



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 23 898 A1** 2004.12.23

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 23 898.0**

(22) Anmeldetag: **26.05.2003**

(43) Offenlegungstag: **23.12.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/495**
A61P 35/00

(71) Anmelder:

Willex AG, 81675 München, DE

(74) Vertreter:

Weickmann & Weickmann, 81679 München

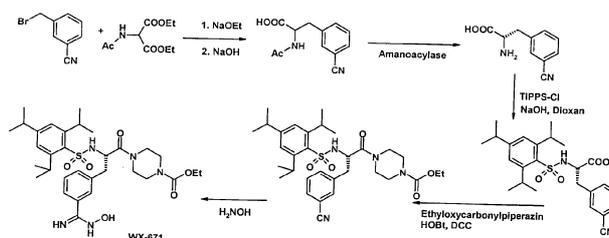
(72) Erfinder:

Sperl, Stefan, Dr.rer.nat., 81549 München, DE;
Bürgle, Markus, Dr.rer.nat., 81369 München, DE;
Schmalix, Wolfgang, Dr.rer.nat., 82194 Gröbenzell,
DE; Wosikowski, Katja, Dr.rer.nat., 85586 Poing,
DE; Clement, Bernd, Prof. Dr.rer.nat., 24106 Kiel,
DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Hydroxyamidin- und Hydroxyguanidin-Verbindungen als Urokinase-Hemmstoffe**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen zur Hemmung des Urokinase-Plasminogen-Aktivators (uPA) mit hoher Bioverfügbarkeit und oraler Verabreichbarkeit sowie deren Verwendung als therapeutische Wirkstoffe zur Behandlung von Urokinase oder/und Urokinase-Rezeptor assoziierten Erkrankungen, wie z. B. Tumore und Metastasierung. Die Erfindung betrifft insbesondere Hydroxyamidin- oder Hydroxyguanidingruppen enthaltende Verbindungen.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen zur Hemmung des Urokinase-Plasminogen-Aktivators (uPA) mit hoher Bioverfügbarkeit und oraler Verabreichbarkeit sowie deren Verwendung als therapeutische Wirkstoffe zur Behandlung von Urokinase oder/und Urokinase-Rezeptor assoziierten Erkrankungen, wie z.B. Tumore und Metastasierung. Die Erfindung betrifft insbesondere Hydroxyamidin- oder Hydroxyguanidin-gruppen enthaltende Verbindungen.

[0002] Der Plasminogenaktivator vom Urokinase-Typ (uPA) spielt eine Schlüsselrolle bei der Tumordinvasion und Metastasenbildung (Schmitt et al., J. Obst. Gyn. 21 (1995), 151–165). uPA wird in den verschiedensten Arten von Tumorzellen exprimiert (Kwaan, Cancer Metastasis Rev. 11 (1992), 291–311) und bindet an den Tumor-assoziierten uPA-Rezeptor (uPAR), wo die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin stattfindet. Plasmin ist in der Lage, verschiedene Komponenten der extrazellulären Matrix (ECM), wie Fibronectin, Laminin und Kollagen Typ IV, abzubauen. Es aktiviert auch einige andere ECM-abbauende Enzyme, insbesondere Matrix-Metalloproteinasen. Hohe Mengen an Tumor assoziierten uPA korrelieren mit einem höheren Metastasierungsrisiko für Krebspatienten (Harbeck et al., Cancer Research 62 (2002), 4617–4622). Eine Hemmung der proteolytischen Aktivität von uPA ist daher ein guter Ansatzpunkt für eine anti-metastatische Therapie.

[0003] Einige aktive und selektive Urokinase-Inhibitoren sind schon beschrieben. So werden uPA-Inhibitoren des Benzamidin-Typs in EP 1 098 651, uPA-Inhibitoren des Arylguanidin-Typs in WO 01/96286 und WO 02/14349 offenbart. Ein gemeinsames Merkmal dieser synthetischen Inhibitoren ist ein basischer Rest bestehend aus einer Amidino- oder/und Guanidino-Gruppe.

[0004] Die bekannten Urokinase-Inhibitoren weisen jedoch den Nachteil auf, dass sie bei oraler Anwendung schlecht resorbiert werden und somit bei dieser Applikationsart nur geringe pharmakologische Wirkung im Körper ausüben können. Pharmazeutische Zubereitungen werden daher zumeist einmal, jedoch bis zu zweimal wöchentlich intravenös über einen Zeitraum von mehreren Stunden dem Patienten verabreicht. Dies ist mit einer hohen Belastung des Patienten verbunden, da dies mit erheblichem Zeitaufwand und häufigen Klinikbesuchen verbunden ist und setzt ein hohes Maß an Kooperation des Patienten voraus.

[0005] Bei intravenöser Applikation besteht zudem das Risiko von Infektionen und vor allem bei paravasal austretendem Infusat kann es zu starken lokalen Reizungen bis hin zu Gewebsnekrosen kommen, welche langwierige Nachfolgebehandlungen und -beobachtung erforderlich machen.

[0006] Intramuskuläre und subkutane Applikationswege bieten auch keine Vorteile, da hier häufig starke Schmerzen an den Einstichstellen sowie Reizungen bis hin zu Gewebsnekrosen auftreten können, die ebenfalls einer langwierigen Folgebehandlung bedürfen.

[0007] Wie schon dargelegt, zeigen die Amidin- und Guanidin-enthaltenden Urokinase-Inhibitoren bei oraler Anwendung eine nur geringe pharmakologische Wirkung. Eine Voraussetzung für den therapeutischen Effekt eines Wirkstoffs stellt dessen Bioverfügbarkeit dar. So muss nach oraler Gabe eine Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt erfolgen. Ein wichtiger Mechanismus für einen solchen Membrandurchtritt ist dabei die passive Diffusion (Gangvar S. et al., DDT (1997) 148–155). In der Literatur wurde teilweise angenommen, dass die Lipophilie eines Wirkstoffs eine wichtige Rolle für die passive Diffusion über die Membranbarrieren des Magen-Darm-Trakts spielt. So wird in EP 0 708 640 eine Modifizierung von Amidinfunktionen zu Amidoxim, Amidoximester und Oxadiazol für antihelminthisch wirkenden Pentamidine beschrieben, wobei bevorzugt die Amidoximester und Oxadiazol als geeignete Modifikationen eingesetzt werden.

[0008] Andererseits wurde jedoch gezeigt, dass der Grad der Lipophilie alleine nicht ausreichend ist (Hansch et al., J. Am. Chem. Soc. 86 (1964) 1616–1626) und eine Erhöhung der Lipophilie der Verbindungen keinen geeigneten Parameter zur Vorhersage für den Membrandurchtritt darstellt. So konnte eine direkte Relation zwischen Lipophilie und Membranpermeation nicht festgestellt werden (Conradi et al., Pharm. Res. 9 (1992) 435–439).

