

(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  
14. Juni 2007 (14.06.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2007/065518 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 237/14 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01) C07D 417/06 (2006.01)  
C07D 403/06 (2006.01) A61K 31/50 (2006.01)  
C07D 405/06 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)  
C07D 409/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 413/10 (2006.01)

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;  
Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/010668

(22) Internationales Anmeldedatum:  
7. November 2006 (07.11.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2005 057 924.8  
5. Dezember 2005 (05.12.2005) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DORSCH, Dieter [DE/DE]; Koenigsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). SCHADT, Oliver [DE/DE]; Forststrasse 4, 63517 Rodenbach (DE). BLAUKAT, Andree [DE/DE]; Am Klingenteich 17a, 64367 Muehlthal (DE).

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.

(54) Title: PYRIDIAZINONE DERIVATIVES FOR TUMOUR TREATMENT

(54) Bezeichnung: PYRIDIAZINONDERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON TUMOREN

(57) Abstract: Compounds of the formula (I) in which R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are as defined in claim 1 are inhibitors of tyrosine kinases, in particular of Met kinase, and can be used in applications including the treatment of tumours.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I) worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sind Inhibitoren der Tyrosinkinase, insbesondere der Met-Kinase und können u.a. zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

WO 2007/065518 A1

PYRIDIAZINONDERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON TUMOREN

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

5

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und die Verwendung von Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen, insbesondere der Tyrosinkinasen und/oder Serin/Threonin-Kinasen eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung kinasebedingter Krankheiten.

15

20

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen und die Verwendung von Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Met-Kinase eine Rolle spielt.

25

Einer der Hauptmechanismen, durch den die Zellregulation bewirkt wird, ist durch die Transduktion der extrazellulären Signale über die Membran, die wiederum biochemische Wege in der Zelle modulieren. Protein-Phosphorylierung stellt einen Ablauf dar, über den intrazelluläre Signale von Molekül zu Molekül propagiert werden, was schließlich in einer Zellantwort resultiert. Diese Signaltransduktionskaskaden sind hoch reguliert und überlappen häufig, wie aus dem Vorliegen vieler Proteinkinasen wie auch Phosphatasen hervorgeht. Phosphorylierung von Proteinen tritt vorwiegend bei Serin-, Threonin- oder Tyrosinresten auf, und Proteinkinasen wurden deshalb nach ihrer Spezifität des Phosphorylierungsortes, d. h. der Serin-/ Threonin-Kinasen und Tyrosin-Kinasen

30

35

klassifiziert. Da Phosphorylierung ein derartig weit verbreiteter Prozess in Zellen ist und da Zellphänotypen größtenteils von der Aktivität dieser Wege beeinflusst werden, wird zur Zeit angenommen, dass eine Anzahl von Krankheitszuständen und/oder Erkrankungen auf entweder  
5 abweichende Aktivierung oder funktionelle Mutationen in den molekularen Komponenten von Kinasekaskaden zurückzuführen sind. Folglich wurde der Charakterisierung dieser Proteine und Verbindungen, die zur Modulation ihrer Aktivität fähig sind, erhebliche Aufmerksamkeit geschenkt  
10 (Übersichtsartikel siehe: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

Die Rolle der Rezeptortyrosinkinase Met bei der menschlichen  
15 Onkogenese, sowie die Möglichkeit der Inhibierung der HGF(hepatocyte growth factor)-abhängigen Met-Aktivierung wird von S. Berthou et al. in *Oncogene*, Vol. 23, Nr. 31, Seiten 5387-5393 (2004) beschrieben. Der dort beschriebene Inhibitor SU11274, eine Pyrrol-Indolin-Verbindung, ist  
20 potentiell zur Krebsbekämpfung geeignet.

Ein anderer Met-Kinase-Inhibitor zur Krebstherapie ist von J.G. Christensen et al. in *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55 beschrieben. Von einem weiterem Tyrosinkinase-Inhibitor zur Krebsbekämpfung  
berichten H. Hov et al. in *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 6686-6694  
25 (2004). Die Verbindung PHA-665752, ein Indolderivat, ist gegen den HGF-Rezeptor c-Met gerichtet. Weiter wird dort berichtet, daß HGF und Met erheblich zum malignen Prozess verschiedener Krebsformen, wie z.B. multipler Myeloma, betragen.

30 Die Synthese von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der Tyrosinkinasen und/oder Serin/Threonin-Kinasen, insbesondere der Met-Kinase spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher  
35 wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

5

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I, die die Signaltransduktion der Met-Kinase hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von Met-Kinasebedingten Krankheiten und Leiden wie Angiogenese, Krebs, Tumorentstehung, -wachstum und -verbreitung, Arteriosklerose, Augenerkrankungen, wie altersbedingte Makula-Degeneration, choroidale Neovaskularisierung und diabetische Retinopathie, Entzündungserkrankungen, Arthritis, Thrombose, Fibrose, Glomerulonephritis, Neurodegeneration, Psoriasis, Restenose, Wundheilung, Transplantatabstossung, metabolische und Erkrankungen des Immunsystems, auch Autoimmunerkrankungen, Zirrhose, Diabetes und Erkrankungen der Blutgefäße, dabei auch Instabilität und Durchlässigkeit (Permeabilität) und dergleichen bei Säugetieren.

10

15

20

25

Feste Tumore, insbesondere schnell wachsende Tumore, können mit Met-Kinasehemmern behandelt werden. Zu diesen festen Tumoren zählen die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkarzinom, darunter Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom.

30

Die vorliegende Erfindung richtet sich auf Verfahren zur Regulation, Modulation oder Hemmung der Met-Kinase zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter Met-Kinase-Aktivität. Insbesondere lassen sich die Verbindungen der Formel I auch bei der Behandlung gewisser Krebsformen einsetzen. Weiterhin können die Verbindungen der Formel I verwendet werden, um

35

bei gewissen existierenden Krebschemotherapien additive oder synergistische Effekte bereitzustellen, und/oder können dazu verwendet werden, um die Wirksamkeit gewisser existierender Krebschemotherapien und –bestrahlungen wiederherzustellen.

5

Weiterhin können die Verbindungen der Formel I zur Isolierung und zur Untersuchung der Aktivität oder Expression von Met-Kinase verwendet werden. Außerdem eignen sie sich insbesondere zur Verwendung in diagnostischen Verfahren zu Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter Met-Kinase-Aktivität.

10

Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine in vivo antiproliferative Wirkung aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden an einen Patienten mit einer hyperproliferativen Erkrankung verabreicht, z. B. zur Inhibition des Tumorwachstums, zur Verminderung der mit einer lymphoproliferativen Erkrankung einhergehenden Entzündung, zur Inhibition der Transplantatabstoßung oder neurologischer Schädigung aufgrund von Gewebereparatur usw. Die vorliegenden Verbindungen sind nützlich für prophylaktische oder therapeutische Zwecke. Wie hierin verwendet, wird der Begriff „Behandeln“ als Bezugnahme sowohl auf die Verhinderung von Krankheiten als auch die Behandlung vorbestehender Leiden verwendet. Die Verhinderung von Proliferation wird durch Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen vor Entwicklung der evidenten Krankheit, z. B. zur Verhinderung des Tumorwachstums, Verhinderung metastatischen Wachstums, der Herabsetzung von mit kardiovaskulärer Chirurgie einhergehenden Restenosen usw. erreicht. Als Alternative werden die Verbindungen zur Behandlung andauernder Krankheiten durch Stabilisation oder Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten verwendet.

15

20

25

30

35

Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.

Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden.

Zur Identifizierung eines Signalübertragungswegs und zum Nachweis von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Signalübertragungswegen wurden von verschiedenen Wissenschaftlern geeignete Modelle oder Modellsysteme entwickelt, z.B. Zellkulturmodelle (z.B. Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) und Modelle transgener Tiere (z.B. White et

al., *Oncogene*, 2001, 20, 7064-7072). Zur Bestimmung bestimmter Stufen in der Signalübertragungskaskade können wechselwirkende Verbindungen genutzt werden, um das Signal zu modulieren (z.B. Stephens et al., *Biochemical J.*, 2000, 351, 95-105). Die erfindungsgemäßen  
5 Verbindungen können auch als Reagenzien zur Testung kinaseabhängiger Signalübertragungswege in Tieren und/oder Zellkulturmodellen oder in den in dieser Anmeldung genannten klinischen Erkrankungen verwendet werden.

10 Die Messung der Kinaseaktivität ist eine dem Fachmann wohlbekanntete Technik. Generische Testsysteme zur Bestimmung der Kinaseaktivität mit Substraten, z.B. Histon (z.B. Alessi et al., *FEBS Lett.* 1996, 399, 3, Seiten  
15 333-338) oder dem basischen Myelinprotein sind in der Literatur beschrieben (z.B. Campos-González, R. und Glenney, Jr., *J.R.* 1992, *J. Biol. Chem.* 267, Seite 14535).

20 Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung. Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als  
25 Substrat mit  $\gamma$ ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., *J. of Biomolecular  
30 Screening*, 2002, 191-214).

Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar  
35 (Ross et al., 2002, *Biochem. J.*).

Es gibt viele mit einer Deregulation der Zellproliferation und des Zelltods (Apoptose) einhergehende Erkrankungen. Die Leiden von Interesse schließen die folgenden Leiden ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich bei der Behandlung einer Reihe verschiedener Leiden, bei denen Proliferation und/oder Migration glatter Muskelzellen und/oder Entzündungszellen in die Intimaschicht eines Gefäßes vorliegt, resultierend in eingeschränkter Durchblutung dieses Gefäßes, z. B. bei neointimalen okklusiven Läsionen. Zu okklusiven Transplantat-Gefäßerkrankungen von Interesse zählen Atherosklerose, koronare Gefäßerkrankung nach Transplantation, Venentransplantatstenose, peri-anastomotische Prothesenrestenose, Restenose nach Angioplastie oder Stent-Platzierung und dergleichen.

#### **STAND DER TECHNIK**

Dihydropyridazinone zur Krebsbekämpfung sind in WO 03/037349 A1 beschrieben.

Andere Pyridazine zur Behandlung von Krankheiten des Immunsystems, ischämischer und entzündlicher Erkrankungen kennt man aus EP 1 043 317 A1 und EP 1 061 077 A1.

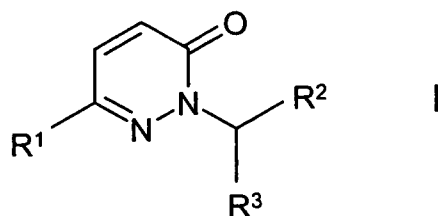
In EP 0 738 716 A2 und EP 0 711 759 B1 sind andere Dihydropyridazinone und Pyridazinone als Fungizide und Insektizide beschrieben. Andere Pyridazinone sind als cardiotonische Agenzien in US 4,397,854 beschrieben.

In JP 57-95964 sind andere Pyridazinone offenbart.

#### **ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG**

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I





5

worin

R<sup>1</sup> Ar<sup>1</sup> oder Het,R<sup>2</sup> Ar<sup>2</sup> oder Het<sup>2</sup>,

10

R<sup>3</sup> H oder A,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,

worin 1-7 H-Atome durch F, Cl und/oder Br ersetzt sein können,

15

und/oder worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S, SO, SO<sub>2</sub> und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,

oder

cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

20

Ar<sup>1</sup> unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A, CO-Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>), O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, NHCOOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,

25

NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, OCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, CHO und/oder COA substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

Ar<sup>2</sup> ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub>,

30

CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A, CO-Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>), O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, NHCOOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, OCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,

35

OCNH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, CHO und/oder COA substituiertes  
Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

Het, Het<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander einen ein-, zwei- oder  
dreikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen  
5 Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der  
unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>3</sup>,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,  
O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>), O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, NHCOOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,  
10 NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>,  
NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>,  
OCNH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OCNH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, NR<sup>3</sup>COA,  
NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A, CO-Het<sup>1</sup>, CHO, COA, =S, =NH,  
15 =NA, Oxy (-O<sup>-</sup>) und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert  
sein kann,

Het<sup>1</sup> einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus  
mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch  
A, OA, OH, Hal und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert  
20 sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 0, 1 oder 2,

n 1, 2, 3 oder 4,

25 p 0, 1, 2, 3 oder 4

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,  
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
30 Verhältnissen,

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen  
(Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren  
sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der  
35 Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen  
an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen

Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

5 Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

10 Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

15 Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

20 Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:

25 verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

30 Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

5

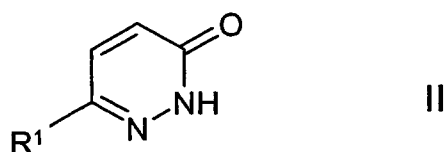
Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomere Verbindungen.

10

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-11 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

15

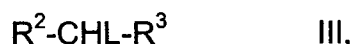


20

worin R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel III

25



worin R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

30

umsetzt,

35

oder

b) einen Rest  $R^2$  in einen anderen Rest  $R^2$  umwandelt, indem man eine Aminogruppe acyliert,

oder

5

c) daß man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

10

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

15

Vor- und nachstehend haben die Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

20

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

25

30

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

Cyclisches Alkyl (Cycloalkyl) bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

35

$Ar^1$  bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-

Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m-  
oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-  
(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m-  
5 oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxy-  
carbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-  
(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl,  
o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m-  
oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methyl-  
10 sulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, o-, m- oder p-  
Methylsulfanylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Carboxy-  
phenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl,  
o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, o-, m- oder  
15 p-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-  
phenyl, o-, m- oder p-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenyl, o-, m- oder p-  
(Piperidinyl-carbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-[2-(Morpholin-4-yl)ethoxy]-  
phenyl, o-, m- oder p-[3-(N,N-Diethylamino)propoxy]-phenyl, o-, m- oder p-  
[3-(3-Diethylaminopropyl)-ureido]-phenyl, o-, m- oder p-(3-Diethylamino-  
20 propoxy-carbonylamino)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-  
oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl,  
2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitro-  
phenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-  
25 chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-  
6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethyl-  
aminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-  
Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-  
30 lodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-  
bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-  
6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl,  
3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-  
35 chlorphenyl.

In einer weiteren Ausführungsform bedeutet Ar<sup>1</sup> vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>3</sup>, CN, CONH<sub>2</sub>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> und/oder O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup> substituiertes Phenyl.

5 Ar<sup>2</sup> bedeutet z.B. o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-  
10 (N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl,  
15 o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Methylsulfanylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl,  
20 o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, o-, m- oder p-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenyl, o-, m- oder p-(Piperidinyl-carbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-[2-(Morpholin-4-yl)ethoxy]-  
25 phenyl, o-, m- oder p-[3-(N,N-Diethylamino)propoxy]-phenyl, o-, m- oder p-[3-(3-Diethylaminopropyl)-ureido]-phenyl, o-, m- oder p-(3-Diethylaminopropoxy-carbonylamino)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-  
35 Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-

bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

5

In einer weiteren Ausführungsform bedeutet  $Ar^2$  vorzugsweise ein-, zwei- oder dreifach durch  $N(R^3)_2$ , CN, COOA, COOH, OH, OA,  $NR^3COA$ , NHCOOA,  $NHCON(R^3)_2$ ,  $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ,  $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ,  $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$ ,  $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$ ,  $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$ ,  $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$  und/oder  $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$  substituiertes Phenyl.

10

15

$Ar^2$  bedeutet besonders bevorzugt Phenyl, das in 3-Stellung durch  $N(R^3)_2$ , CN, COOA, COOH, OH, OA,  $NR^3COA$ , NHCOOA,  $NHCON(R^3)_2$ ,  $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ,  $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ,  $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$ ,  $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$ ,  $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$ ,  $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$  oder  $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$  substituiert ist.

20

$Ar^2$  bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl, das in 3-Stellung einfach durch  $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$  oder  $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$  substituiert ist, wobei

25

$R^3$  vorzugsweise H oder Methyl,  
 $Het^1$  vorzugsweise Morpholin-4-yl,  
 n vorzugsweise 2, 3 oder 4 und  
 p vorzugsweise 2 oder 3

30

bedeuten.

35

Het und  $Het^2$  bedeuten, jeweils unabhängig voneinander, ungeachtet weiterer Substitutionen, z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin



5 bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, Indazolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-  
10 2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyll, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyll, 5- oder 6-Chinoxalinyll, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl, 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl oder Dibenzofuranyl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

20 Ungeachtet weiterer Substitutionen können Het und Het<sup>2</sup> also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyll, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyll, Tetrahydro-2- oder -3-furyll, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyll, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyll, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyll, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyll, 2-, 3- oder 4-Morpholinyll, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, 30 Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyll, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylenedioxyphenyl, 3,4-Ethylenedioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-

benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-benzofuranyl, 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl, 3,4-Dihydro-2-oxo-1H-chinazoliny, 2,3-Dihydro-benzoxazolyl, 2-Oxo-2,3-dihydro-benzoxazolyl, 2,3-Dihydro-benzimidazolyl, 1,3-Dihydroindol, 2-Oxo-1,3-dihydro-indol oder 2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazolyl.

In einer weiteren Ausführungsform bedeutet Het vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal substituiert sein kann.

