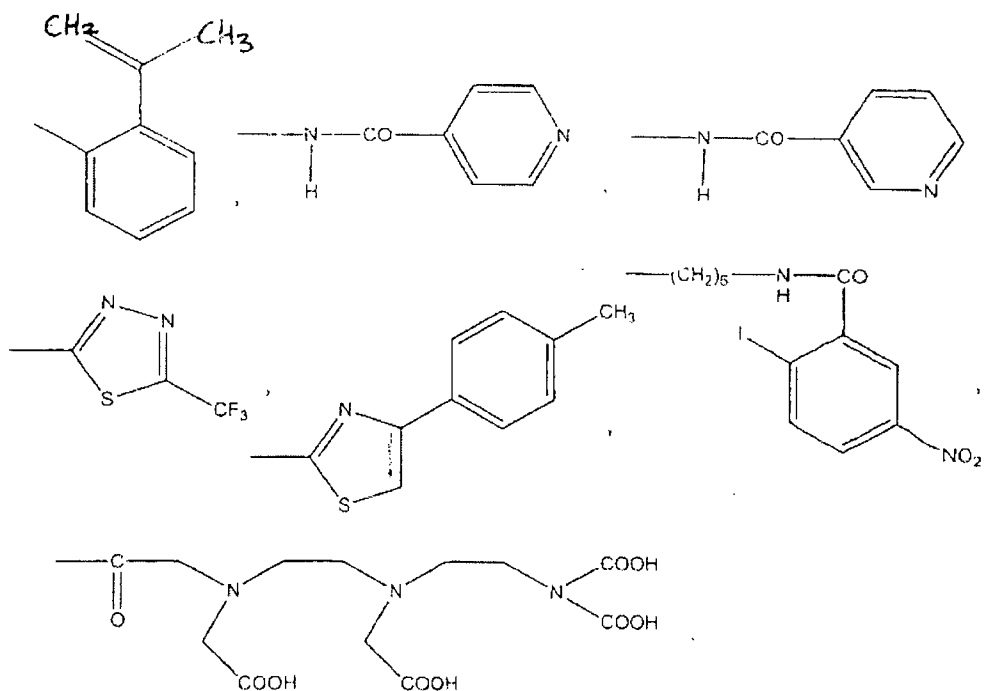
$-(\text{CH}_2)_a\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$, wobei $a = 1$ oder 2 und R_5 und R_6 stehen für H, Methyl oder Ethyl



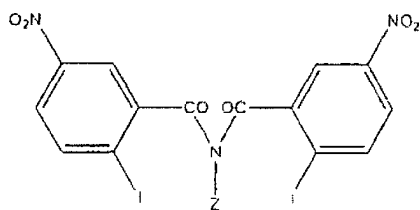
worin R_1 für H oder CF_3 steht,



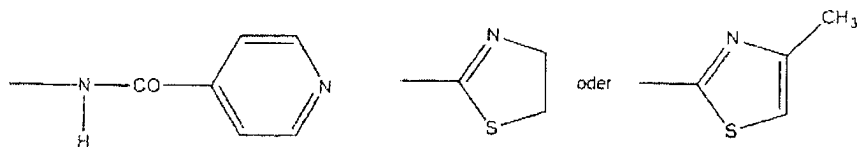
worin X für H, NO_2 , $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ oder CH_3 steht und R_8 steht für H oder CH_3 ,



3. Verbindung nach Anspruch 1, wiedergegeben durch die Formel:

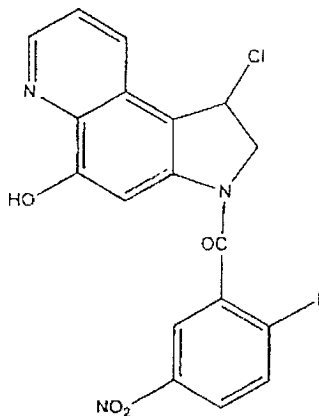


worin Z

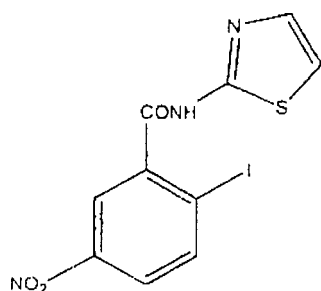


ist.