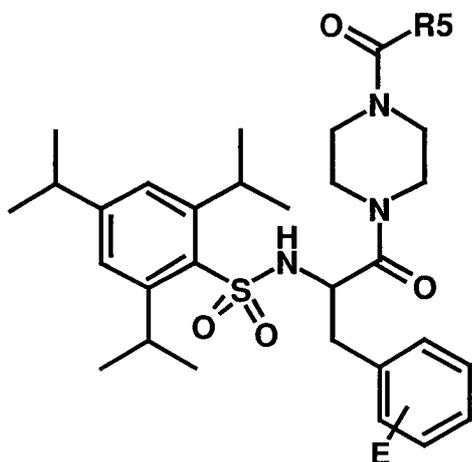
[0009] Die Erhöhung der Lipophilie kann daher in Einzelfällen die Membranpermeation erhöhen was jedoch nicht notwendigerweise eine erhöhte orale Bioverfügbarkeit zur Folge hat. So führt für Argatroban die Umwandlung des basischen Rests in das Amidoxim als Prodrug zu verbesserter Permeabilität, aber zusätzlich zum Verlust der Aktivität (Rewinkel, Adang Cur. Pharm. Design 5 (1999) 1043–1075). Es ist somit nicht ohne Weiteres vorhersehbar, ob und welche Modifikationen den Membrandurchtritt im Magen-Darm-Trakt bei einem Wirkstoff verbessern können. Noch weniger ist vorhersehbar, welchen Einfluss diese Modifikationen auf die

pharmazeutischen Eigenschaften des Wirkstoffs haben können.

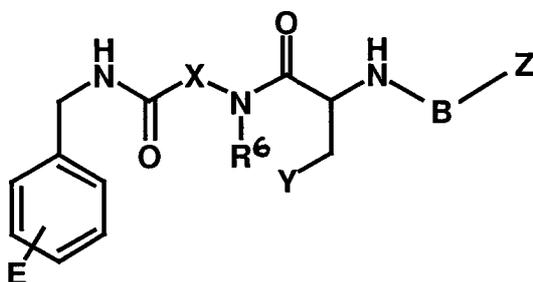
[0010] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand in der Bereitstellung von neuen Arzneimitteln zur Hemmung von Urokinase, die bei oraler Verabreichung eine im Organismus deutlich erhöhten Bioverfügbarkeit und Aktivität besitzen.

[0011] Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Arzneimittel, das als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I oder/und II

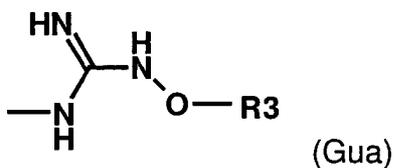
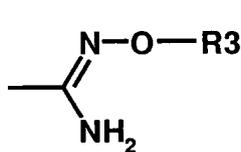
I



II



worin
E eine Gruppe aus



bedeutet,

B -SO₂- oder -CO- bedeutet,

X -NR¹ oder -CHR¹ bedeutet,

Z -R⁴, -OR⁴ oder -NH-R⁴ bedeutet,

Y -OR² oder -NHR² bedeutet,

R¹ jeweils unabhängig -H, -C₁-C₆-Alkyl, -C₂-C₆-Alkenyl oder -C₂-C₆-Alkynyl unsubstituiert oder substituiert bedeutet,

R² -H, -OR¹, -COR¹, -COOR¹ oder -CON(R¹)₂ bedeutet,

R³ -H, -C₁-C₆-Alkyl, -C₂-C₆-Alkenyl oder -C₂-C₆-Alkynyl, unsubstituiert oder substituiert oder -COR⁶ oder -COOR⁶ oder einen Oligo- oder Polyalalkylenoxyrest mit z.B. 2-50 -C₂-C₄-Alkylenoxy, z.B. Ethylenoxyresten bedeutet,

R⁴ -H, -C₁-C₆-Alkyl, -C₂-C₆-Alkenyl oder -C₂-C₆-Alkynyl unsubstituiert oder substituiert oder einen cyclischen Rest bedeutet und

R^5 -OR⁶, -N(R⁶)₂, -C₁-C₆-Alkyl, -C₂-C₆-Alkenyl oder -C₂-C₆-Alkynyl unsubstituiert oder substituiert bedeutet, und R⁶ -H, -C₁-C₆-Alkyl, -C₂-C₆-Alkenyl oder -C₂-C₆-Alkynyl unsubstituiert oder substituiert oder einen cyclischen Rest bedeutet,

wobei jeder cyclische Rest einen oder mehrere Substituenten, z.B. ausgewählt aus -C₁-C₃-Alkyl, -OR⁶ (z.B. -OH oder -C₁-C₃-Alkoxy), Halogen, =O, -NO₂, -CN, -COOR⁶, -N(R⁶)₂, -NR⁶COR⁶, -NR⁶CON(R⁶)₂ und -COOR⁶ tragen kann,

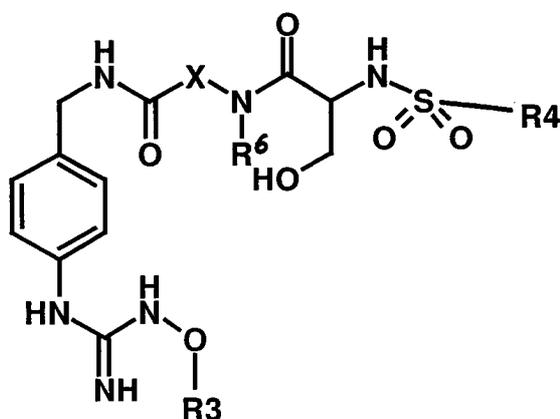
und wobei jedes Alkyl, Alkenyl und Alkynyl geradkettig oder verzweigt sein kann und einen oder mehrere Substituenten, z.B. ausgewählt aus Halogen (F, Cl, Br, I), -OR⁶, -OCOR⁶, -N(R⁶)₂, -NR⁶COR⁶, COOR⁶, -NR⁶COR⁶ oder einem cyclischen Rest, tragen kann

oder Salze dieser Verbindungen sowie gegebenenfalls pharmazeutisch übliche Träger, Verdünnungs- oder/und Hilfsmittel enthält.

[0012] Vorzugsweise ist das Arzneimittel ein oral verabreichbares Mittel. Besonders bevorzugt wird das Arzneimittel zur Hemmung des Urokinase-Plasminogenaktivators eingesetzt.