Het bedeutet besonders bevorzugt Thiazolyl, Thienyl, Pyridyl, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl oder Benzo[1,3]dioxolyl.

Het<sup>1</sup> bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann. Het<sup>1</sup> bedeutet besonders bevorzugt Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Imidazolidinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thienyl, Furanyl oder Pyridyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch A substituiert sein können.

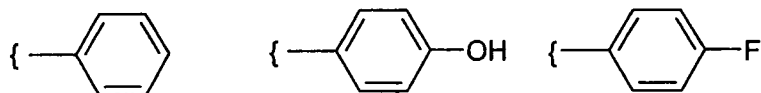
Het<sup>2</sup> bedeutet vorzugsweise einen ein-, zwei- oder dreikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR<sup>3</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, Oxy (-O<sup>-</sup>) und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann.

Het<sup>2</sup> bedeutet besonders bevorzugt Benzimidazol, Benzotriazol, Pyridin, Benzo[1,3]dioxol oder Benzo[2,1,3]thiadiazol, die unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR<sup>3</sup>, Oxy (-O<sup>-</sup>) und/oder (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>

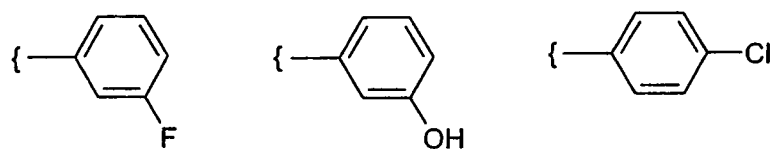
substituiert sein können, wobei  $R^3$  vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl bedeutet.

$R^1$  bedeutet vorzugsweise

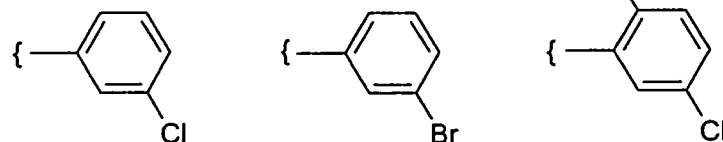
5



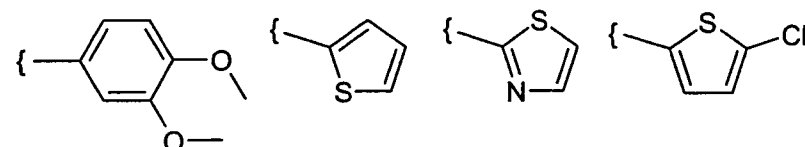
10



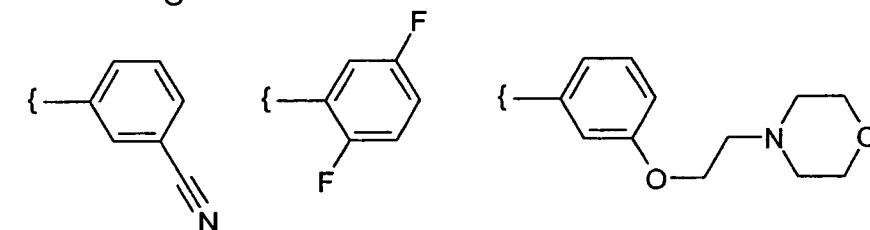
15



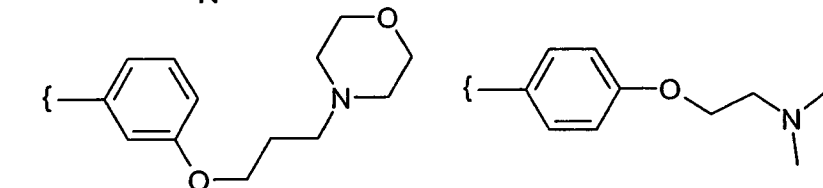
20



25



30



3,5-Difluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 2,3-Difluorphenyl, 3,4,5-Trifluorphenyl, 3- oder 4-Cyanphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, Pyridyl, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl oder Benzo[1,3]dioxolyl.

35

R<sup>1</sup> bedeutet ganz besonders bevorzugt 3,5-Difluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 2,3-Difluorphenyl oder 3,4,5-Trifluorphenyl.

5

R<sup>3</sup> bedeutet vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl.

10

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

15

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

20

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis In ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

25

in Ia    A            unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  
30                    worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,  
                      bedeutet;

35

in Ib    Ar<sup>1</sup>            unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>3</sup>, CN, CONH<sub>2</sub>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> und/oder O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup> substituiertes Phenyl,

bedeutet;

5 in Ic Het einen ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal substituiert sein kann,

bedeutet;

10 in Id Het Thiazolyl, Thienyl, Pyridyl, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl oder Benzo[1,3]dioxolyl,

bedeutet;

15 in Ie  $Ar^2$  ein-, zwei- oder dreifach durch  $N(R^3)_2$ , CN, COOA, COOH, OH, OA,  $NR^3COA$ ,  $NHCOOA$ ,  $NHCON(R^3)_2$ ,  $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ,  $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ,  $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$ ,  $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$ ,  $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$ ,  $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$  und/oder  $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$  substituiertes Phenyl,

20

bedeutet;

25 in If  $Ar^2$  Phenyl, das in 3-Stellung einfach durch  $N(R^3)_2$ , CN, COOA, COOH, OH, OA,  $NR^3COA$ ,  $NHCOOA$ ,  $NHCON(R^3)_2$ ,  $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ,  $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ,  $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$ ,  $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$ ,  $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$ ,  $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$  oder  $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$  substituiert ist,

30

bedeutet;

35 in Ig  $Het^2$  einen ein-, zwei- oder dreikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder

dreifach durch  $OR^3$ ,  $(CH_2)_pN(R^3)_2$ , Oxy ( $-O^-$ ) und/oder  $=O$  (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

bedeutet;

5 in lh Het<sup>2</sup> Benzimidazol, Benzotriazol, Pyridin, Benzo[1,3]dioxol  
oder Benzo[2,1,3]thiadiazol, die unsubstituiert oder ein-,  
zwei- oder dreifach durch  $OR^3$ , Oxy ( $-O^-$ ) und/oder  
10  $(CH_2)_pN(R^3)_2$  substituiert sein können,  
wobei  
 $R^3$  H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl bedeutet,  
bedeutet;

15 in li Het<sup>1</sup> einen einkernigen gesättigten oder aromatischen  
Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein-  
oder zweifach durch A substituiert sein kann,  
bedeutet;

20 in lj Het<sup>1</sup> Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-  
1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Imidazolidinyl, Oxazolyl,  
Thiazolyl, Thienyl, Furanyl oder Pyridyl, wobei die Reste  
25 auch ein- oder zweifach durch A substituiert sein  
können,  
bedeutet;

in lk R<sup>1</sup> Ar<sup>1</sup> oder Het,  
30 R<sup>2</sup> Ar<sup>2</sup> oder Het<sup>2</sup>,  
R<sup>3</sup> H oder A,  
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-  
Atomen,  
35 worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt  
sein können,

	Ar <sup>1</sup>	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR <sup>3</sup> , CN, CONH <sub>2</sub> , O[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> und/oder O[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> Het <sup>1</sup> substituiertes Phenyl,
5	Het	einen ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal substituiert sein kann,
10	Ar <sup>2</sup>	ein-, zwei- oder dreifach durch N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , CN, COOA, COOH, OH, OA, NR <sup>3</sup> COA, NHCOOA, NHCON(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , NHCOO[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , OCONH[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , NHCOO[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> OR <sup>3</sup> , NHCOO(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sup>3</sup> , NHCOO[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>p</sub> Het <sup>1</sup> , NHCONH[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> und/oder NHCONH[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>p</sub> Het <sup>1</sup> substituiertes Phenyl,
15	Het <sup>2</sup>	einen ein-, zwei- oder dreikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR <sup>3</sup> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>p</sub> N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , Oxy (-O <sup>-</sup> ) und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
20	Het <sup>1</sup>	einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann,
25	Hal	F, Cl, Br oder I,
	n	1, 2, 3 oder 4,
	p	0, 1, 2, 3 oder 4
		bedeuten;
30	in II	R <sup>1</sup> Ar <sup>1</sup> oder Het, R <sup>2</sup> Ar <sup>2</sup> oder Het <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> H oder A,
35	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

	Ar <sup>1</sup>	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR <sup>3</sup> , CN, CONH <sub>2</sub> , O[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> und/oder O[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> Het <sup>1</sup> substituiertes Phenyl,
5	Het	einen ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal substituiert sein kann,
10	Ar <sup>2</sup>	Phenyl, das in 3-Stellung durch N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , CN, COOA, COOH, OH, OA, NR <sup>3</sup> COA, NHCOOA, NHCON(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , NHCOO[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , OCONH[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , NHCOO[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> OR <sup>3</sup> , NHCOO(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sup>3</sup> , NHCOO[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>p</sub> Het <sup>1</sup> , NHCONH[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> oder NHCONH[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>p</sub> Het <sup>1</sup> substituiert ist,
15	Het <sup>2</sup>	einen ein-, zwei- oder dreikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR <sup>3</sup> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>p</sub> N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , Oxy (-O <sup>-</sup> ) und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
20	Het <sup>1</sup>	einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann,
25	Hal	F, Cl, Br oder I,
	n	1, 2, 3 oder 4,
	p	0, 1, 2, 3 oder 4
		bedeuten;
30	in Im	R <sup>1</sup> Ar <sup>1</sup> oder Het, R <sup>2</sup> Ar <sup>2</sup> oder Het <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> H oder A,
35	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,



	Ar <sup>1</sup>	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR <sup>3</sup> , CN, CONH <sub>2</sub> , O[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> und/oder O[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> Het <sup>1</sup> substituiertes Phenyl,
5	Het	Thiazolyl, Thienyl, Pyridyl, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl oder Benzo[1,3]dioxolyl,
10	Ar <sup>2</sup>	Phenyl, das in 3-Stellung durch N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , CN, COOA, COOH, OH, OA, NR <sup>3</sup> COA, NHCOOA, NHCON(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , NHCOO[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , OCONH[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , NHCOO[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> OR <sup>3</sup> , NHCOO(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sup>3</sup> , NHCOO[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>p</sub> Het <sup>1</sup> , NHCONH[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> oder NHCONH[C(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>p</sub> Het <sup>1</sup> substituiert ist,
15	Het <sup>2</sup>	Benzimidazol, Benzotriazol, Pyridin, Benzo[1,3]dioxol oder Benzo[2,1,3]thiadiazol, die unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR <sup>3</sup> , Oxy (-O <sup>-</sup> ) und/oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>p</sub> N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> substituiert sein können, wobei
20		R <sup>3</sup> H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl bedeutet,
25	Het <sup>1</sup>	Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Imidazolidinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thienyl, Furanyl oder Pyridyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch A substituiert sein können,
30	Hal	F, Cl, Br oder I,
	n	1, 2, 3 oder 4,
	p	0, 1, 2, 3 oder 4
		bedeuten;
35	in In	R <sup>1</sup> 3,5-Difluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 2,3-Difluorphenyl oder 3,4,5-Trifluorphenyl,
		R <sup>2</sup> Ar <sup>2</sup> oder Het <sup>2</sup> ,
		R <sup>3</sup> H oder A,

- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt  
sein können,
- 5 Ar<sup>2</sup> Phenyl, das in 3-Stellung durch NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>  
oder NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup> substituiert ist, wobei  
R<sup>3</sup> H oder Methyl,  
Het<sup>1</sup> Morpholin-4-yl,  
n 2, 3 oder 4 und  
10 p 2 oder 3  
bedeuten,
- Het<sup>2</sup> Benzimidazol, Benzotriazol, Pyridin, Benzo[1,3]dioxol  
oder Benzo[2,1,3]thiadiazol, die unsubstituiert oder ein-,  
15 zwei- oder dreifach durch OR<sup>3</sup>, Oxy (-O<sup>-</sup>) und/oder  
(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> substituiert sein können,  
wobei  
R<sup>3</sup> H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl  
bedeutet,
- 20 Het<sup>1</sup> Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-  
1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Imidazolidinyl, Oxazolyl,  
Thiazolyl, Thienyl, Furanyl oder Pyridyl, wobei die Reste  
auch ein- oder zweifach durch A substituiert sein  
25 können,
- Hal F, Cl, Br oder I,  
n 1, 2, 3 oder 4,  
p 0, 1, 2, 3 oder 4  
30 bedeuten;

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate,  
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Die verwendeten Pyridazinone der Formel II werden, wenn nicht käuflich erhältlich, in der Regel nach W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342 hergestellt.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III umsetzt.

In den Verbindungen der Formel III bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der

Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa  
5 -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie  
10 Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-  
15 methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie  
20 Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Besonders bevorzugt ist Acetonitril, Dichlormethan und/oder DMF.

25 Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen Rest  $R^2$  in einen anderen Rest  $R^2$  umwandelt, z.B. indem man Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert.  
30

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer  
35 Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

Die Verbindungen der Formeln I können ferner erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

5

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer NH<sub>2</sub>-Gruppe eine NHR'-Gruppe (worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, z. B. BOC oder CBZ) enthalten.

10

15

Ferner sind Ausgangsstoffe bevorzugt, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer Hydroxyphenylgruppe eine R''O-phenylgruppe enthalten (worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet).

20

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

25

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder hetero-

30

35

cyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr, Pbf oder Pmc. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. tert.-Butoxycarbonyl, Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind. Die COOH-Gruppen in Asparaginsäure und Glutaminsäure werden bevorzugt in Form ihrer tert.-Butylester geschützt (z. B. Asp(OBut)).

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie

Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut, Pbf, Pmc und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Die Tritylgruppe wird zum Schutz der Aminosäuren Histidin, Asparagin, Glutamin und Cystein eingesetzt. Die Abspaltung erfolgt, je nach gewünschtem Endprodukt, mit TFA / 10% Thiophenol, wobei die Tritylgruppe von allen genannten Aminosäuren abgespalten wird, bei Einsatz von TFA / Anisol oder TFA / Thioanisol wird nur die Tritylgruppe von His, Asn und Gln abgespalten, wogegen sie an der Cys-Seitenkette verbleibt. Die Pbf (Pentamethylbenzofuranyl)-gruppe wird zum Schutz von Arg eingesetzt. Die Abspaltung erfolgt z.B. mit TFA in Dichlormethan.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

### Pharmazeutische Salze und andere Formen

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die  
5 vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils  
10 konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum  
15 Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin,  
20 Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und  
25 anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren ent-  
30 sprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat,  
35 Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid,



Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogen-  
phosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat,  
Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat,  
5 Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat,  
Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxy-  
ethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat,  
Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat,  
Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat,  
10 Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-  
Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine  
Einschränkung darstellt.

15 Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen  
Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-,  
Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-,  
Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.  
Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die  
20 Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze  
Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die  
sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen  
Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine,  
25 substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter  
Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B.  
Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin  
(Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethyl-  
30 aminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-  
Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin,  
Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-  
glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine,  
Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin  
35 sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine  
Einschränkung darstellen soll.

5 Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen  
10 können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

15 Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemi-succinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumine, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

20 Besonders bevorzugt sind Hydrochlorid, Dihydrochlorid, Hydrobromid, Maleat, Mesylat, Phosphat, Sulfat und Succinat.

25 Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche  
30 Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren  
35 jeweiligen freien Basenformen.

Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet.

5 Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

10 Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien  
15 Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

20 Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

30 Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder  
35 irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharma-

5 zeitlich unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

10 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

15 Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

30 Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), 35 vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen.

Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

5

An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

10

15

So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

20

25

Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

30

35

Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialien benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs-

oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen  
5 Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form  
10 von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung  
15 eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden.

Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel,  
wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder  
20 natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können  
25 gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomen-  
30 zuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen.

Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B.  
35 Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung mono-  
5 klonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Poly-  
10 hydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton,  
15 Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyran, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

20 An die transdermale Verabreichung angepasste pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)  
25 allgemein beschrieben.

An die topische Verabreichung angepasste pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen,  
30 Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff  
35 entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer



Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

5 Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

10 An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

15 An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

20 An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder 25 Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

30 An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

35 An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist.

Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem Wachstum, z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die

tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

## VERWENDUNG

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung von tyrosinkinasebedingten Krankheiten. Zu diesen Krankheiten zählen die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische Gefäßneubildung (oder Angiogenese), die das Wachstum fester Tumoren fördert, die Gefäßneubildung im Auge (diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen) sowie Entzündung (Schuppenflechte, rheumatoide Arthritis und dergleichen).

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Krebs. Bevorzugte Karzinome für die Behandlung stammen aus der Gruppe Hirnkarzinom, Urogenitaltraktkarzinom, Karzinom des lymphatischen Systems, Magenkarzinom, Kehlkopfkarcinom und Lungenkarzinom. Eine weitere Gruppe bevorzugter Krebsformen sind Monozytenleukämie, Lungenadenokarcinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom.

Ebensfalls umfasst ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung einer Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist.

Eine derartige Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist, ist eine Augenkrankheit, wie Retina-Vaskularisierung, diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen.

Die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungskrankheiten, fällt ebenfalls unter den Umfang der vorliegenden Erfindung. Zu

solchen Entzündungskrankheiten zählen zum Beispiel rheumatoide Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis, Spät-Typ der Überempfindlichkeitsreaktion und dergleichen.