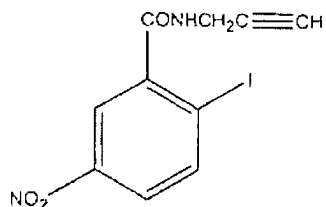
4. Verbindung nach Anspruch 1, wiedergegeben durch die Formel:



5. Verbindung nach Anspruch 1, wiedergegeben durch die Formel:



6. Verbindung nach Anspruch 1, wiedergegeben durch die Formel:

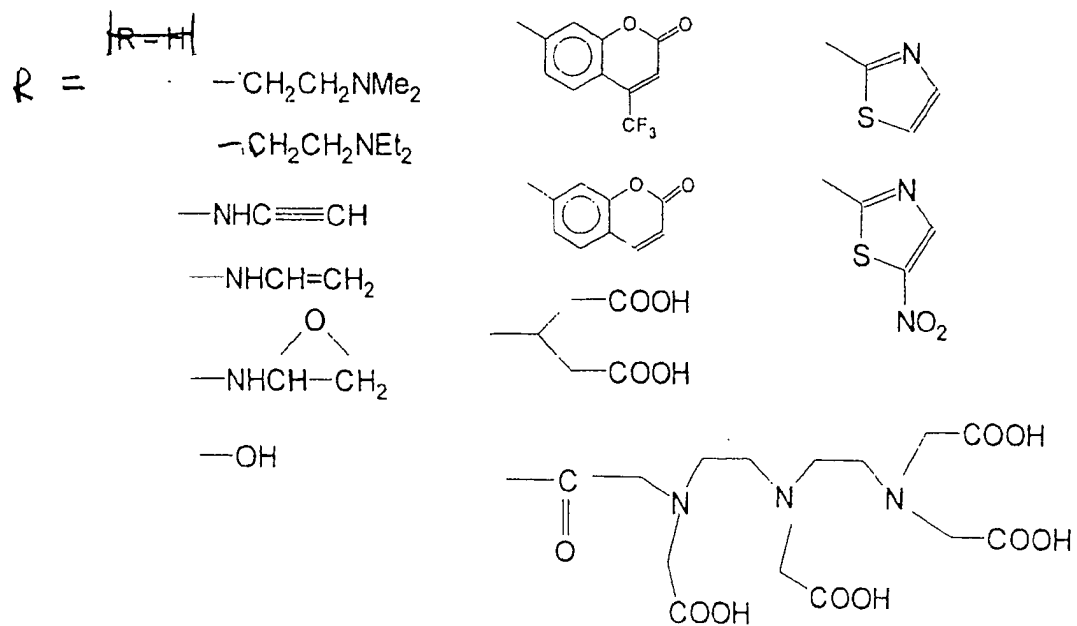
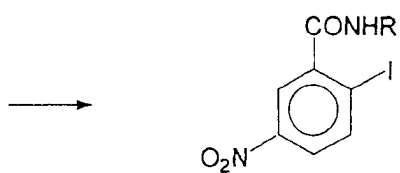
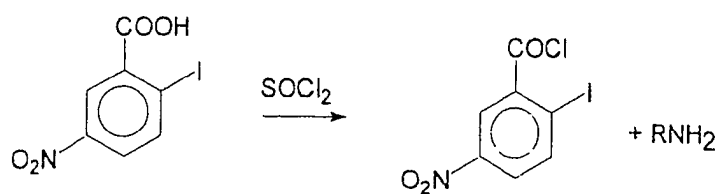
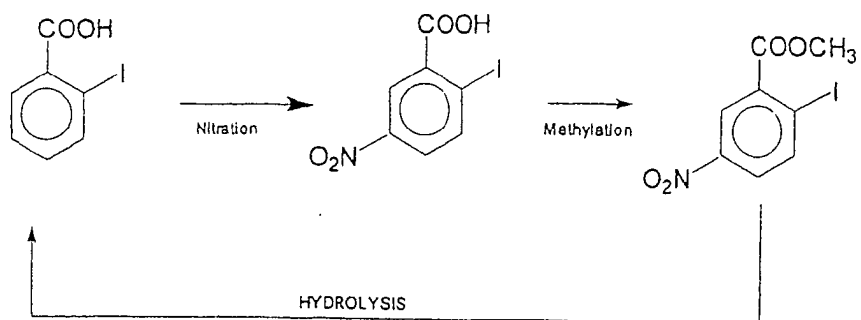


7. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche die Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und einen pharmazeutisch annehmbaren Exzipienten umfasst.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7 zur Verwendung bei der Behandlung neoplastischer oder viraler Erkrankungen.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



CHELATING GROUPS