[0013] Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel III

III



worin

X, R¹, R³, R⁴ und R⁶ wie oben definiert sind, oder deren Salze.

[0014] Die Gruppe E befindet sich vorzugsweise in para-Position des Phenylringes bei den Verbindungen I und II. Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I; worin E Am ist.

[0015] Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen eine modifizierte Amidino- oder Guanidinofunktion E, vorzugsweise eine Hydroxyguanidino- oder Hydroxyamidinofunktion auf. Derartige Modifikationen waren lediglich als Synthesezwischenprodukte bei der Herstellung von Urokinase-Inhibitoren des Guanidino- oder Amidinotyps bekannt. Eine pharmazeutische Wirksamkeit wurde bisher nicht vermutet.

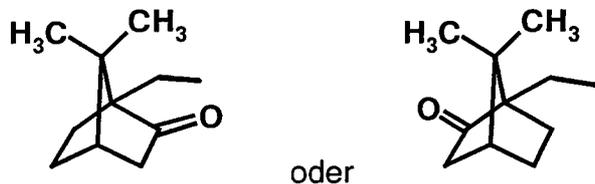
[0016] Die Verbindungen können als Salze, vorzugsweise als physiologisch verträgliche Säuresalze, z.B. Salze von Mineralsäuren, besonders bevorzugt als Hydrochloride oder als Salze von geeigneten organischen Säuren vorliegen. Die Verbindungen können als optisch reine Verbindungen oder als Gemische von Enantiomeren oder/und Diastereomeren vorliegen.

[0017] Cyclische Reste können einen oder mehrere gesättigte, ungesättigte oder aromatische Ringe enthalten. Bevorzugte Beispiele für cyclische Reste sind Cycloalkylreste, Arylreste, Heteroarylreste und bicyclische Reste. Besonders bevorzugt sind mono- oder bicyclische Reste. Die cyclischen Reste enthalten vorzugsweise 4 bis 30, insbesondere 5-10 Kohlenstoff- und Heteroatome als Ringatome, sowie gegebenenfalls einen oder mehrere Substituenten wie zuvor angegeben. Heterocyclische Systeme enthalten bevorzugt ein oder mehrere O-, S- oder/und N-Atome. Bevorzugte bicyclische Ringsysteme sind solche mit einem -CO-Rest.

[0018] Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen enthalten vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome. R¹ ist bevorzugt H oder ein gegebenenfalls substituierter C₁-C₄-Alkylrest, z.B. -CH₃ oder ein C₁-C₆-Alkyl-arylrest, so dass CO-X-NR⁶ z.B. einen Glycyl-, Alanyl-, Phenylalanyl- oder Homophenylalanylrest darstellen kann. R² ist besonders bevorzugt H oder ein C₁-C₃-Alkylrest, so dass Y z.B. einen OH- oder O-C₁-C₃-Alkylrest darstellen kann.

R³ ist besonders bevorzugt H. In den Verbindungen I bedeutet R⁵ bevorzugt -NHR⁶, besonders bevorzugt -NH(C₁-C₅)-Alkyl, unsubstituiert oder substituiert, z.B. -NHC₂H₅ oder -OR⁶, besonders bevorzugt -O(C₁-C₃)-Alkyl, unsubstituiert oder substituiert, z.B. Ethyloxy oder Benzoyloxy, oder -O-Aryl, z.B. Phenyloxy. In den Verbindungen II und III ist R⁶ vorzugsweise -H oder C₁-C₃-Alkyl.

[0019] Bevorzugt sind auch Verbindungen, worin das Strukturelement Z für R⁴ steht, worin R⁴ einen Alkylrest mit einem cyclischen Substituenten, z.B. einem gegebenenfalls substituierten Phenylrest oder einem bicyclischen Rest, wie etwa



bedeutet.

[0020] Besonders bevorzugte Verbindungen sind solche, worin R⁴ einen substituierten oder unsubstituierten C₁-C₃-Alkyl-Aryl-Rest bedeutet, z.B. einen Benzylrest, der gegebenenfalls in meta- oder para-Position mit Halogen oder/und -NO₂ substituiert sein kann, wobei das Halogen ausgewählt wird aus F, Cl, Br und I, besonders bevorzugt Cl und Br.

[0021] Am meisten bevorzugt sind die Verbindungen N- α -(2,4,6-Triisopropylphenyl-sulfonyl)-3-hydroxyamidino-(L)-phenylalanin-4-ethoxycarbonylpiperazid (WX- 671), N- α -(2,4,6-Triisopropyl-phenylsulfonyl)-3-hydroxyamidino-(D)-phenyl-alanin-4-ethoxycarbonyl-piperazid, N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyamidino-(D,L)-phenylalanin-4-ethoxycarbonylpiperazid, N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyguanidino-(L)-phenylalanin-4-ethoxy-carbonylpiperazid (WX-683), N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyguanidino-(D)-phenylalanin-4-ethoxy-carbonylpiperazid, N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyguanidino-(D,L)-phenylalanin-4-ethoxy-carbonylpiperazid, N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyguanidino-(L)-phenylalanin-4-ethylaminocarbonylpiperazid (WX-685), N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyguanidino-(D)-phenylalanin-4-ethylaminocarbonylpiperazid, N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyguanidino-(D,L)-phenylalanin-4-ethylaminocarbonylpiperazid, Benzylsulfonyl-(D)-Ser-Gly-(4-hydroxyguanidinobenzyl)amid (WX-678), 4-Chlorbenzylsulfonyl-(D)-Ser-N-Me-Ala-(4-hydroxyguanidinobenzyl)amid, 4-Chlorbenzylsulfonyl-(D)-Ser-Gly-(4-hydroxyguanidinobenzyl)amid, Benzylsulfonyl-(D)-Ser-N-Me-Gly-(4-hydroxyguanidinobenzyl)amid, 4-Chlorbenzylsulfonyl-(D)-Ser-Ala-(4-hydroxyguanidinobenzyl)amid sowie deren Salze.

[0022] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können gegebenenfalls zusammen mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden. Dabei ist eine Verabreichung in Kombination mit anderen Wirkstoffen, z.B. anderen Urokinase-Inhibitoren, wie etwa Antikörpern und/oder Peptiden, aber auch mit Chemotherapeutika und Zytostatika oder/und zytostatischen Wirkstoffen möglich.

[0023] Die Arzneimittel können bei Mensch und Tieren topisch, rektal oder parenteral, z.B. intravenös, subkutan, intramuskulär, intraperitoneal, sublingual, nasal oder/und inhalativ, z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Pellets, Suppositorien, Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Liposomen, Inhalationssprays oder transdermalen Systemen, wie Pflastern, und besonders bevorzugt oral, z.B. als Slow-Release/Retard-Formulierung verabreicht werden.