5 Ebenfalls umfasst ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung einer tyrosinkinasebedingten Krankheit bzw. eines tyrosinkinasebedingten Leidens bei einem Säugetier, wobei man diesem Verfahren einem kranken  
10 Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht. Die therapeutische Menge hängt von der jeweiligen Krankheit ab und kann vom Fachmann ohne allen großen Aufwand bestimmt werden.

15 Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Retina-Vaskularisierung.

20 Verfahren zur Behandlung oder Vorbeugung von Augenkrankheiten wie diabetischer Retinopathie und altersbedingter Makula-Degeneration sind ebenfalls ein Bestandteil der Erfindung. Die Verwendung zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungskrankheiten wie rheumatoider Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis und Spät-Typen der Überempfindlichkeitsreaktion, sowie die Behandlung oder Vorbeugung von Knochen-  
25 Pathologien aus der Gruppe Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis, fällt ebenfalls unter den Umfang der vorliegenden Erfindung.

Der Ausdruck „tyrosinkinasebedingte Krankheiten oder Leiden“ bezieht sich auf pathologische Zustände, die von der Aktivität einer oder mehrerer Tyrosinkinasen abhängig sind. Die Tyrosinkinasen sind entweder direkt  
30 oder indirekt an den Signaltransduktionswegen verschiedener Zellaktivitäten, darunter Proliferation, Adhäsion und Migration sowie Differenzierung beteiligt. Zu den Krankheiten, die mit Tyrosinkinaseaktivität assoziiert sind,  
35 zählen die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische Gefäßneubildung, die das Wachstum fester Tumore fördert, Gefäßneubildung im

Auge (diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen) sowie Entzündung (Schuppenflechte, rheumatoide Arthritis und dergleichen).

5 Die Verbindungen der Formel I können an Patienten zur Behandlung von Krebs, insbesondere schnell wachsenden Tumoren, verabreicht werden.

10 Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Verbindungen der Formel I, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

15

Bevorzugt ist hierbei die Met-Kinase.

20 Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der Tyrosinkinase durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden.

25

30 Besonders bevorzugt ist die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung von Met-Kinase durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden. Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung einer Krankheit, wobei die Krankheit ein fester Tumor ist.

35

Der feste Tumor ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der Tumoren der Lunge, des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der

Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens und/oder des Kehlkopfs.

5 Der feste Tumor ist weiterhin vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom.

10 Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung eines Tumors des Blut- und Immunsystems, vorzugsweise zur Behandlung eines Tumors ausgewählt aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie.

15 Die offenbarten Verbindungen der Formel I können in Verbindung mit anderen Therapeutika, einschließlich Antikrebsmitteln, verabreicht werden. Wie hier verwendet, betrifft der Begriff "Antikrebsmittel" jedes Mittel, das  
20 einem Patienten mit Krebs zum Zweck der Behandlung des Krebses verabreicht wird.

25 Die hier definierte Antikrebsbehandlung kann als alleinige Therapie angewendet werden oder zusätzlich zu der erfindungsgemäßen Verbindung herkömmliche Operation oder Strahlungstherapie oder Chemotherapie umfassen. Eine derartige Chemotherapie kann eine oder mehrere der folgenden Kategorien von Antitumormitteln umfassen:

30 (i) antiproliferative/antineoplastische/DNA schädigende Mittel und Kombinationen davon, wie in der medizinischen Onkologie verwendet, wie Alkylierungsmittel (zum Beispiel Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Nitrogen Mustard, Melphalan, Chlorambucil, Busulphan und Nitrosoharnstoffe); Antimetaboliten (z.B. Antifolate, wie Fluorpyrimidine, wie 5-  
35 Fluoruracil und Tegafur, Raltitrexed, Methotrexat, Cytosinarabinosid, Hydroxyharnstoff und Gemcitabin); Antitumor-Antibiotika (z.B. Anthra-

cycline, wie Adriamycin, Bleomycin, Doxorubicin, Daunomycin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin-C, Dactinomycin und Mithramycin); antimittotische Mittel (zum Beispiel Vinca-Alkaloide, wie Vincristin, Vinblastin, Vindesin und Vinorelbin, und Taxoide, wie Taxol und Taxoter); Topoisomerase-  
5 Inhibitoren (zum Beispiel Epipodophyllotoxine, wie Etoposid und Teniposid, Amsacrin, Topotecan, Irinotecan und Camptothecin) und zell-differenzierende Mittel (zum Beispiel all-trans-Retinsäure, 13-cis-Retinsäure und Fenretinid);

10 (ii) zytostatische Mittel, wie Anti-Östrogene (z.B. Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen, Droloxifen und Iodoxyfen), den Östrogenrezeptor nach unten regulierende Mittel (zum Beispiel Fulvestrant), Anti-Androgene (z.B. Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid und Cyproteronacetat), LHRH-Antagonisten oder LHRH-Agonisten (zum Beispiel Goserelin, Leuprorelin und Buserelin), Progesterone (zum Beispiel Megestrolacetat), Aromatase-Inhibitoren (zum Beispiel Anastrozol, Letrozol, Vorazol und Exemestan) und Inhibitoren der  $5\alpha$ -Reduktase, wie Finasterid;

20 (iii) Mittel, die die Invasion von Krebszellen hemmen (zum Beispiel Metalloproteinase-Inhibitoren, wie Marimastat und Inhibitoren der Urokinase-Plasminogenaktivator-Rezeptor-Funktion);

(iv) Inhibitoren der Wachstumsfaktor-Funktion, zum Beispiel umfassen solche Inhibitoren Wachstumsfaktor-Antikörper, Wachstumsfaktor-Rezeptor-Antikörper (zum Beispiel den Anti-erbb2-Antikörper Trastuzumab [Herceptin™] und den Anti-erbb1-Antikörper Cetuximab [C225]), Farnesyltransferase-Inhibitoren, Tyrosinkinase-Inhibitoren und Serin / Threonin-Kinase-Inhibitoren, zum Beispiel Inhibitoren der epidermalen Wachstumsfaktor-Familie (zum Beispiel Inhibitoren der Tyrosinkinasen der EGFR-Familie, wie N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)-chinazolin-4-amin (Gefitinib, AZD1839), N-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-amin (Erlotinib, OSI-774) und 6-Acrylamido-N-(3-chlor-4-fluorphenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)chinazolin-4-amin (CI  
35 1033)), zum Beispiel Inhibitoren der von Plättchen abstammenden Wachs-



tumfsfaktor-Familie und zum Beispiel Inhibitoren der Hepatozytenwachstumsfaktor-Familie;

(v) antiangiogene Mittel, wie solche, die die Wirkungen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors hemmen (zum Beispiel der Antikörper gegen den vaskulären Endothelzell-Wachstumsfaktor Bevacizumab [Avastin™], Verbindungen, wie die in den veröffentlichten internationalen Patentanmeldungen WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 und WO 98/13354 offenbarten) und Verbindungen, die durch andere Mechanismen wirken (zum Beispiel Linomid, Inhibitoren der Integrin- $\alpha v \beta 3$ -Funktion und Angiostatin);

(vi) gefäßschädigende Mittel, wie Combretastatin A4 und in den internationalen Patentanmeldungen WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 und WO 02/08213 offenbarte Verbindungen;

(vii) Antisense-Therapien, zum Beispiel diejenigen, die gegen die vorstehend aufgelisteten Ziele gerichtet sind, wie ISIS 2503, ein anti-Ras-Antisense;

(viii) Genetherapieansätze, einschließlich beispielsweise Ansätze zum Ersetzen von veränderten Genen, wie verändertem p53 oder verändertem BRCA1 oder BRCA2, GDEPT- (gene-directed enzyme pro-drug-Therapie-) Ansätze, die diejenigen, die Cytosindesaminase, Thymidinkinase oder ein bakterielles Nitroreduktase-Enzym verwenden, sowie Ansätze zur Erhöhung der Patiententoleranz gegenüber Chemotherapie oder Strahlungstherapie, wie Multi-Drug-Resistance-Gen-Therapie; und

(ix) Immuntherapieansätze, einschließlich beispielsweise Ex-vivo- und In-vivo-Ansätzen zur Erhöhung der Immunogenität von Patiententumorzellen, wie Transfektion mit Cytokinen, wie Interleukin 2, Interleukin 4 oder Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor, Ansätze zur Verringerung der T-Zell-Anergie, Ansätze unter Verwendung transfizierter Immunzellen, wie mit Cytokin transfizierter dendritischer Zellen, Ansätze

unter Verwendung mit Cytokin transfizierter Tumorzelllinien und Ansätze unter Verwendung anti-idiotypischer Antikörper.

5 Bevorzugt aber nicht ausschliesslich werden die Arzneimittel der nachstehenden Tabelle 1 mit den Verbindungen der Formel I kombiniert.

Tabelle 1.		
10	Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid Busulfan Ifosfamid Melphalan Hexamethylmelamin Thiotepa Chlorambucil Dacarbazin Carmustin
15		Lomustin Procarbazin Altretamin Estramustinphosphat Mechlorethamin Streptozocin Temozolomid Semustin
20	Platinmittel	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ormiplatin Iproplatin
25		Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
30	Antimetabolite	Azacytidin Gemcitabin Capecitabin 5-Fluoruracil Floxuridin 2-Chlordesoxyadenosin 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluordesoxycytidin Methotrexat Idatrexate
35		Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabin Pentostatin Raltitrexed Hydroxyharnstoff Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethinylcytidin (Taiho )
	Topoisomerase-Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid
		Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex)

5		Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10- hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharna) Rebeccamycin-Analogen (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharna)	Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
10			
15	Antitumor- Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholino- doxorubicin Mitoxantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoxantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
20			
25	Antimitotische Mittel	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastin Vincristin Vinorelbin Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner- Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi)
30			
35			

5		Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	!DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
10	Aromatase-Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
15	Thymidylat-synthase-Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
20	DNA-Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotretid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
25	Farnesyltransferase-Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
30	Pumpen-Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly) Bircodar-Dicitrat (Vertex)
35	Histonacetyltransferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
	Metalloproteinase-Inhibitoren Ribonucleosidreduktase-Inhibitoren	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)

	TNF-alpha-Agonisten / Antagonisten	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
5	Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
	Retinsäure-rezeptor-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
10	Immun-modulatoren	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
15			
20	Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteron-caproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
25			
30			
35	Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda)

	(Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
5	Tyrosinkinase- Inhibitoren	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech)
10	Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjinib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis)	C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
15	GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	
20	Verschiedene Mittel	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease-Stimulans, Alfacell) Galarubicin (RNA- Synthese-Inhibitor, Dong- A)
25	SR-27897 (CCK-A- Inhibitor, Sanofi- Synthelabo) Tocladesin (cyclisches- AMP-Agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibitor, Ivy Medical) P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm) CapCell™ (CYP450- Stimulans, Bavarian Nordic)	Tirapazamin (Reduktionsmittel, SRI International) N-Acetylcystein (Reduktionsmittel, Zambon)
30	GCS-100 (gal3- Antagonist, GlycoGenesys) G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Apton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Heparanase- Inhibitor, Progen) Tesmifen (Histamin- Antagonist, YM)	R-Flurbiprofen (NF- kappaB-Inhibitor, Encore) 3CPA (NF-kappaB- Inhibitor, Active Biotech) Seocalcitol (Vitamin-D- Rezeptor-Agonist, Leo) 131-I-TM-601 (DNA- Antagonist, TransMolecular) Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology)
35		

5

10

15

20

25

30

35

	BioSciences)	Minodronsäure
	Histamin (Histamin-H2- Rezeptor- Agonist, Maxim)	(Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi)
	Tiazofurin (IMPDH- Inhibitor, Ribapharm)	Indisulam (p53-Stimulans, Eisai)
	Cilengitid (Integrin- Antagonist, Merck KGaA)	Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar)
	SR-31747 (IL-1- Antagonist, Sanofi- Synthelabo)	Rituximab (CD20- Antikörper, Genentech)
	CCI-779 (mTOR-Kinase- Inhibitor, Wyeth)	Gemtuzumab (CD33- Antikörper, Wyeth Ayerst)
	Exisulind (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	PG2 (Hämatopoese- Verstärker, Pharmagenesis)
	CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	Immunol™ (Triclosan- Oralspülung, Endo)
	AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer)	Triacetyluridin (Uridin- Prodrug, Wellstat)
	WX-UK1 (Plasminogenaktivator- Inhibitor, Wilex)	SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience)
	PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)
	Bortezomib (Proteasom- Inhibitor, Millennium)	PCK-3145 (Apoptose- Förderer, Procyon)
	SRL-172 (T-Zell- Stimulans, SR Pharma)	Doranidazol (Apoptose- Förderer, Pola)
	TLK-286 (Glutathion-S- Transferase-Inhibitor, Telik)	CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo)
	PT-100 (Wachstumsfaktor- Agonist, Point Therapeutics)	trans-Retinsäure (Differentiator, NIH)
	Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis)	MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA)
	Bryostatin-1 (PKC- Stimulans, GPC Biotech)	Apomin (Apoptose- Förderer, ILEX Oncology)
	CDA-II (Apoptose- Förderer, Everlife)	Urocidin (Apoptose- Förderer, Bioniche)
	SDX-101 (Apoptose- Förderer, Salmedix)	Ro-31-7453 (Apoptose- Förderer, La Roche)
	Ceflatonin (Apoptose- Förderer, ChemGenex)	Brostallicin (Apoptose- Förderer, Pharmacia)

5	Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid Busulfan Ifosfamid Melphalan Hexamethylmelamin Thiotepa Chlorambucil Dacarbazin Carmustin	Lomustin Procarbazin Altretamin Estramustinphosphat Mechlorethamin Streptozocin Temozolomid Semustin
10	Platinmittel	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ormiplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
15			
20	Antimetabolite	Azacytidin Gemcitabin Capecitabin 5-Fluoruracil Floxuridin 2-Chlordesoxyadenosin 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluordesoxycytidin Methotrexat Idatrexate	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabin Pentostatin Raltitrexed Hydroxyharnstoff Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethinylcytidin (Taiho )
25			
30	Topoisomerase- Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10- hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharma) Rebeccamycin-Analogon	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
35			



5

(Exelixis)  
BBR-3576 (Novuspharna)

10

Antitumor-  
Antibiotika

Dactinomycin (Actinomycin D)	Amonafid
Doxorubicin (Adriamycin)	Azonafid
Deoxyrubicin	Anthrapyrazol
Valrubicin	Oxantrazol
Daunorubicin (Daunomycin)	Losoxantron
Epirubicin	Bleomycinsulfat (Blenoxan)
Therarubicin	Bleomycinsäure
Idarubicin	Bleomycin A
Rubidazon	Bleomycin B
Plicamycinp	Mitomycin C
Porfiromycin	MEN-10755 (Menarini)
Cyanomorpholinodoxorubicin	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Mitoxantron (Novantron)	

15

20

25

Antimitotische  
Mittel

Paclitaxel	SB 408075 (GlaxoSmithKline)
Docetaxel	E7010 (Abbott)
Colchicin	PG-TXL (Cell Therapeutics)
Vinblastin	IDN 5109 (Bayer)
Vincristin	A 105972 (Abbott)
Vinorelbin	A 204197 (Abbott)
Vindesin	LU 223651 (BASF)
Dolastatin 10 (NCI)	D 24851 (ASTA Medica)
Rhizoxin (Fujisawa)	ER-86526 (Eisai)
Mivobulin (Warner-Lambert)	Combretastatin A4 (BMS)
Cemadotin (BASF)	Isohomohalichondrin-B (PharmaMar)
RPR 109881A (Aventis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
TXD 258 (Aventis)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
Epothilon B (Novartis)	AZ10992 (Asahi)
T 900607 (Tularik)	IDN-5109 (Indena)
T 138067 (Tularik)	AVLB (Prescient NeuroPharma)
Cryptophycin 52 (Eli Lilly)	Azaepothilon B (BMS)
Vinflunin (Fabre)	
Auristatin PE (Teikoku Hormone)	

30

35

5		BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
15	Aromatase- Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
20	Thymidylatsyntha se-Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
25	DNA- Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotretoid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
30	Farnesyltransfera se-Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering- Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
35	Pumpen- Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrat (Vertex)
	Histonacetyltransf erese- Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)

5	Metalloproteinase-Inhibitoren Ribonucleosidreduktase-Inhibitoren	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
	TNF-alpha-Agonisten/Antagonisten	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
10	Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
15	Retinsäurerezeptor-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
20	Immunmodulatoren	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
25			
30	Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteroncaproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen)
35			

5		Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
10	Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
15	Tyrosinkinase-Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjinib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
20			
25			
30	Verschiedene Mittel	SR-27897 (CCK-A- Inhibitor, Sanofi- Synthelabo) Tocladesin (cyclisches- AMP-Agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibitor, Ivy Medical) P54 (COX-2-Inhibitor,	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease- Stimulans, Alfacell) Galarubicin (RNA- Synthese-Inhibitor, Dong-A) Tirapazamin (Reduktionsmittel, SRI International) N-Acetylcystein
35			