[0024] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Bekämpfung von Krankheiten geeignet, die mit einer pathologischen Überexpression von uPA oder/und Urokinase-Plasminogen-Aktivatorrezeptor (uPAR) assoziiert sind. Sie sind beispielsweise in der Lage, hocheffizient das Wachstum oder/und die Ausbreitung maligner Tumoren sowie die Metastasierung von Tumoren zu hemmen. Beispiele hierfür sind Tumorerkrankungen, z.B. Brustkrebs, Lungenkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Cervixkrebs, Ovarienkrebs, Nierenkrebs, Prostatakrebs und Weichgewebesarkome, insbesondere mit einer hohen Metastasierungsrate assoziierte Tumore. Dabei können die Verbindungen gegebenenfalls zusammen mit anderen Tumormitteln oder mit anderen Behandlungsarten, z.B. Bestrahlung oder/und chirurgischen Eingriffen, eingesetzt werden.

[0025] Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen auch für andere uPA-assozierte oder/und uPAR assoziierte Erkrankungen wirksam. Beispiele für derartige Erkrankungen sind etwa pulmonärer Bluthochdruck

und/oder Herzerkrankungen (z.B. WO 02/00248), Magen- und Darmerkrankungen, wie etwa inflammatorische Darmerkrankung, prä-maligne Colonadenome, entzündliche Erkrankungen, wie etwa septische Arthritis, Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, oder andere Erkrankungen, wie Osteoporose, Cholesteatomie, Haut- und Augenerkrankungen sowie virale oder bakterielle Infektionen, wobei ausdrücklich auf die in EP-A-0 691 350, EP-A-1 182 207 und US-Patent 5,712,291 genannten Erkrankungen Bezug genommen wird.

[0026] Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können beispielsweise wie in den Syntheschemata in **Fig. 1, 2 und 3** hergestellt werden.

[0027] Die Verbindungen der allgemeinen Formel II und III können beispielsweise wie in den Syntheschemata in **Fig. 4** hergestellt werden.

[0028] Erfindungsgemäße uPA-Inhibitoren sind vorzugsweise dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens eine 5-fache, vorzugsweise eine 10-fache und besonders bevorzugt eine 100-fache höhere Bioverfügbarkeit aufweisen als die entsprechenden Urokinase-Inhibitoren dieser Klasse mit einer nicht modifizierten Amidino- oder Guanidinofunktion nach oraler Verabreichung.

[0029] Überraschenderweise wurde festgestellt, dass die erfindungsgemäßen uPA-Inhibitoren nicht nur eine verbesserte Bioverfügbarkeit aufweisen, sondern auch eine deutlich verbesserte Aktivität gegenüber einem Primärtumor aufweisen.

[0030] Die erfindungsgemäßen Substanzen der Formel I, II und III können alleine oder in Kombination mit anderen physiologisch wirksamen Substanzen eingesetzt werden, z.B. mit Radiotherapeutika oder mit zytotoxischen oder/und zytostatischen Mitteln, z.B. Chemotherapeutika, wie etwa cis-Platin, Doxorubicin, 5-Fluoruracil, Taxolderivaten, oder/und sonstigen chemotherapeutischen Agenzien, beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe der alkylierenden Agenzien, Antimetaboliten, Antibiotika, Epidophyllotoxine und Vinca-Alkaloide. Ebenfalls möglich ist eine Kombination mit Strahlentherapie oder/und chirurgischen Eingriffen.

[0031] Durch die Erfindung wird ein Verfahren zur Urokinasehemmung bei Lebewesen, insbesondere dem Menschen, durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I, II oder/und III bereitgestellt. Die zu verabreichende Dosis hängt ab von der Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankungen. Beispielsweise liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,01–100 mg/kg Wirksubstanz.

[0032] Schließlich betrifft die Erfindung neue Inhibitoren des Urokinase-Plasminogen-Aktivators der allgemeinen Formel I, II und III.

[0033] Die Erfindung soll durch die folgenden Figuren und das Beispiel näher erläutert werden.

[0034] Die **Fig. 1-4** zeigen schematisch die Herstellung der Verbindungen WX-671 (**Fig. 1 und 2**), WX-683 (**Fig. 3**) und WX-678 (**Fig. 4**).

[0035] **Fig. 5** zeigt Ergebnisse im Brustkrebs-Modell der Ratte mit der erfindungsgemäßen Substanz WX-671 im Vergleich zu Kontrollen.

Beispiel

In vivo Test des uPA-Inhibitor-Prodrugs WX-671 auf Tumorausbreitung, Tumorstadium und Metastasierung in der Ratte.

Brustkrebs-Modell

[0036] 10–25 mm³ große Fragmente des BN472 Brustkrebs (Kort et al., J. Natl. Cancer Inst 72, 709–713, 1984) aus einem Spendertier wurden unter das Fettpolster einer Brustdrüse von Gruppen (n=15 pro Gruppe) 7–8 Wochen alter weiblicher Brown Norwegian Ratten implantiert. Die Behandlungen begannen 72 h nach der Tumor-Implantation und wurden täglich bis zum Töten der Tiere nach 30 Tagen wiederholt. Die Kontrollgruppe (A) erhielt 0,75 ml der substanzfreien Substanzträgerlösung, bestehend aus 5 Ethanol, 5 % D-Mannitol und 5 % Tween 20 in Wasser, oral per Schlundsonde. Die Behandlungsgruppen (B und C) erhielten oral per Schlundsonde in einem Volumen von 0,75 ml entweder 1 mg/kg (Gruppe B) oder 5 mg/kg (Gruppe C) von WX-671 in Substanzträgerlösung. Die Vergleichsgruppe D erhielt 1 mg/kg WX-UK1 gelöst in 5 % D-Mannitol per intraperitonealer Injektion.

[0037] Das Wachstum der inokulierten Tumore wurde zweimal wöchentlich mit einer Schieblehre in den Dimensionen Länge und Breite bestimmt. Nach dem Töten der Tiere wurden die Therapieendpunkte, Tumorgewicht, Gewichte der axillären und intraperitonealen Lymphknoten sowie die Anzahl makroskopischer Lungenmetastasen bestimmt.