5	Phytopharm) CapCell™ (CYP450- Stimulans, Bavarian Nordic) GCS-IOO (gal3- Antagonist, GlycoGenesys) G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Aphton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Heparanase- Inhibitor, Progen) Tesmififen (Histamin- Antagonist, YM BioSciences) Histamin (Histamin-H2- Rezeptor- Agonist, Maxim)	(Reduktionsmittel, Zambon) R-Flurbiprofen (NF- kappaB-Inhibitor, Encore) 3CPA (NF-kappaB- Inhibitor, Active Biotech) Seocalcitol (Vitamin-D- Rezeptor-Agonist, Leo) 131-I-TM-601 (DNA- Antagonist, TransMolecular) Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology) Minodronsäure (Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi) Indisulam (p53-Stimulans, Eisai) Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar)
10	Tiazofurin (IMPDH- Inhibitor, Ribapharm) Cilengitid (Integrin- Antagonist, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1- Antagonist, Sanofi- Synthelabo)	Rituximab (CD20- Antikörper, Genentech) Gemtuzumab (CD33- Antikörper, Wyeth Ayerst) PG2 (Hämatopoese- Verstärker, Pharmagenesis)
15	CCI-779 (mTOR-Kinase- Inhibitor, Wyeth) Exisulind (PDE-V- Inhibitor, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	Immunol™ (Triclosan- Oralspülung, Endo) Triacetyluridin (Uridin- Prodrug, Wellstat) SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience)
20	AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer) WX-UK1 (Plasminogenaktivator- Inhibitor, Willex)	TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix) PCK-3145 (Apoptose- Förderer, Procyon)
25	PBI-1402 (PMN- Stimulans, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (Proteasom- Inhibitor, Millennium)	Doranidazol (Apoptose- Förderer, Pola) CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo)
30	SRL-172 (T-Zell- Stimulans, SR Pharma) TLK-286 (Glutathion-S- Transferase-Inhibitor, Telik)	trans-Retinsäure (Differentiator, NIH) MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA) Apomin (Apoptose- Förderer, ILEX Oncology)
35		

5	PT-100 (Wachstumsfaktor-Agonist, Point Therapeutics)	Urocidin (Apoptose-Förderer, Bioniche) Ro-31-7453 (Apoptose-Förderer, La Roche)
10	Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis) Bryostatin-1 (PKC-Stimulans, GPC Biotech) CDA-II (Apoptose-Förderer, Everlife) SDX-101 (Apoptose-Förderer, Salmedix) Ceflatonin (Apoptose-Förderer, ChemGenex)	Brostallicin (Apoptose-Förderer, Pharmacia)

15 Eine derartige gemeinsame Behandlung kann mithilfe gleichzeitiger, aufeinander folgender oder getrennter Dosierung der einzelnen Komponenten der Behandlung erzielt werden. Solche Kombinationsprodukte setzen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein.

## 20 ASSAYS

Die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen der Formel I wurden in den unten beschriebenen Assays geprüft, und es wurde gefunden, dass sie eine kinasehemmende Wirkung aufweisen. Weitere Assays sind aus der Literatur bekannt und könnten vom Fachmann leicht durchgeführt werden (siehe z.B. Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

### Messung der Met Kinase Aktivität

35 Die Met Kinase wird laut Herstellerangaben (Met, active, Upstate, Katalog-Nr. 14-526) zum Zweck der Proteinproduktion in Insektenzellen (Sf21; S.

frugiperda) und der anschließenden affinitätschromatographischen Aufreinigung als „N-terminal 6His-tagged“ rekombinantes humanes Protein in einem Baculovirus-Expressionsvektor exprimiert.

5

Zur Messung der Kinase-Aktivität kann auf verschiedene zur Verfügung stehender Meßsysteme zurückgegriffen werden. Beim Scintillation-Proximity- (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), dem FlashPlate-Verfahren oder dem Filterbindungstest wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit radioaktiv markiertem ATP ( $^{32}\text{P-ATP}$ ,  $^{33}\text{P-ATP}$ ) gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

10

15

20

Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-Antikörper bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

25

#### Flashplate-Verfahren (Met Kinase):

Als Testplatten dienen 96-well Flashplate<sup>R</sup> Mikrotiterplatten der Firma Perkin Elmer (Kat.-Nr. SMP200). In die Assay Platte werden die Komponenten der unten beschriebenen Kinasereaktion pipettiert.

30

Die Met Kinase und das Substrat poly Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1). werden mit radioaktiv markiertem  $^{33}\text{P-ATP}$  in An- und Abwesenheit von Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 100  $\mu\text{l}$  bei Raumtemperatur 3 Std. inkubiert. Die Reaktion wird mit 150  $\mu\text{l}$  einer 60mM EDTA-Lösung abgestoppt. Nach Inkubation für weitere 30 min bei Raumtemperatur werden die Überstände abgesaugt und die Wells dreimal mit je 200  $\mu\text{l}$

35

0,9% NaCl-Lösung gewaschen. Die Messung der gebundenen Radioaktivität erfolgt mittels eines Szintillationsmessgerätes (Topcount NXT, Fa. Perkin-Elmer).

5

Als Vollwert wird die Inhibitor-freie Kinasereaktion verwendet. Dieser sollte ca. im Bereich von 6000-9000 cpm liegen. Als pharmakologischer Nullwert wird Staurosporin in einer Endkonzentration von 0,1 mM verwendet. Eine Bestimmung der Hemmwerte (IC<sub>50</sub>) erfolgt unter Verwendung des Programms RS1\_MTS ().

10

Kinase-Reaktionsbedingungen pro well:

30 µl Assaypuffer

10 µl zu testende Substanz in Assaypuffer mit 10 % DMSO

15

10 µl ATP (Endkonzentration 1 µM kalt, 0,35 µCi <sup>33</sup>P-ATP)

50 µl Gemisch Met Kinase/Substrat in Assaypuffer;

(10 ng Enzym/well, 50 ng pAGLT/well)

20

Verwendete Lösungen:

- Assay-Puffer:

50 mM HEPES

3 mM Magnesiumchlorid

3 µM Natrium orthovanadat

3 mM Mangan (II) chlorid

25

1 mM Dithiothreitol (DTT)

pH= 7,5 (einzustellen mit Natriumhydroxid)

- Stopp-Lösung:

60 mM Titriplex III (EDTA)

30

- <sup>33</sup>P-ATP: Perkin-Elmer;

- Met Kinase: Upstate, Kat.-Nr. 14-526, Stock 1 µg/10 µl; spez.

Aktivität 954 U/mg;

35

- Poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma Kat.-Nr. P1152



In vivo-Tests (FIG. 1/1)

5 Experimenteller Ablauf: Weibliche Balb/C Mäuse (Züchter: Charles River Wiga) waren bei der Ankunft im Alter von 5 Wochen. Sie wurden 7 Tage lang an unsere Haltungsbedingungen akklimatisiert. Anschließend wurden jeder Maus 4 Millionen TPR-Met / NIH3T3 - Zellen in 100 µl PBS (ohne Ca<sup>++</sup> und Mg<sup>++</sup>) subkutan im Beckenbereich injiziert. Nach 5 Tagen wurden die Tiere in 3 Gruppen randomisiert, so dass jede Gruppe von 9  
10 Mäusen ein mittleres Tumolvolumen von 110 µl (Spanne: 55 - 165) hatte. Der Kontrollgruppe wurden 100 µl Vehikel (0,25 % Methylzellulose / 100 mM Acetatpuffer, pH 5.5), den Behandlungsgruppen wurden 200 mg/kg "A56" bzw. "A91" gelöst im Vehikel (Volumen ebenfalls 100 µl / Tier) per  
15 Schlundsonde täglich verabreicht. Nach 9 Tagen hatten die Kontrollen ein mittleres Volumen von 1530 µl und der Versuch wurde beendet.

20 Messung des Tumolvolumens: Die Länge (L) und Breite (B) wurde mit einer Schubleere gemessen und das Tumolvolumen nach der Formel  $L \times B \times B / 2$  berechnet.

25 Haltungsbedingungen: je 4 bzw. 5 Tiere pro Käfig, Fütterung mit kommerziellem Mäusefutter (Fa. Sniff).

Die Verbindungen "A56" und "A91" weisen eine überzeugende antitumorale Wirkung auf.

30 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit  
35 Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an

Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel:  
Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$

FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M+H)^+$

5

ESI (Electrospray Ionization)  $(M+H)^+$

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry)  
 $(M+H)^+$ .

10 Retentionszeit  $R_t$  [min] : Bestimmung erfolgt mit HPLC

Säule: Chromolith SpeedROD, 50 x 4.6 mm<sup>2</sup> (Best.Nr. 1.51450.0001)  
von Merck

15

Gradient: 5.0 min, t = 0 min, A:B = 95:5, t = 4.4 min: A:B = 25:75,  
t = 4.5 min bis t = 5.0 min: A:B = 0:100

Fluß: 3.00 ml/min

Laufmittel A: Wasser + 0,1% TFA (Trifluoressigsäure),

Laufmittel B: Acetonitril + 0,08% TFA

20

Wellenlänge: 220 nm

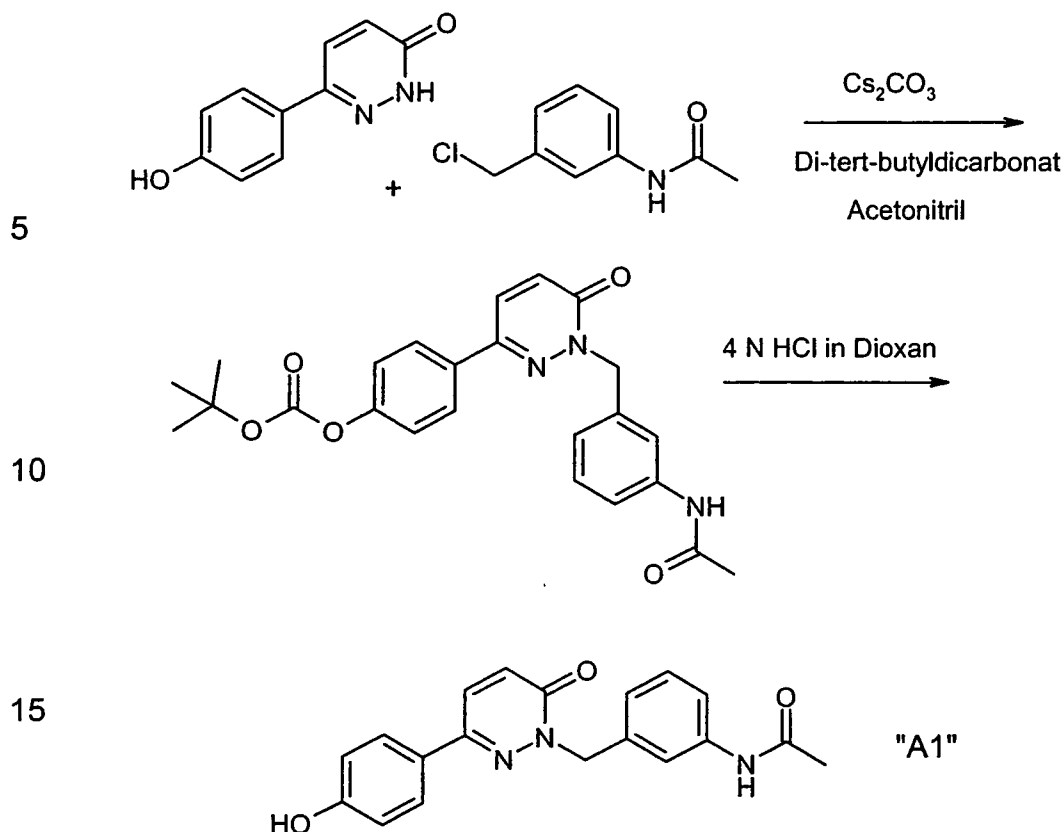
### Beispiel 1

25

Die Herstellung von N-{3-[3-(4-Hydroxyphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-acetamid ("A1") erfolgt analog nachstehendem Schema

30

35



20

1.1 Eine Suspension von 188 mg (1.00 mmol) 6-(4-Hydroxyphenyl)-2H-pyridazin-3-on in 2 ml Acetonitril wird mit 240 mg (1.10 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat und 358 mg (1.10 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 184 mg (1.00 mmol) N-(3-Chlormethyl-phenyl)-acetamid zugegeben und die Suspension 3 Tage bei 70° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und der Rückstand mit Acetonitril gewaschen. Das Filtrat wird mittels präparativer HPLC chromatographiert: N-{3-[3-(4-tert.-Butoxycarbonyloxyphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-acetamid als gelblicher Feststoff, ESI 436.

25

30

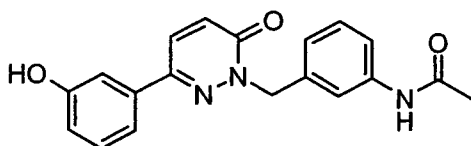
35

1.2 95 mg (0.22 mmol) N-{3-[3-(4-tert-Butoxycarbonyloxyphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-acetamid werden in 3 ml einer 4N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und 18 Stunden bei

Raumtemperatur belassen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit tert.-Butylmethylether gewaschen und getrocknet: N-{3-[3-(4-Hydroxyphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-acetamid ("A1") als gelblicher kristalliner Feststoff; ESI 336;

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 2.01 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.87 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.525 (bs, 1H), 7.56 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 10 Hz, 1H), 10.0 (s, 1H).

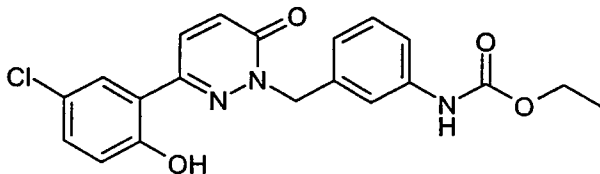
10 Analog erhält man die Verbindungen



15

N-{3-[3-(3-Hydroxyphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-acetamid ("A2"), ESI 336;

20



25 "A39"; ESI 400;

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 1.22 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 4.11 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.02 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J<sub>1</sub> = 9 Hz, J<sub>2</sub> = 3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.54 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 10.5 (bs, 1H).

30

35

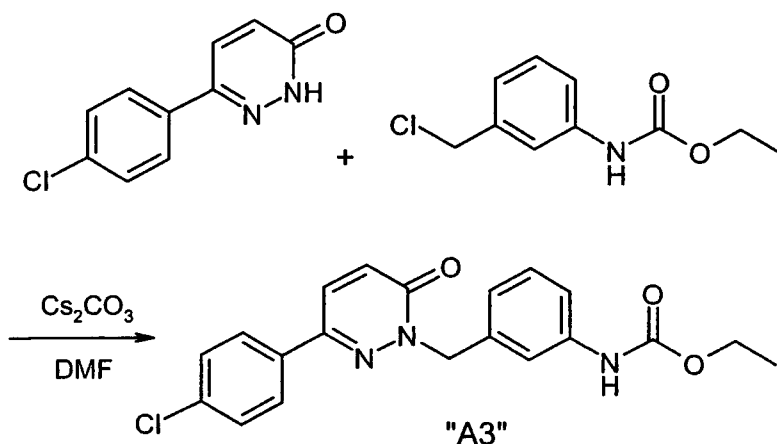
Beispiel 2

Die Herstellung von {3-[3-(4-Chlorphenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäureethylester ("A3") erfolgt analog nachstehendem Schema

5

10

15



Eine Lösung von 103 mg (0.50 mmol) 6-(4-Chlorphenyl)-2*H*-pyridazin-3-on und 107 mg (0.50 mmol) (3-Chlormethylphenyl)-carbaminsäureethylester [hergestellt aus 3-Aminobenzylalkohol durch Umsetzung mit Ethylchlorformiat / Pyridin in Dichlormethan und anschließender Umsetzung des erhaltenen (3-Hydroxymethylphenyl)-carbaminsäureethylesters mit Thionylchlorid in Dichlormethan] in 1 ml Dimethylformamid wird mit 179 mg (0.55 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird aus Acetonitril umkristallisiert: {3-[3-(4-Chlorphenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäureethylester ("A3") als farblose Kristalle; ESI 384;

20

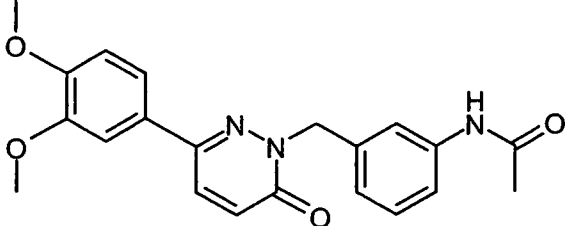
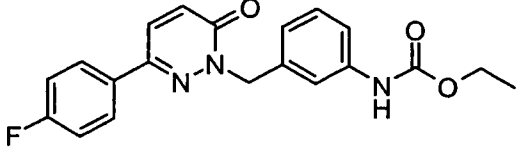
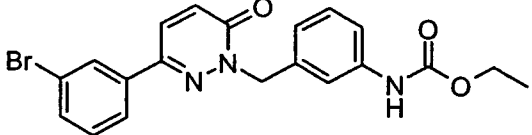
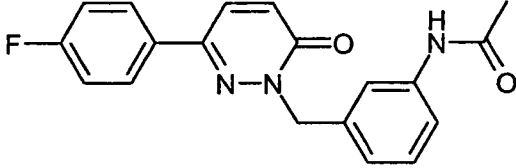
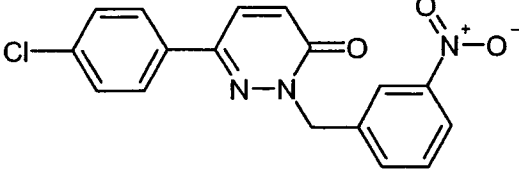
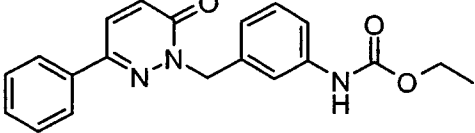
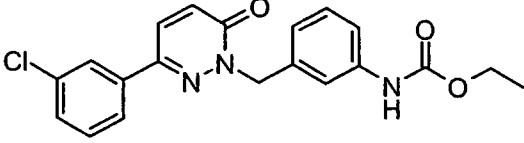
25