Zusammenfassung der Ergebnisse

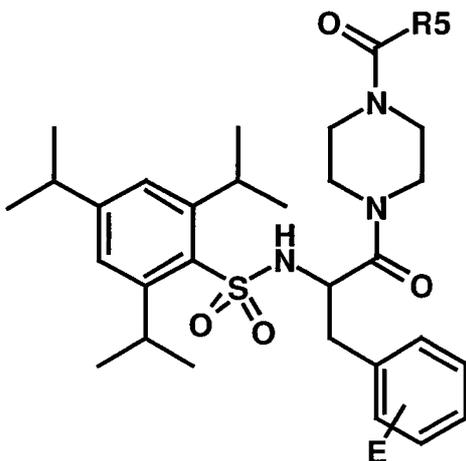
[0038] In allen Versuchen wurde durch die Behandlung mit WX-671 eine erhebliche Reduktion der Tumorgroße bzw. des Tumorgewichts und der Anzahl bzw. Masse von Tochtergeschwülsten im Vergleich zu der Kontrollgruppe erreicht. Im Mammatumor-Modell waren in der mit WX-671 behandelten Gruppe die mittleren Tumorgewichte am Ende der Behandlung um über 66 % (p.o.) im Vergleich zu der Kontrolle reduziert, während mit der Inhibitor-Vergleichssubstanz WX-UK1 i.p.-Behandlung nur eine Reduktion um ca. 5% erzielt wurde. Die Anzahl der Lungenfoci in Inhibitor-Prodrug behandelten Gruppen waren um über 42 % (p.o.) und die mittleren Gewichte der axillären Lymphknoten über 63 % (p.o.) reduziert (**Fig. 5**).

[0039] Die Entwicklung der Körpergewichtszunahme und der Vergleich der Organgewichte zwischen Inhibitor- und Vehikel-behandelten Gruppen ließen keine Hinweise für eine etwaige erhebliche Toxizität des Inhibitors unter den beschriebenen Bedingungen erkennen.

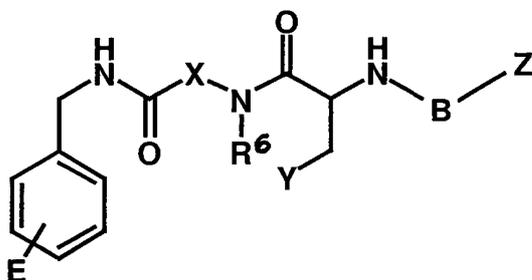
Patentansprüche

1. Arzneimittel, das als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I und/oder II

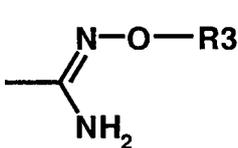
I



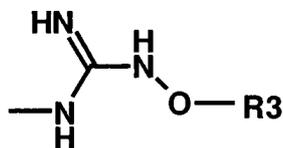
II



worin
E eine Gruppe aus



(Am)



(Gua)

bedeutet,

B -SO₂- oder -CO- bedeutet,

X -NR¹ oder -CHR¹ bedeutet,

Z -R⁴, -OR⁴ oder -NH-R⁴ bedeutet,

Y -OR² oder -NHR² bedeutet,

R¹ jeweils unabhängig -H, -C₁-C₆-Alkyl, -C₂-C₆-Alkenyl oder -C₂-C₆-Alkynyl unsubstituiert oder substituiert bedeutet,

R² -H, -OR¹, -COR¹, -CON(R¹)₂, oder -COOR¹ bedeutet,

R³ -H, -C₁-C₆-Alkyl, -C₂-C₆-Alkenyl oder -C₂-C₆-Alkynyl, unsubstituiert oder substituiert oder -COR⁶ oder -COOR⁶ oder einen Oligo- oder Polylalkylenoxyrest bedeutet,

R⁴ -H, -C₁-C₆-Alkyl, -C₂-C₆-Alkenyl oder -C₂-C₆-Alkynyl unsubstituiert oder substituiert oder einen cyclischen Rest bedeutet,

R⁵ -OR⁶, -N(R⁶)₂, -C₁-C₆-Alkyl, -C₂-C₆-Alkenyl oder -C₂-C₆-Alkynyl unsubstituiert oder substituiert bedeutet und

R⁶ -H, -C₁-C₆-Alkyl, -C₂-C₆-Alkenyl oder -C₂-C₆-Alkynyl unsubstituiert oder substituiert oder einen cyclischen Rest bedeutet

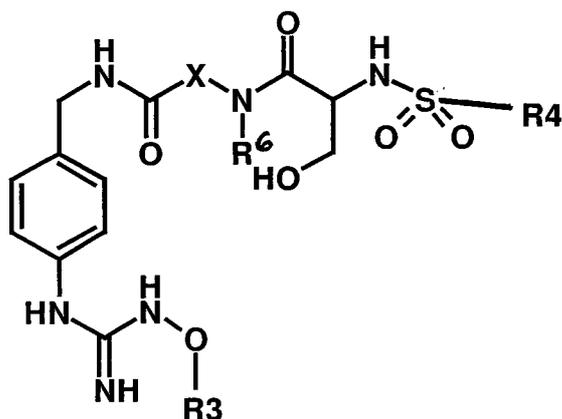
wobei jeder cyclische Rest einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus -C₁-C₃-Alkyl, -C₁-C₃-Alkoxy), Halogen, -OR⁶, =O, -NO₂, -CN, -COOR⁶, -N(R⁶)₂, -NR⁶COR⁶, -NR⁶CON(R⁶)₂ und -COOR⁶ tragen kann,

und wobei jedes Alkyl, Alkenyl und Alkynyl geradkettig oder verzweigt sein kann und einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus Halogen, -OR⁶, -OCOR⁶, -N(R⁶)₂, -NR⁶COR⁶, -NR⁶CON(R⁶)₂, COOR⁶ oder einem cyclischen Rest, tragen kann,

oder Salze dieser Verbindungen sowie gegebenenfalls pharmazeutisch übliche Träger, Verdünnungs- oder/und Hilfsmittel enthält.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel III

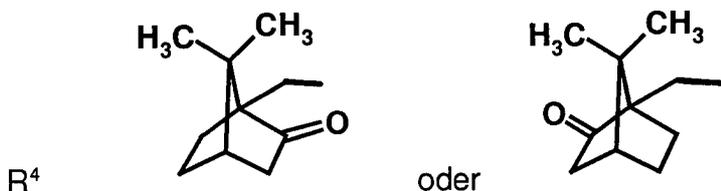
III



worin

X, R¹, R³, R⁴ und R⁶ wie in Anspruch 1 definiert sind oder Salze dieser Verbindungen enthält.

3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, worin



bedeutet.

4. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, worin R₄ einen substituierten oder unsubstituierten C₁-C₃-Alkyl-Aryl-Rest bedeutet, insbesondere einen Benzylrest, der gegebenenfalls in meta- oder para-Position mit Halogen oder/und -NO₂ substituiert sein kann, wobei das Halogen ausgewählt wird aus F, Cl, Br und I.

5. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin die Verbindungen ausgewählt sind aus

N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyamidino-(L)-phenylalanin-4-ethoxycarbonylpiperazid (WX-671),
 N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyamidino-(D)-phenylalanin-4-ethoxycarbonylpiperazid,
 N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyamidino-(D,L)-phenyllanin-4-ethoxycarbonylpiperazid,
 N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyguanidino-(L)-phenyllanin-4-ethoxy-carbonylpiperazid (WX-683),
 N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyguanidino-(D)-phenyllanin-4-ethoxycarbonylpiperazid,
 N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyguanidino-(D,L)-phenylalanin-4-ethoxy-carbonylpiperazid,
 N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyguanidino-(L)-phenylalanin-4-ethylaminocarbonylpiperazid (WX-685),
 N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyguanidino-(D)-phenylalanin-4-ethylaminocarbonylpiperazid,
 N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyguanidino-(D,L)-phenylalanin-4-ethylaminocarbonylpiperazid,
 Benzylsulfonyl-(D)-Ser-Gly-(4-hydroxyguanidinobenzyl)amid (WX-678),
 4-Chlor-benzylsulfonyl-(D)-Ser-N-Me-Ala-(4-hydroxyguanidinobenzyl) amid,
 4-Chlor-benzylsulfonyl-(D)-Ser-Gly-(4-hydroxyguanidinobenzyl)amid,
 Benzylsulfonyl-(D)-Ser-N-Me-Gly-(4-hydroxyguanidinobenzyl)amid,
 4-Chlor-benzylsulfonyl-(D)-Ser-Ala-(4-hydroxyguanidinobenzyl)amid,
 oder physiologisch verträglichen Salzen davon.

6. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, dass es ein oral verabreichbares Mittel ist.

7. Verwendung eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer pathologischen Überexpression von Urokinase und/oder Urokinaserezeptor assoziiert sind.

8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Tumorbehandlung oder -prävention.

9. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung oder Prävention der Metastasenbildung.

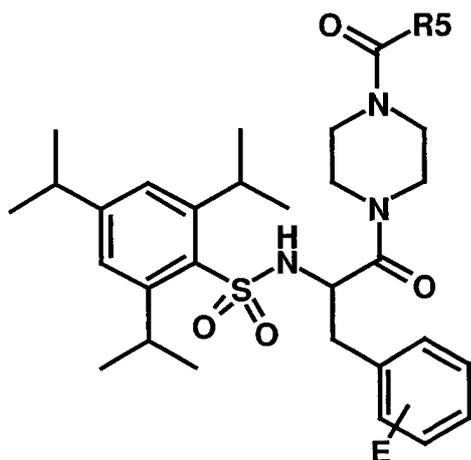
10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von Primärtumoren.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 7 bis 10, worin eine oral verabreichbare Zusammensetzung hergestellt wird.

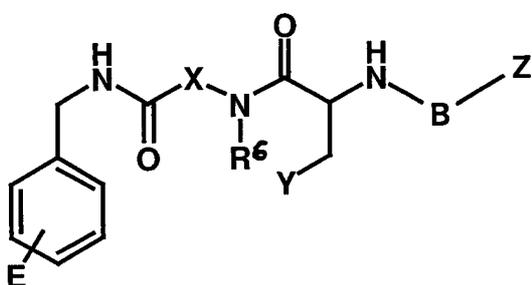
12. Verwendung nach einem der Ansprüche 7 bis 11, worin die Zusammensetzung in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Pellets, Lösungen, Emulsionen oder/und Suspensionen hergestellt wird.

13. Verbindungen der Formel I und II

I



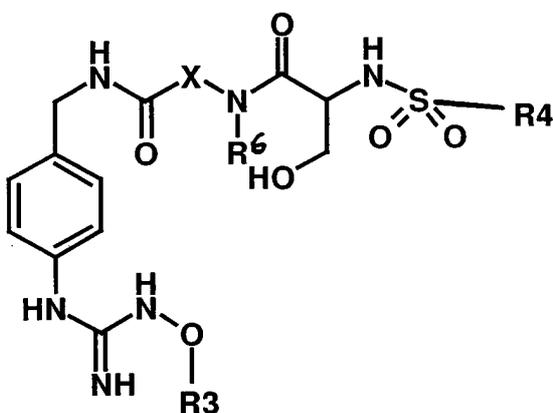
II



worin E, B, X, Z, Y, R⁵ und R⁶ wie in Anspruch 1 definiert sind.

14. Verbindungen der Formel III

III



worin X, R³, R⁴ und R⁶ wie in Anspruch 1 definiert sind.

15. Verbindungen nach Anspruch 13 oder 14, ausgewählt aus

- N- α -(2,4,6-Triisopropyl-phenylsulfonyl)-3-hydroxyamidino-(L)-phenylalanin-4-ethoxycarbonylpiperazid (WX-671),
- N- α -(2,4,6-Triisopropyl-phenylsulfonyl)-3-hydroxyamidino-(D)-phenylalanin-4-ethoxycarbonylpiperazid,
- N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyamidino-(D,L)-phenyllanin-4-ethoxycarbonylpiperazid,
- N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyguanidino-(L)-phenyllanin-4-ethoxy-carbonylpiperazid (WX-683),
- N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyguanidino-(D)-phenyllanin-4-ethoxycarbonylpiperazid,
- N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyguanidino-(D,L)-phenylalanin-4-ethoxy-carbonylpiperazid,
- N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxy-guanidino-(L)-phenylalanin-4-ethylaminocarbonylpiperazid (WX-685),