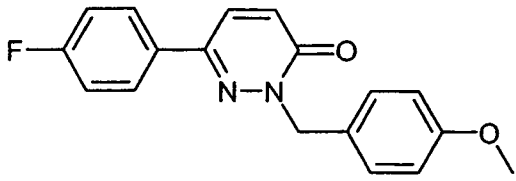
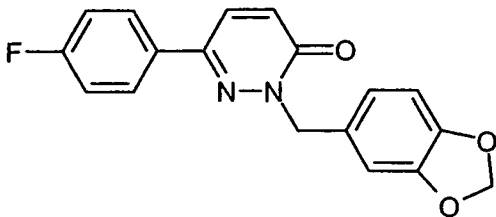
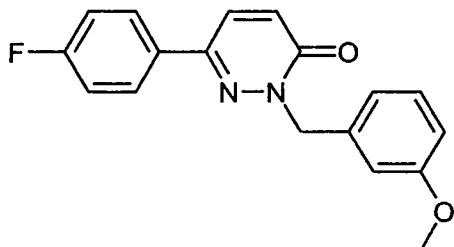
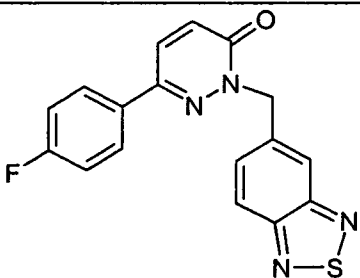
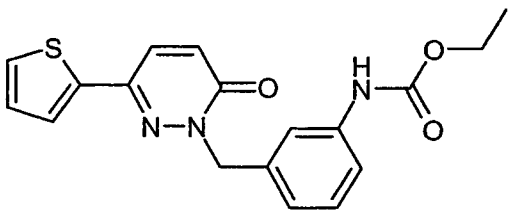
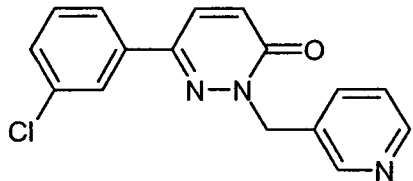
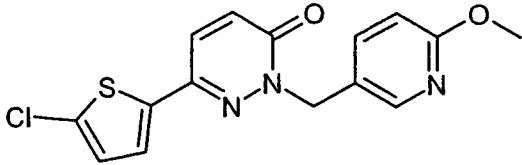
30

35

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.22 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 4.10 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H) 6,97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.47 (bs, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.93 (J = 8.5 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 10 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H).

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

Nr.	Struktur	ESI
5 "A4"		380
10 "A5"		368
15 "A6"		428/430
20 "A7"		338
25 "A8"		342
30 "A9"		350
35 "A10"		384

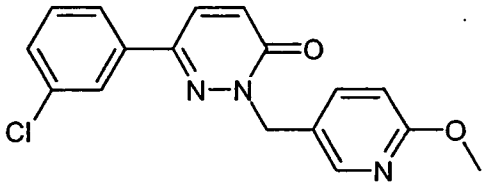
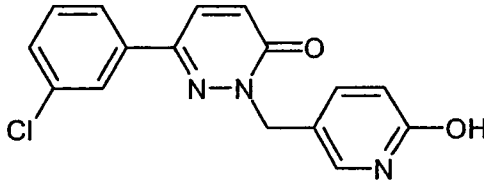
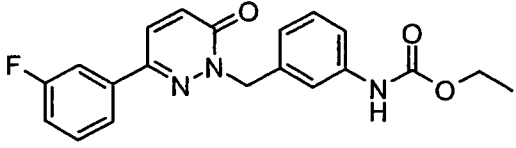
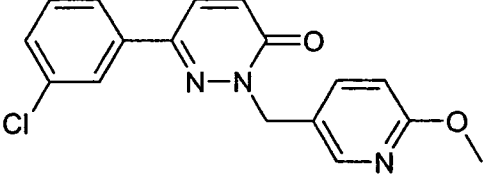
5	"A11"		311
10	"A12"		325
15	"A13"		311
20	"A14"		339
25	"A19"		356
30	"A23"		
35	"A24"		

5

10

15

20

"A25"		
"A25a"	 <p data-bbox="414 705 1045 739">erhältlich aus "A25" durch Behandlung mit BBr<sub>3</sub></p>	
"A38"		368
"A42"		

Beispiel 3

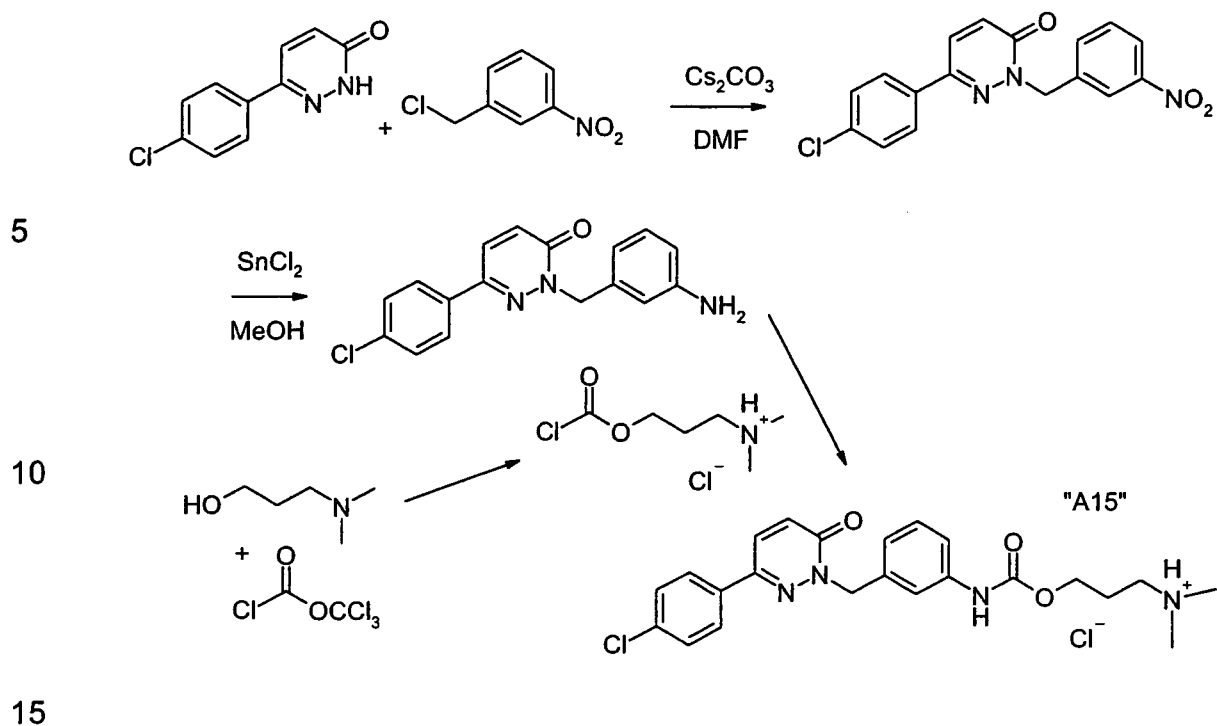
25

30

35

Die Herstellung von {3-[3-(4-Chlorphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-dimethylaminopropylester ("A15") erfolgt analog nachstehendem Schema





3.1 Eine Lösung von 900 mg (4.36 mmol) 6-(4-Chlorphenyl)-2H-pyridazin-3-on und 747 mg (4.36 mmol) 3-Nitrobenzylchlorid in 9 ml DMF wird mit 1.56 g (4.79 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und die

20 entstandene Suspension 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 6-(4-Chlorphenyl)-2-(3-nitrobenzyl)-2H-pyridazin-3-on als bräunlicher Feststoff; ESI 342.

25

3.2 Eine Lösung von 1.44 g (4.21 mmol) 6-(4-Chlorphenyl)-2-(3-nitrobenzyl)-2H-pyridazin-3-on in 25 ml Methanol wird mit 3.00 g (15.7 mmol) Zinn(II)-chlorid versetzt. Die Lösung wird drei Stunden zum Sieden erhitzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Das Reaktions-

30 gemisch wird mit 18 ml 2 N Natronlauge alkalisiert und über Kieselgur abgesaugt. Der Rückstand wird mit einem Gemisch aus Dichlormethan / Methanol / Wasser aufgeköcht und filtriert. Die organischen Phasen der vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingeeengt und der entstandene

35 Niederschlag abgesaugt und im Vakuum getrocknet: 2-(3-Aminobenzyl)-6-

(4-chlor-phenyl)-2*H*-pyridazin-3-on als hellbrauner Feststoff; ESI 312.

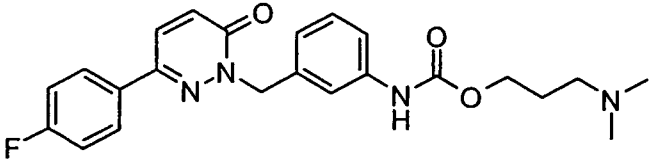
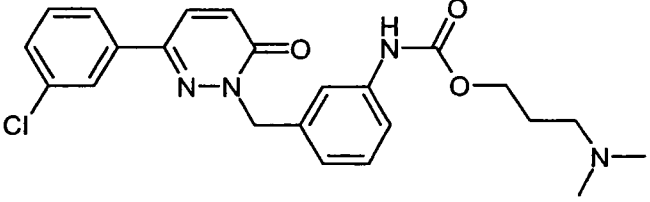
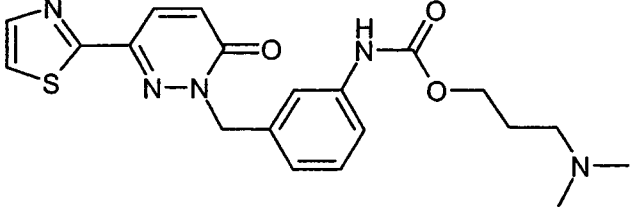
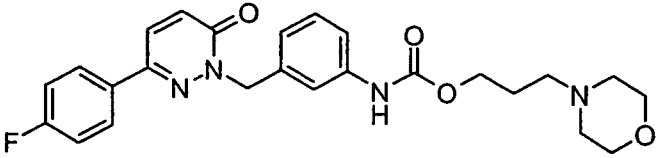
3.3 23.0 ml (198 mmol) 3-(Dimethylamino)-1-propanol wird in einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und im Vakuum  
5 eingedampft. Der Rückstand wird mit 200 ml Acetonitril versetzt und zur entstandenen Suspension unter externer Eiskühlung und Rühren 25.0 ml (198 mmol) Trichlormethylchlorformiat zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum einge-  
10 dampft. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen, abgesaugt und der Rückstand im Vakuum getrocknet: Chlorameisensäure-(3-dimethylamino)-propylester Hydrochlorid als farbloser Feststoff.

3.4 Zu einer Lösung von 312 mg (1.00 mmol) 2-(3-Aminobenzyl)-6-(4-chlor-phenyl)-2*H*-pyridazin-3-on in 10 ml Dichlormethan werden 0.24 ml (3.0 mmol) Pyridin und 303 mg (1.50 mmol) Chlorameisensäure-(3-dimethylamino)-propylester Hydrochlorid gegeben und eine Stunde bei  
20 Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird 2mal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 2mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol als Laufmittel chromatographiert. Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden eingedampft und  
25 der Rückstand in 20 ml einer 0.1 N Lösung von Chlorwasserstoff in 2-Propanol gelöst und im Vakuum eingedampft: {3-[3-(4-Chlorphenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester Hydrochlorid ("A15") als gelblicher Feststoff; ESI 441;  
30 <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2.02 (m, 2H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 6H), 3.12 (m, 2H), 4.13 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 9.73 (bs, 1H), 10.22 (bs, 1 H).

35

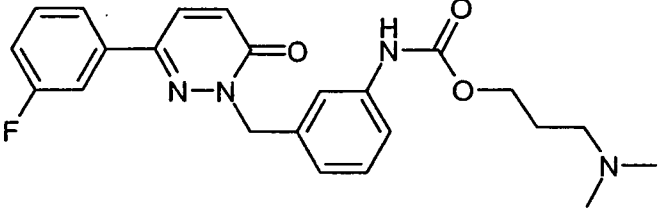
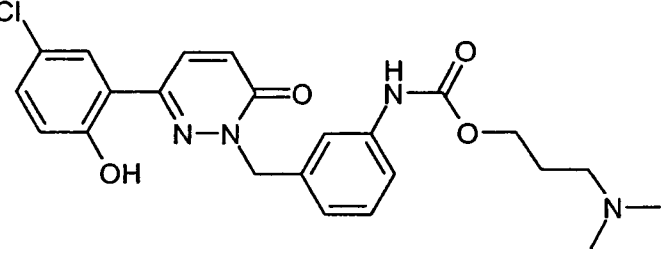
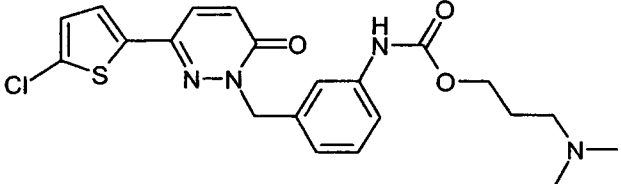
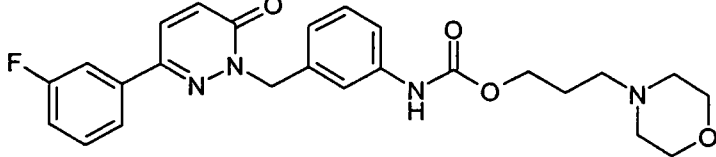
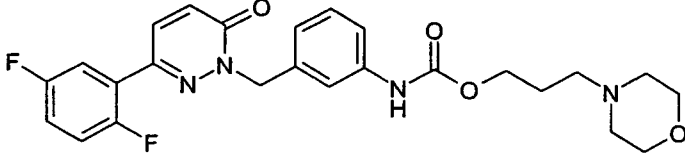
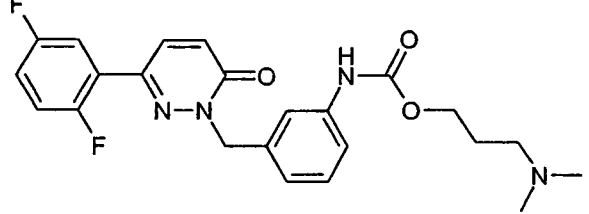
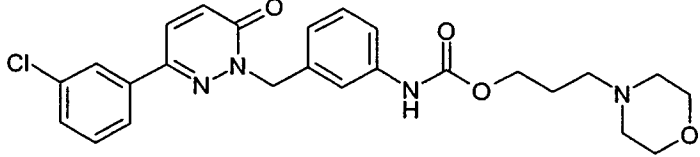
Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

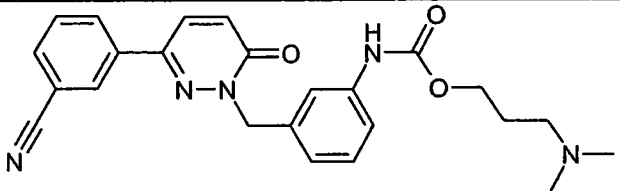
5

Nr.	Struktur	ESI
"A16"	 <p style="text-align: center;">Hydrochlorid</p>	425
10	<sup>1</sup> H-NMR (d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 2.02 (m, 2H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 3.10 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.95 (dd, J <sub>1</sub> = 9 Hz, J <sub>2</sub> = 6.6 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 10 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.15 (bs, 1H)	
15	 <p style="text-align: center;">Hydrochlorid</p>	441
20		
25		
30		

35

5

"A28"		425
"A29"		
"A30"		
"A34"		467
"A36"		485
"A37"		443
"A40"	 <p style="text-align: center;">Hydrochlorid</p>	483
35	<sup>1</sup> H-NMR (d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 2.07 (m, 2H), 3.06 (m, 2H),	

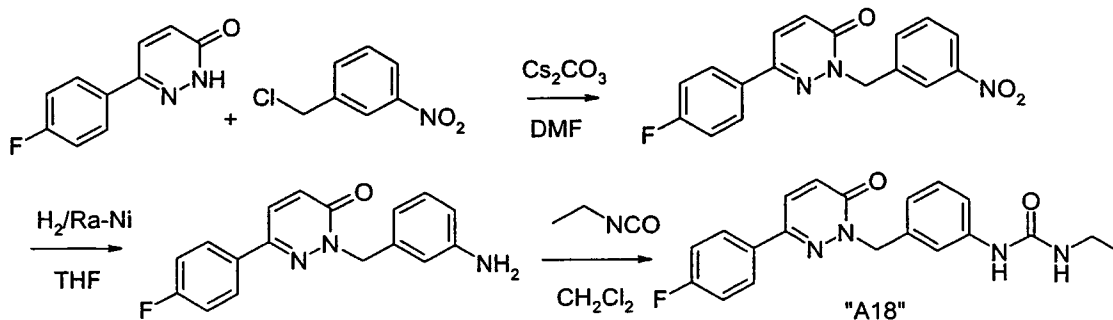
5	3.17 (m, 2H) 3.42 (d, J = 13 Hz, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.95 (d, J = 13 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (bs; 1H), 7.53 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.96 (bs, 1H), 8.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 9.71 (s, 1H), 10.62 (bs, 1H).	
10		

#### Beispiel 4

15

Die Herstellung von 1-Ethyl-3-{3-[3-(4-fluorphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-harnstoff ("A18") erfolgt analog nachstehendem Schema

20



25

30

4.1 Analog Beispiel 3 erhält man 6-(4-Fluorphenyl)-2-(3-nitrobenzyl)-2H-pyridazin-3-on als leicht bräunlicher Feststoff; ESI 326.