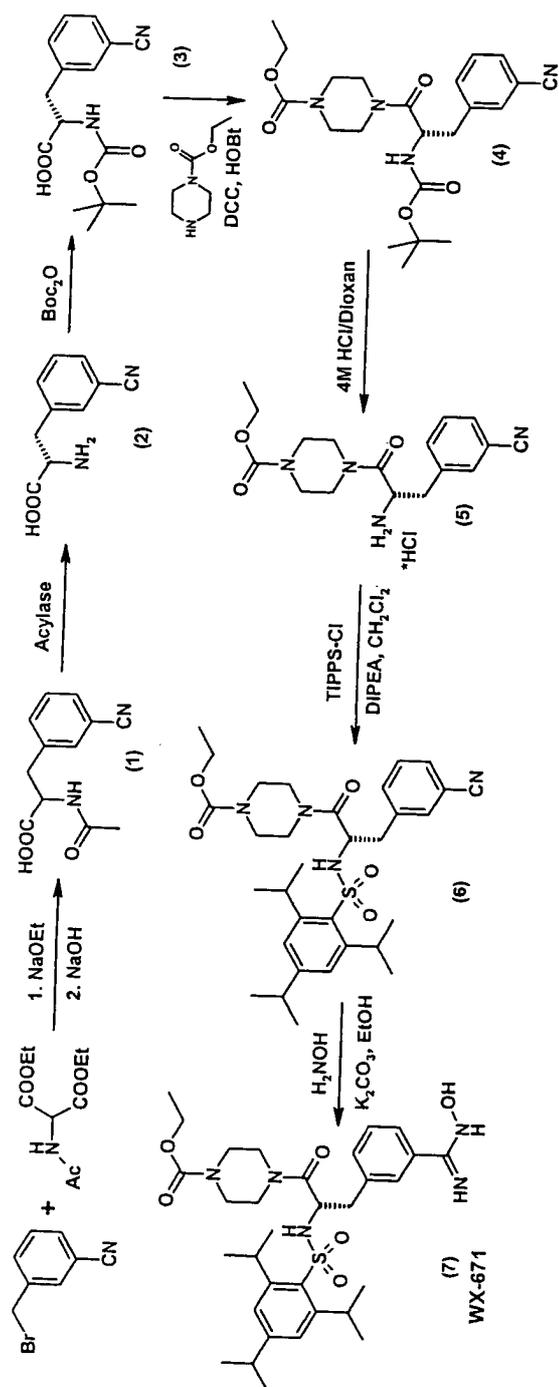
N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyguanidino-(D)-phenylalanin-4-ethylaminocarbonylpiperazid,
N- α -(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-3-hydroxyguanidino-(D,L)-phenylalanin-4-ethylaminocarbonylpiperazid,
Benzylsulfonyl-(D)-Ser-Gly-(4-hydroxyguanidinobenzyl)amid (WX-678), 4-Chlor-benzylsulfonyl-(D)-Ser-N-Me-Ala-(4-hydroxyguanidinobenzyl)amid,
4-Chlor-benzylsulfonyl-(D)-Ser-Gly-(4-hydroxyguanidinobenzyl)amid,
Benzylsulfonyl-(D)-Ser-N-Me-Gly-(4-hydroxyguanidinobenzyl)amid,
4-Chlor-benzylsulfonyl-(D)-Ser-Ala-(4-hydroxyguanidinobenzyl)amid,
oder Salzen davon.

16. Verfahren zur Urokinasehemmung bei Lebewesen durch Verabreichen einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 13 bis 15.

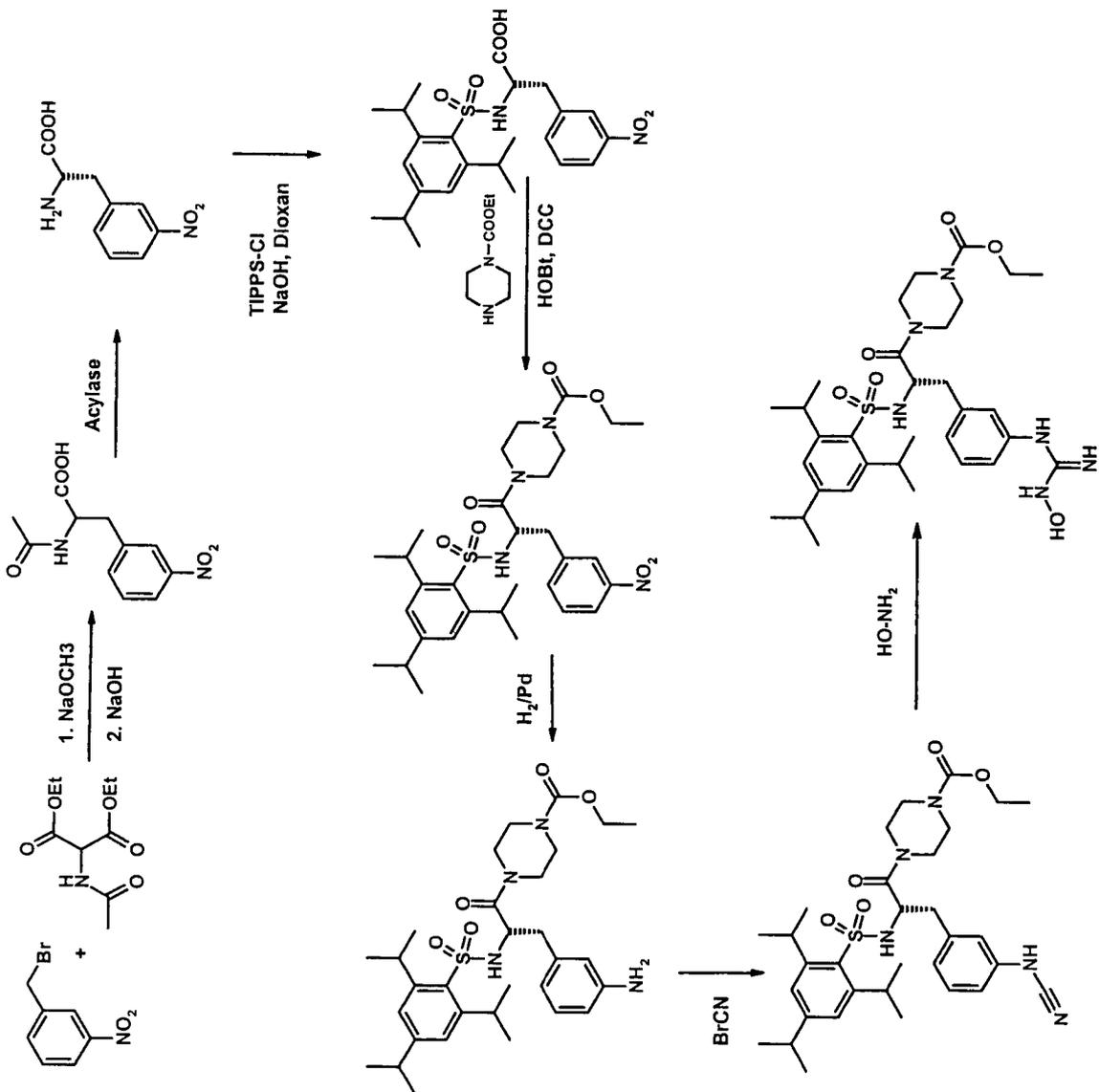
17. Verfahren zur Urokinasehemmung beim Menschen durch Verabreichen einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 13 bis 15.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Figur 2