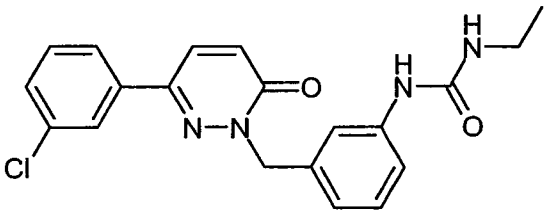
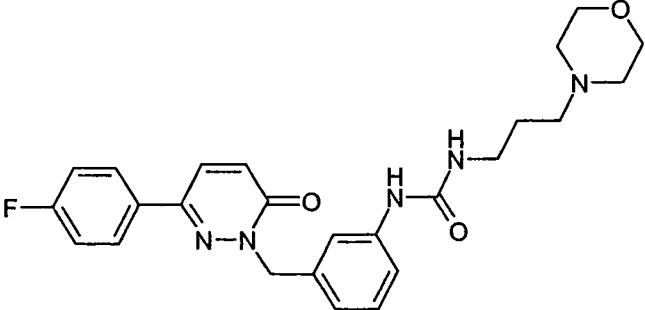
35

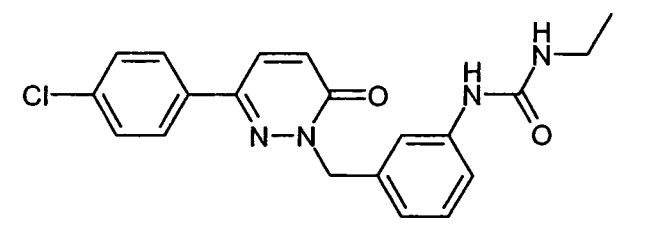
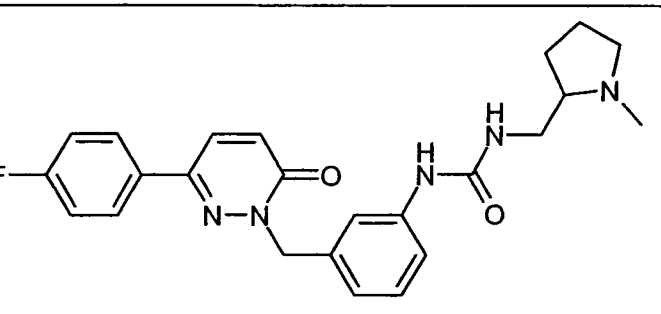
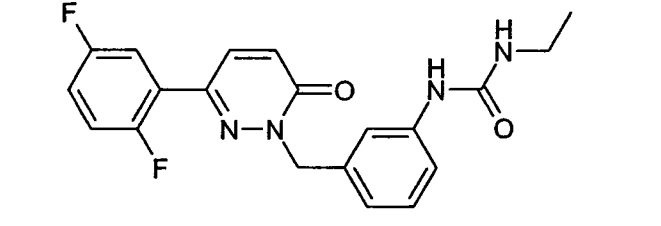
4.2 Eine Lösung von 2.48 g (7.62 mmol) 6-(4-Fluorphenyl)-2-(3-nitrobenzyl)-2H-pyridazin-3-on in 25 ml THF wird mit 1.2 g Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der feste

Rückstand wird mit Petrolether verrührt, abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und im Vakuum getrocknet: 2-(3-Aminobenzyl)-6-(4-fluorphenyl)-2H-pyridazin-3-on als farbloser Feststoff; ESI 296.

5 4.3 Zu einer Lösung von 148 mg (0.50 mmol) 2-(3-Aminobenzyl)-6-(4-fluorphenyl)-2H-pyridazin-3-on in 1 ml Dichlormethan werden 42.6 mg (0.60 mmol) Ethylisocyanat gegeben und das Reaktionsgemisch 42  
10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit tert-Butylmethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet: 1-Ethyl-3-{3-[3-(4-fluorphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-harnstoff ("A18") als farblose verfilzte Nadelchen; ESI 367;  
15 <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.08 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.02 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.95 (dd, J<sub>1</sub> = 9 Hz, J<sub>2</sub> = 6.6 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H).

20 Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

Nr.	Struktur	ESI
"A20"		383
"A31"		

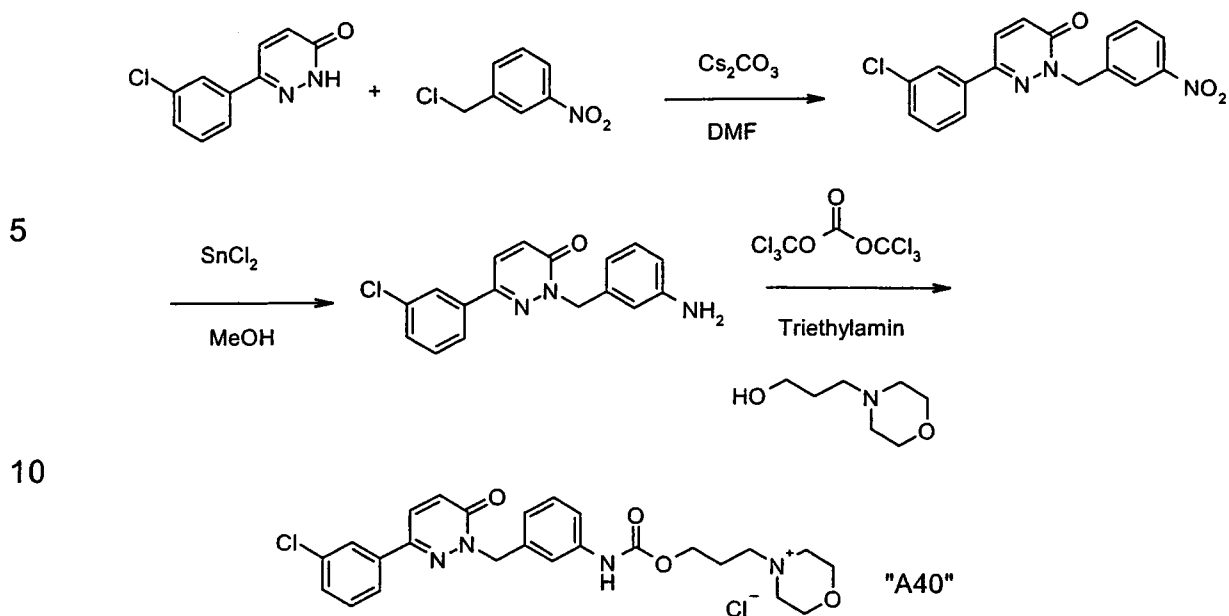
5	"A32"		383
10	"A33"		
15	"A35"		385
20			

### Beispiel 5

25 Eine alternative Herstellung von "A40" erfolgt analog nachstehendem Schema

30

35



15 Bis auf die letzte Reaktionsstufe erfolgen die Umsetzungen analog  
Beispiel 3.

Letzte Stufe:

20 Eine Suspension von 156 mg (0.50 mmol) 2-(3-Aminobenzyl)-6-(3-chlorphenyl)-2H-pyridazin-3-on in 2 ml Dichlormethan wird mit 95.4 mg (0.20 mmol) Bis(trichlormethyl)-carbonat versetzt. Dann wird unter Eiskühlung 102 mg (1.00 mmol) Triethylamin zugetropft und das Reaktionsgemisch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird

25 87.1 mg (0.6 mmol) 3-Morpholin-4-yl-propan-1-ol zugegeben und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet,

30 eingedampft und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird in 5 ml einer 0.1 N Lösung von Chlorwasserstoff in 2-Propanol gelöst und die Lösung in 50 ml tert.-Butylmethylether eingetropt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit tert.-Butylmethylether gewaschen und getrocknet: {3-[3-(3-Chlorphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-

35



phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester-hydrochlorid  
("A40") als ockergelber Feststoff.

### Beispiel 6

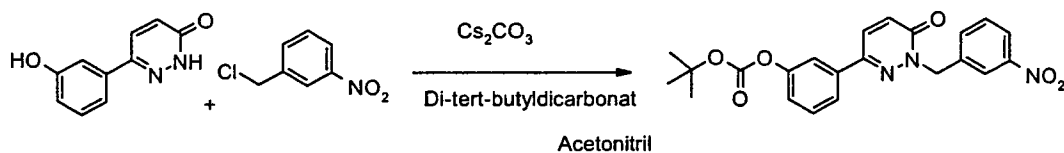
5

Die Herstellung von 1-Ethyl-3-(3-{3-[3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl}phenyl)-harnstoff  
("A43"), ESI 478,

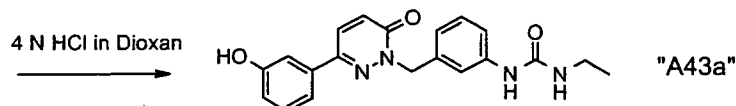
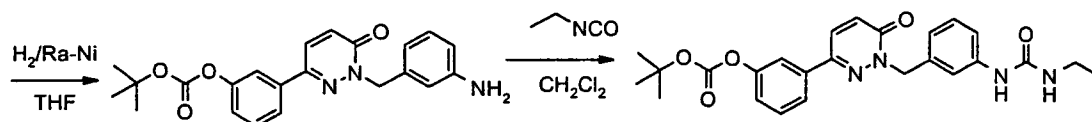
10

und von 1-Ethyl-3-{3-[3-(3-hydroxy-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-harnstoff ("A43a"), ESI 365,  
erfolgt analog nachstehendem Schema

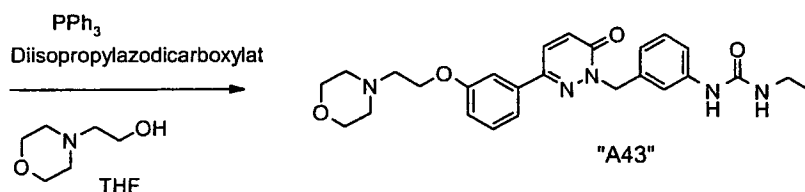
15



20



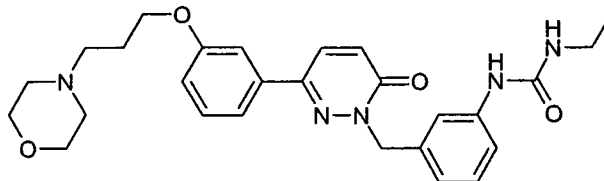
25



30

Analog erfolgt die Herstellung von "A44"

35



Beispiel 7

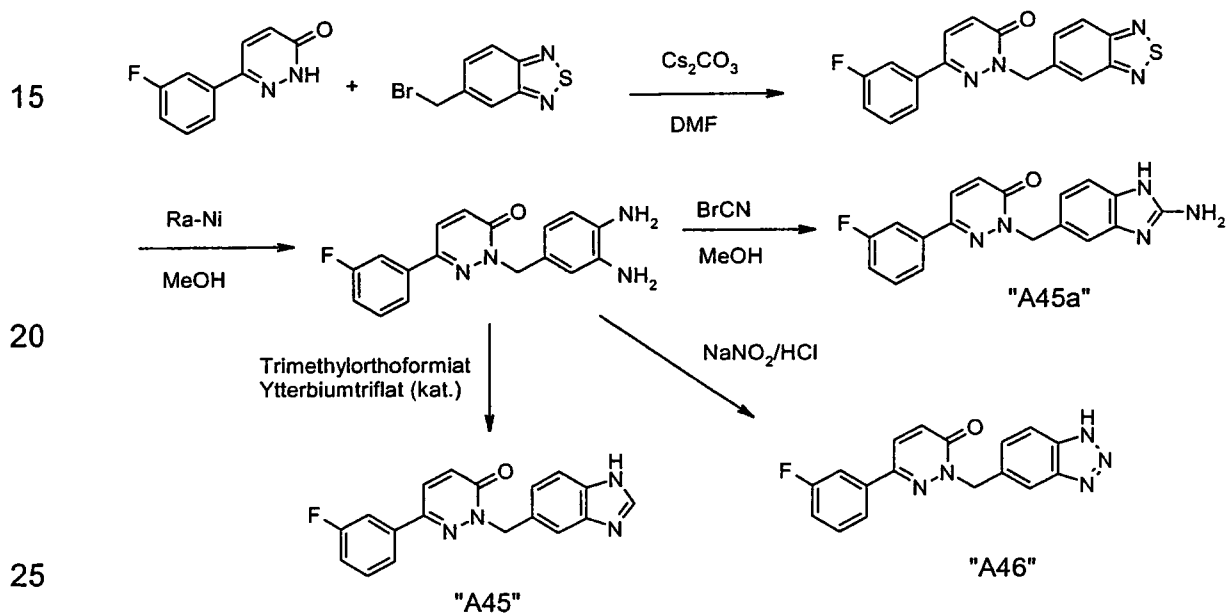
Die Herstellung von

2-(1*H*-Benzimidazol-5-ylmethyl)-6-(3-fluor-phenyl)-2*H*-pyridazin-3-on  
5 ("A45"), ESI 321,

2-(2-Amino-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-6-(3-fluor-phenyl)-2*H*-  
pyridazin-3-on ("A45a") Hydrobromid, ESI 336,

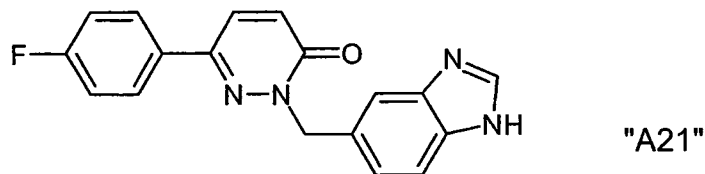
und 2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-6-(3-fluor-phenyl)-2*H*-pyridazin-3-on  
10 ("A46")

erfolgt analog nachstehendem Schema



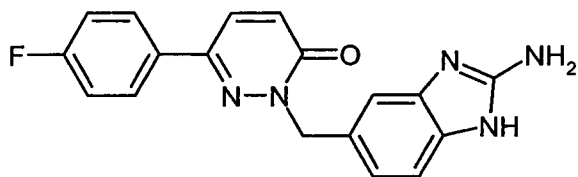
Analog erfolgt auch die Herstellung von "A21"

30



und von "A22"

5



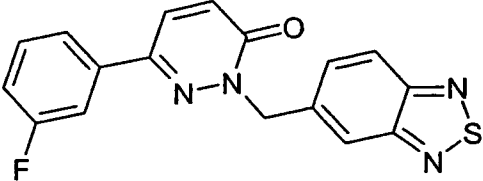
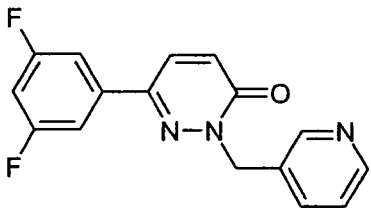
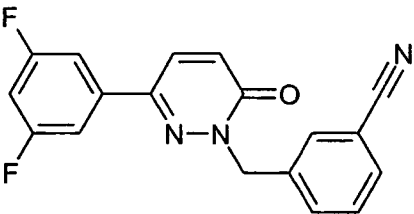
"A22".

### Beispiel 8

10

Analog Beispiel 2 erhält man die nachstehenden Verbindungen

15

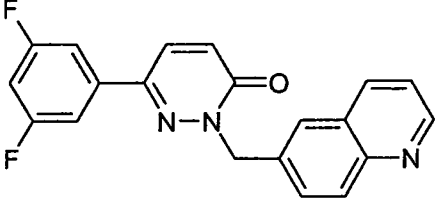
Nr.	Name / Struktur	ESI
"A47"	2-Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl-6-(3-fluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on 	339
"A48"	6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-pyridin-3-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on 	300
"A49"	6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-(3-cyan-benzyl)-2H-pyridazin-3-on 	324

20

25

30

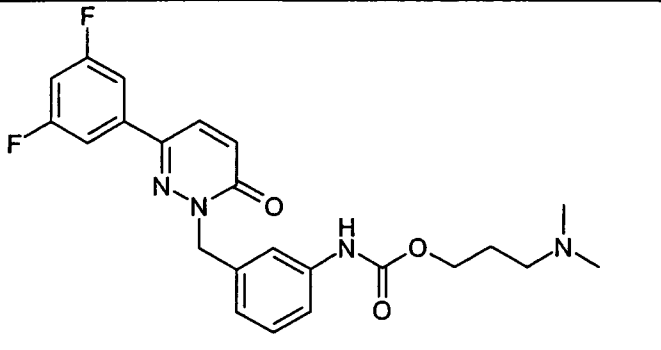
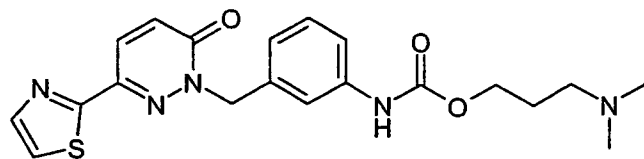
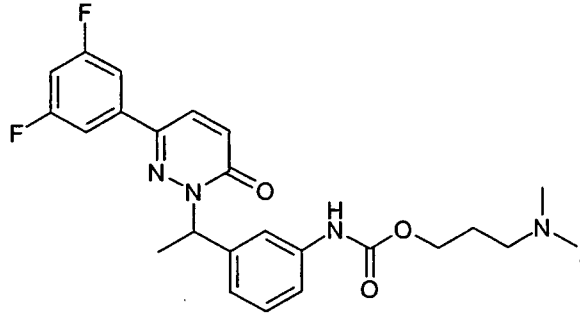
35

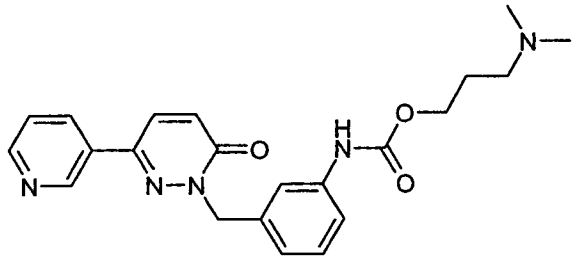
	"A50"	6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-(3-methoxycarbonyl-benzyl)-2H-pyridazin-3-on	357
5	"A51"	6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-chinolin-6-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on	350
10			
	"A52"	6-(3,4-Difluor-phenyl)-2-chinolin-6-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on	350
15	"A53"	6-(4-Fluor-phenyl)-2-chinolin-6-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on	332
	"A54"	6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-pyridin-4-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on	300
20	"A55"	6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-(3-acetamido-benzyl)-2H-pyridazin-3-on	356

Beispiel 9

Analog Beispiel 3 erhält man die nachstehenden Verbindungen

Nr.	Name / Struktur	ESI
"A56"	{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid	443

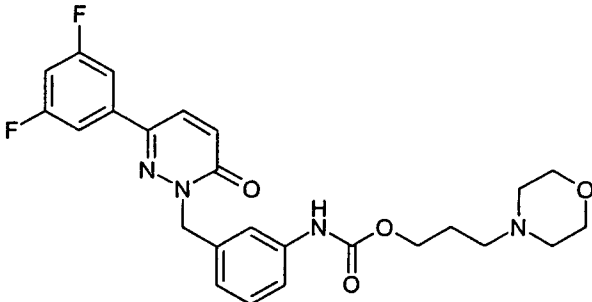
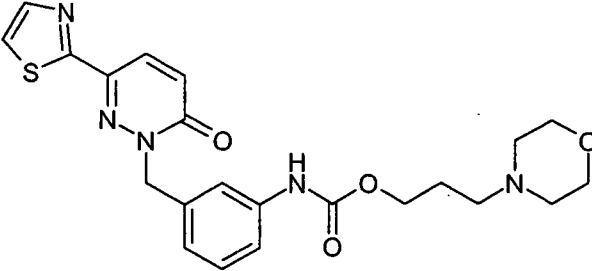
5		
10	<sup>1</sup> H-NMR (d <sub>6</sub> -DMSO): δ [ppm] 2.04 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 3.12 (m, 2H), 4.14 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.66 (m, 2H) 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 9.73 (s, 1H), 10.42 (bs, 1H)	
15	"A57"      [3-(6-Oxo-3-thiazol-2-yl-6H-pyridazin-1-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid	414
20		
25	"A58"      (3-{1-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-yl]-ethyl}-phenyl)-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid	457
30		
35	"A59"      {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid	443
35	"A60"      {3-[3-(3,4,5-Trifluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-	461

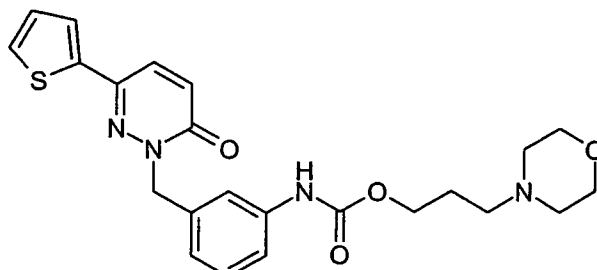
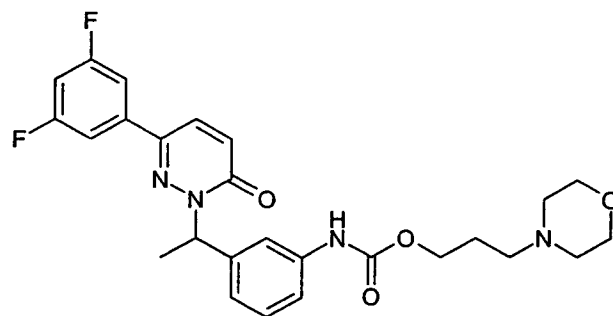
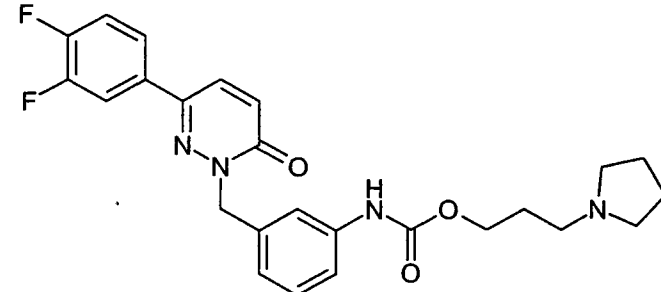
	dimethylamino-propylester, Hydrochlorid	
5	"A61" {3-[3-(3-Cyan-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid	432
	"A62" {3-[3-(2,3-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid	443
10	"A63" {3-[3-(2,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid	443
	"A64" {3-[3-(3,5-Dichlor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid	475
15	"A65" [3-(6-Oxo-3-pyridin-3-yl-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Formiat	408
20		
25	"A66" {3-[3-(4-Cyan-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid	432
30		

Beispiel 10

35 Analog Beispiel 5 erhält man die nachstehenden Verbindungen

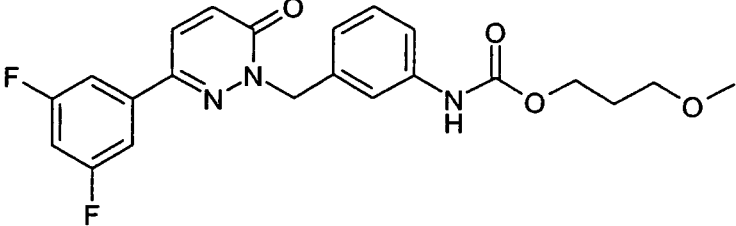
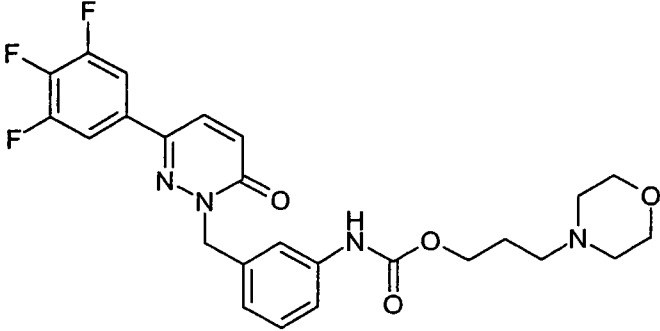
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35

Nr.	Name / Struktur	ESI
"A67"	{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid 	485
	<sup>1</sup> H-NMR (d <sub>6</sub> -DMSO): δ [ppm] 2.08 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.14 (t, J = 6.3 Hz, 2H) 5.29 (s, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.67 (m, 2H) 8.16 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 9.72 (s, 1H), 10.7 (bs, 1H)	
"A68"	{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid	485
"A69"	{3-[3-(4-Fluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid	467
"A70"	[3-(6-Oxo-3-thiazol-2-yl-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid 	456
"A71"	[3-(6-Oxo-3-thiophen-2-yl-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester,	455

5	<p style="text-align: center;">Hydrochlorid</p> 	
10	<p>"A72"</p> <p style="text-align: center;">(3-{1-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-yl]-ethyl}-phenyl)-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid</p> 	499
15		
20	<p>"A73"</p> <p style="text-align: center;">{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-pyrrolidin-1-yl-propylester, Hydrochlorid</p> 	469
25		
30	<p>"A73a"</p> <p style="text-align: center;">{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester, Hydrochlorid</p>	455
35	<p>"A74"</p> <p style="text-align: center;">{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-pyrrolidin-1-yl-propylester, Hydrochlorid</p>	469



5

"A75"	<p>{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-methoxy-propylester</p> 	430
"A76"	<p>{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-methoxy-propylester</p>	430
"A77"	<p>{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-morpholin-4-yl-ethylester, Hydrochlorid</p>	471
"A78"	<p>{3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid</p> 	503
"A79"	<p>{3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-pyrrolidin-1-yl-propylester, Hydrochlorid</p>	487

10

15

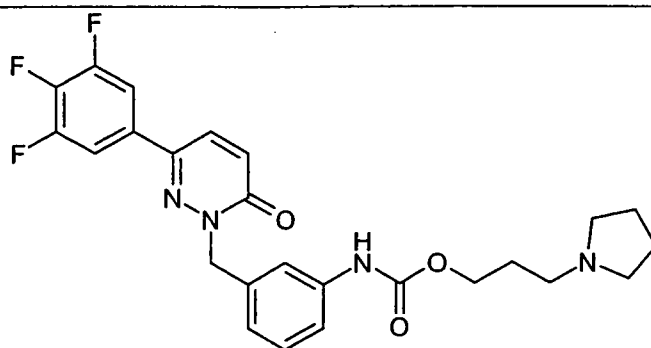
20

25

30

35

5



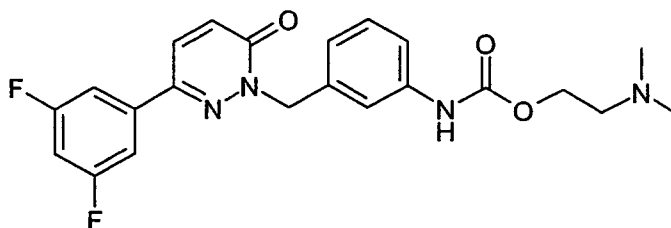
10

"A80"

{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethylester,  
Hydrochlorid

429

15



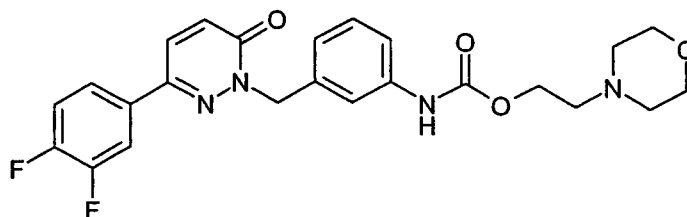
20

"A81"

{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-morpholin-4-yl-ethylester,  
Formiat

471

25



30

"A82"

{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethylester,  
Hydrochlorid

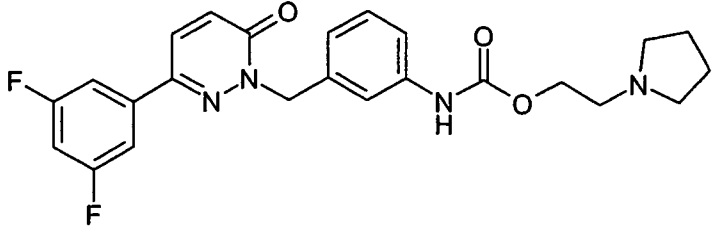
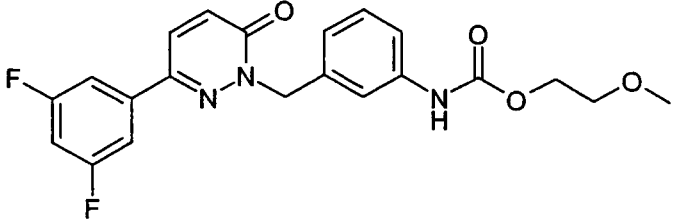
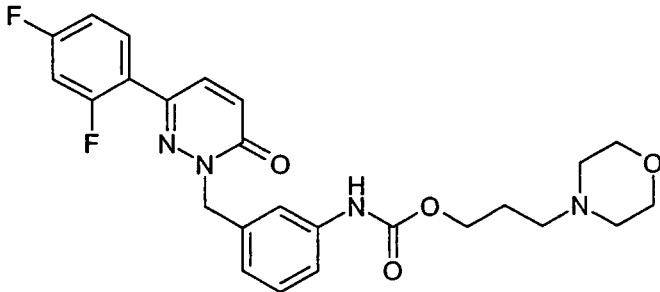
429

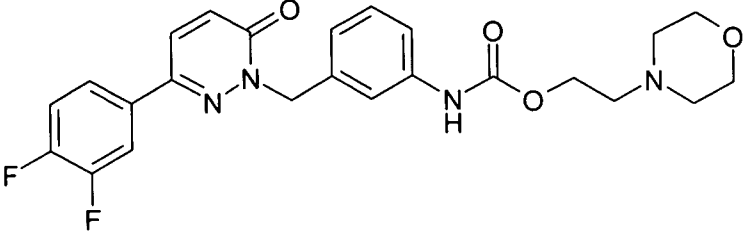
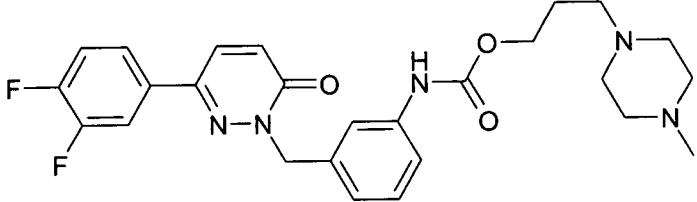
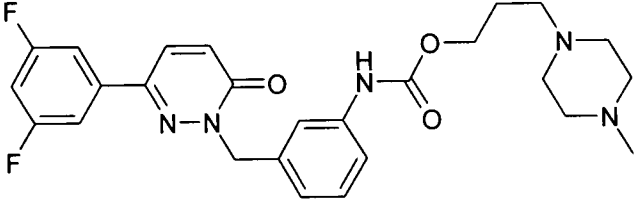
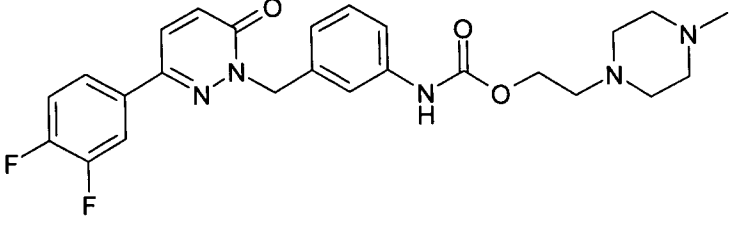
35

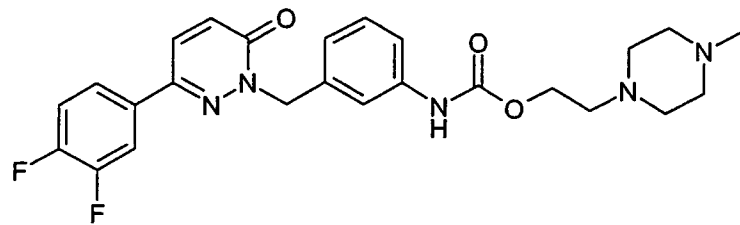
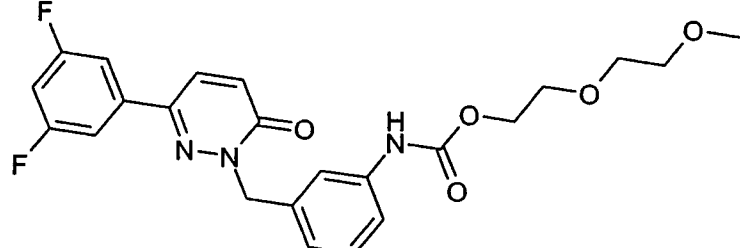
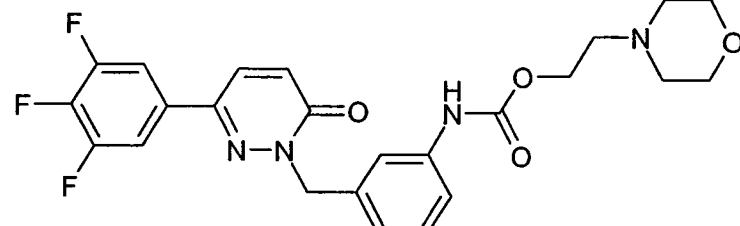
"A83"