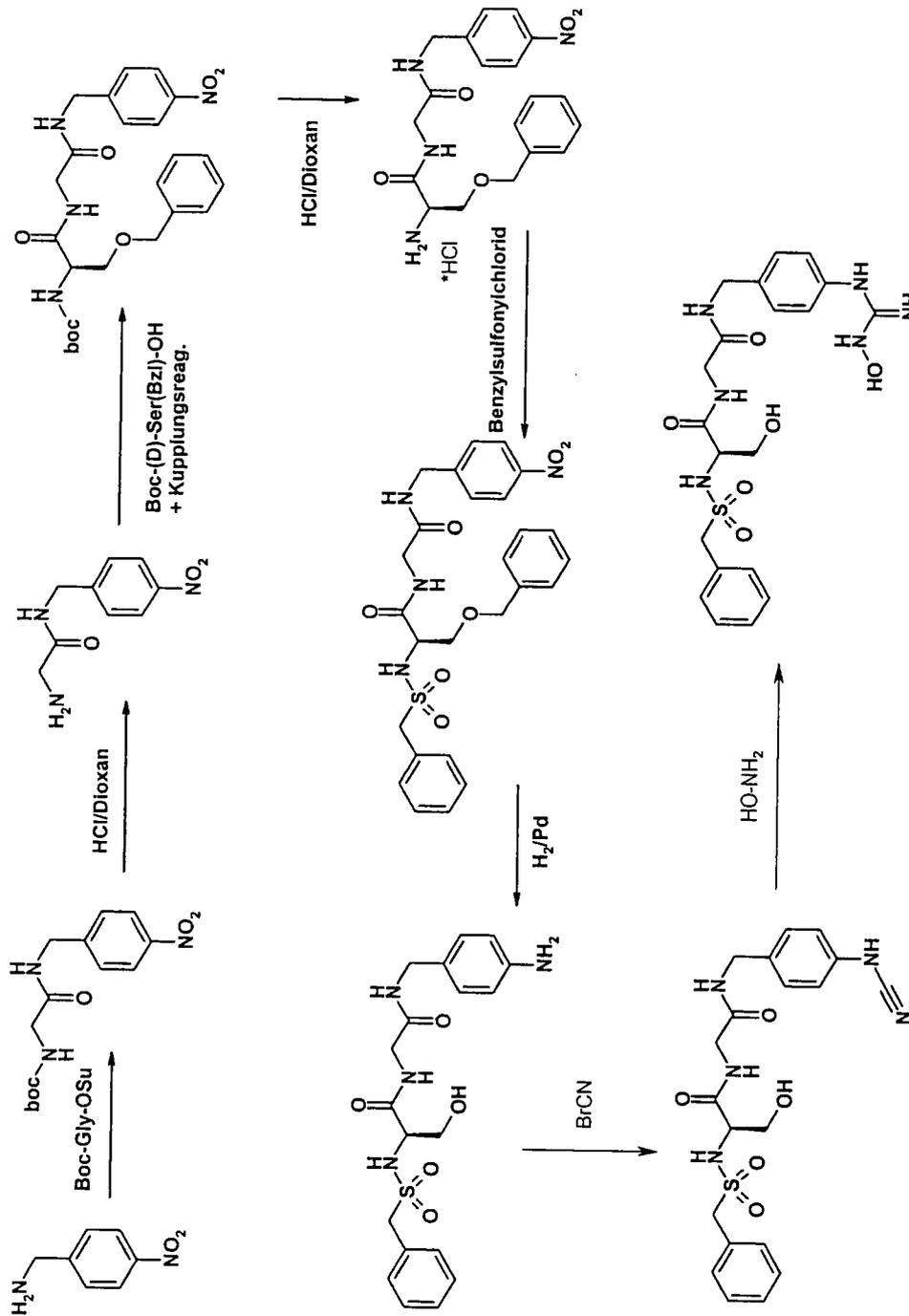


Figur 3



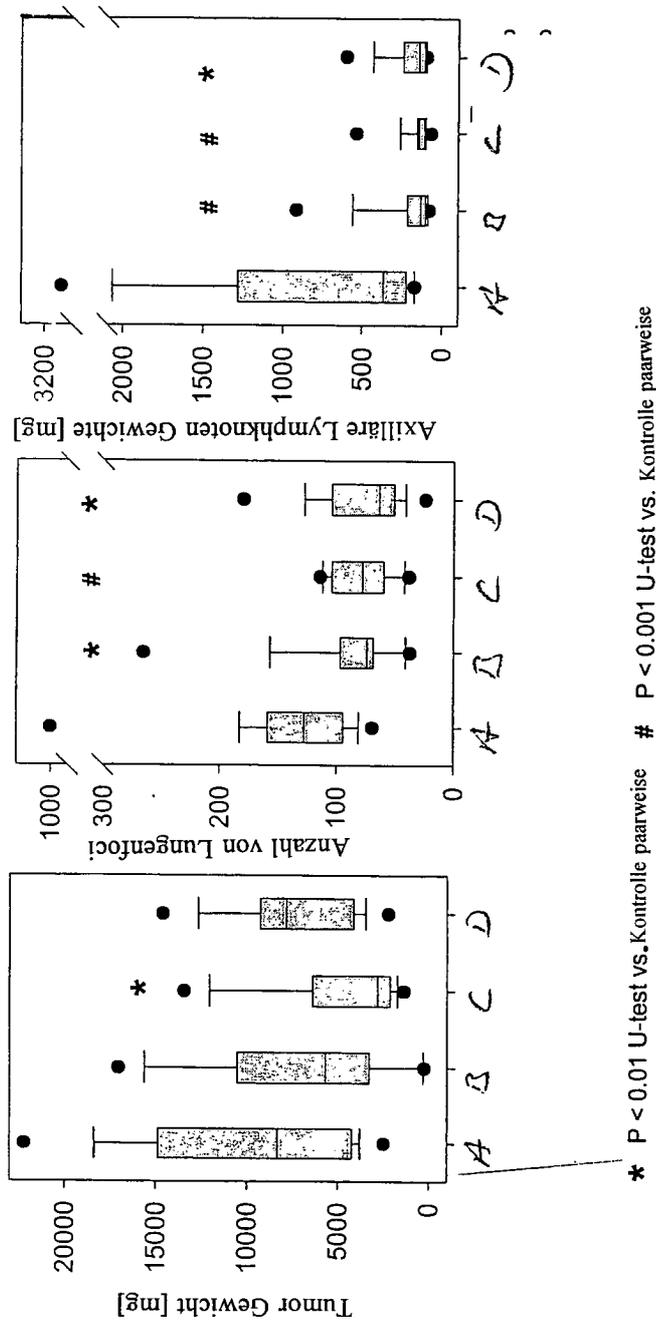
WX-683

Figur 4



WX-678

Figur 5



A: Kontrollgruppe

B: 1mg/kg Inhibitor-Prodrug WX-671 p.o.

C: 5mg/kg Inhibitor-Prodrug WX-671 p.o.

D: 1 mg/kg Inhibitor WX-UK1 i.p.