{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-

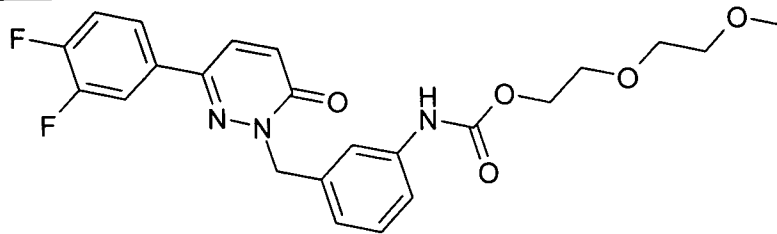
455

5	<p>phenyl)-carbaminsäure-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester, Hydrochlorid</p> 	
10	<p>"A84" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl)-carbaminsäure-2-methoxy-ethylester</p> 	416
15	<p>"A85" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl)-carbaminsäure-2-methoxy-ethylester</p>	416
20	<p>"A86" {3-[3-(2,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl)-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid</p> 	485
30	<p>"A87" {3-[3-(2,3-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl)-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid</p>	485
35	<p>"A88" {3-[3-(3-Cyan-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl)-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid</p>	474

5			
10	"A90"	<p>{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylester, Dihydrochlorid</p> 	498
15	"A91"	<p>{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylester, Dihydrochlorid, Hydrochlorid</p> 	498
20		<p><sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] 2.11 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.14-3.81 (m, 10H), 4.15 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.66 (m, 2H) 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 9.75 (s, 1H), 12.0 (bs, 2H)</p>	
30	"A92"	<p>{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethylester, Dihydrochlorid</p> 	484
35			

5	<sup>1</sup> H-NMR (d <sub>6</sub> -DMSO): δ [ppm] 2.11 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.14-3.81 (m, 10H), 4.15 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.66 (m, 2H) 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 9.75 (s, 1H), 12.0 (bs, 2H)		
10	"A92"	{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethylester, Dihydrochlorid 	484
15	"A93"	{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethylester, Dihydrochlorid	484
20	"A94"	{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylester 	460
25	"A95"	{3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-morpholin-4-yl-ethylester, Hydrochlorid 	489
35	"A96"	{3-[3-(3,5-Dichlor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-	517

5

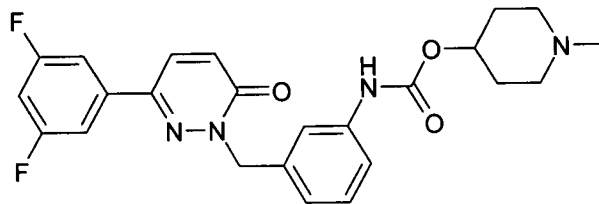


"A98"

{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-1-methyl-piperidin-4-yl-ester, Hydrochlorid

455

10



15

"A99"

{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-1-methyl-piperidin-4-yl-ester, Hydrochlorid

455

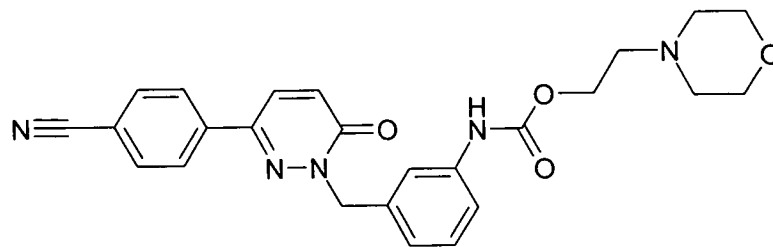
20

"A100"

{3-[3-(4-Cyan-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-morpholin-4-yl-ethylester, Hydrochlorid

460

25



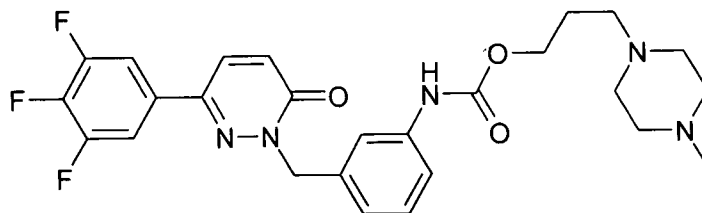
30

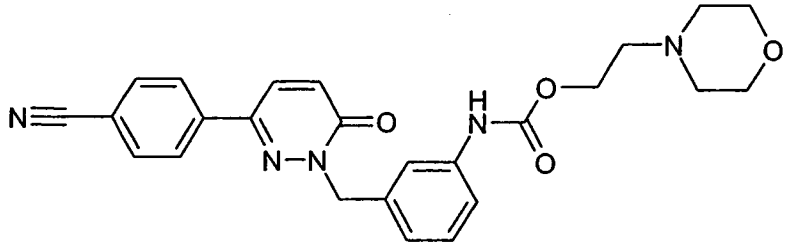
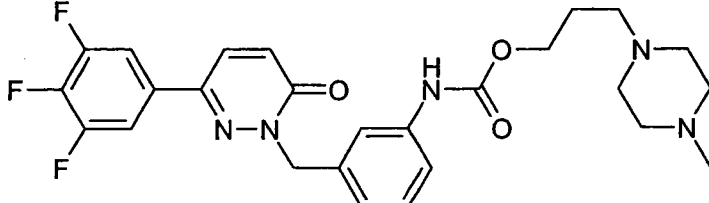
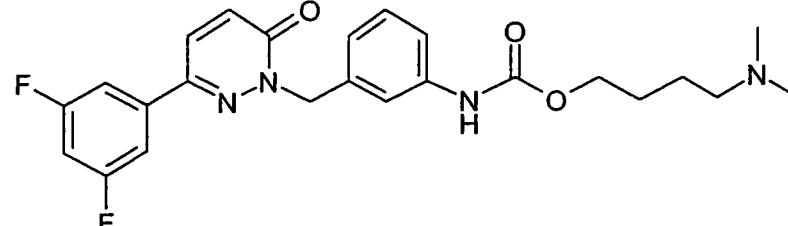
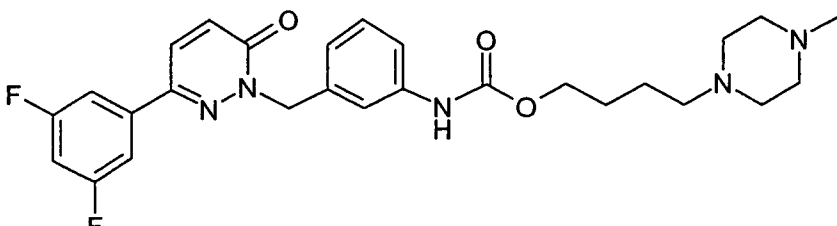
"A101"

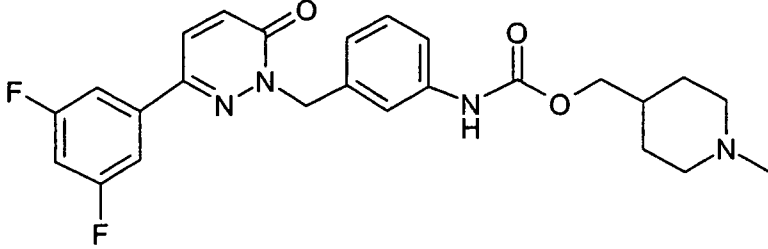
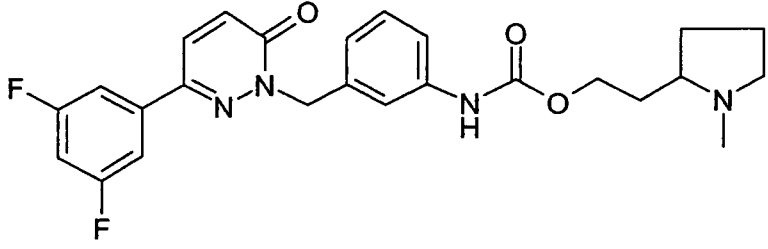
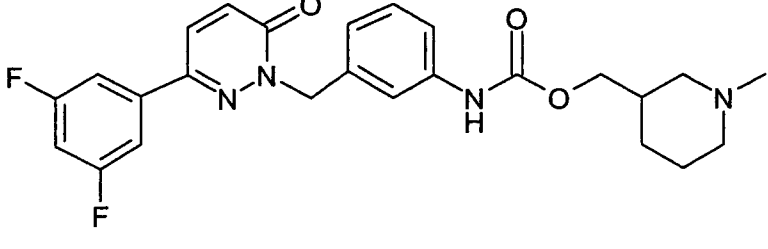
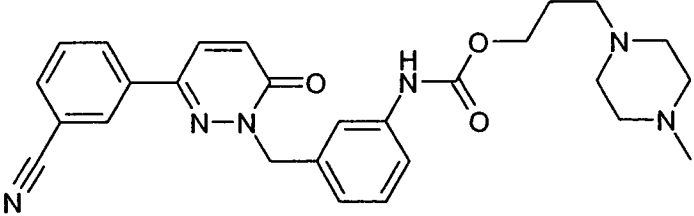
{3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylester, Dihydrochlorid, Hydrochlorid

516

35



5		
10	<p>"A101" {3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylester, Dihydrochlorid</p> 	516
15	<p>"A102" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-4-dimethylamino-butylester</p> 	457
25	<p>"A103" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-butyl ester, Dihydrochlorid</p> 	512
35	<p>"A104" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-1-methyl-piperidin-4-ylmethylester, Hydrochlorid</p>	469

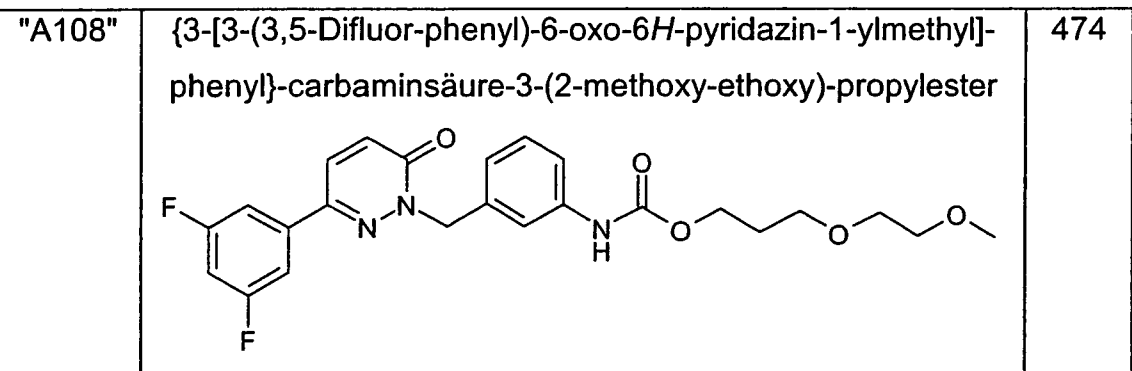
5			
10	"A105"	<p>{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylester, Hydrochlorid</p> 	469
15	"A106"	<p>{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-1-methyl-piperidin-3-ylmethylester, Hydrochlorid</p> 	469
20	"A107"	<p>{3-[3-(3-Cyan-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylester, Dihydrochlorid</p> 	487
30			
35			



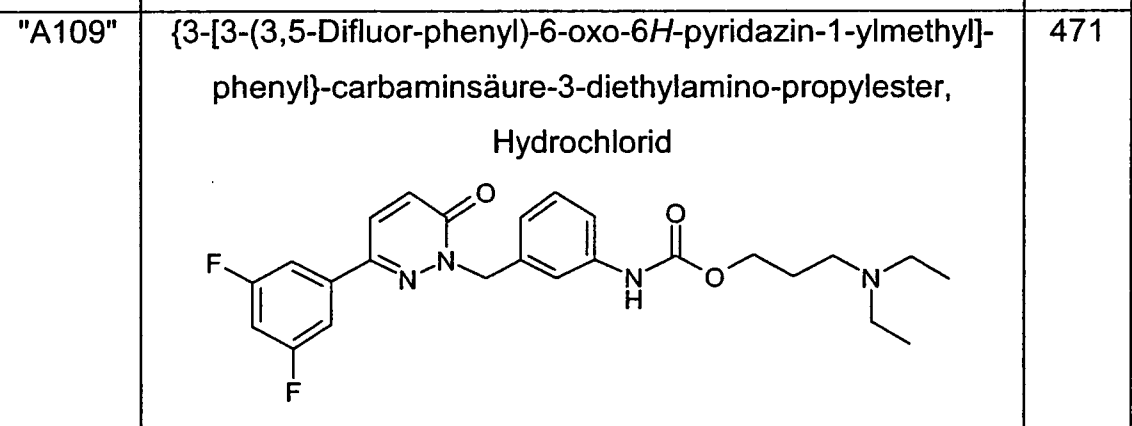
5

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] 2.08 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.08-3.89 (m, 10H), 4.15 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.72 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H) 9.72 (s, 1H), 11.7 (bs, 2H)

10

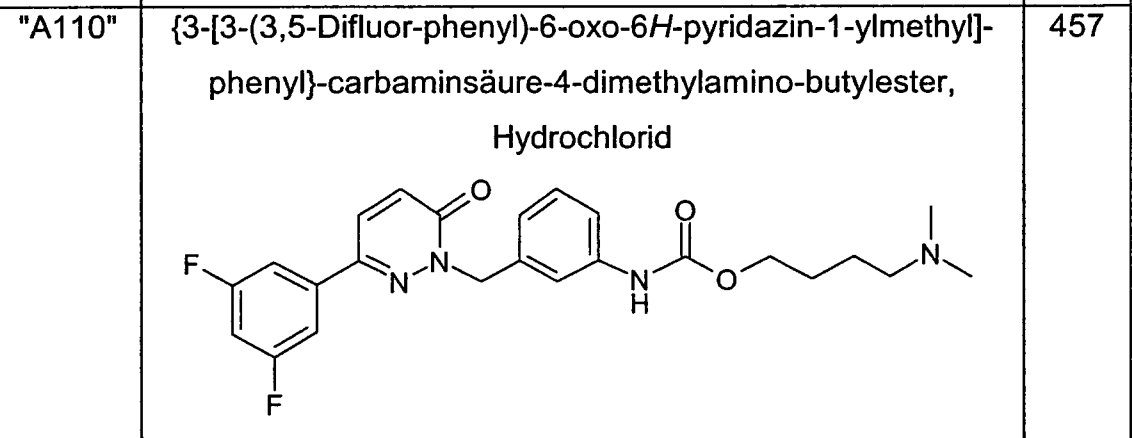


15

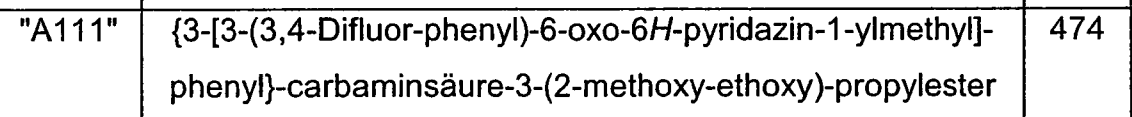


20

25



30



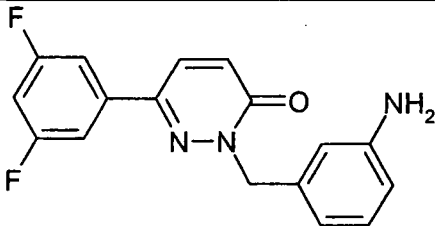
35

5		
10	"A112" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-4-dimethylamino-butylester, Hydrochlorid	457
15		
20	"A113" {3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethylester, Dihydrochlorid	502
25		

Beispiel 11

30 Durch Alkylierung und Hydrierung erhält man analog Beispiel 4 die nachstehenden Verbindungen

Nr.	Name / Struktur	ESI
35 "A114"	2-(3-Amino-benzyl)-6-(3,5-difluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on	314

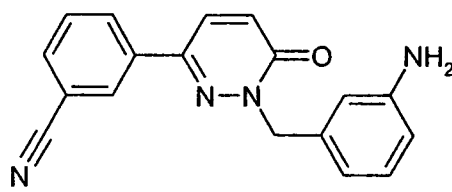
5		
	"A115" 2-(3-Amino-benzyl)-6-(3,4-difluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on	314
10	"A116" 2-(3-Amino-benzyl)-6-(3,4,5-trifluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on	332
	"A117" 2-(3-Amino-benzyl)-6-(4-fluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on	296

15

Beispiel 12

Durch Alkylierung und nachfolgender Reduktion mit SnCl<sub>2</sub> erhält man analog Beispiel 3 die Verbindung

20

Nr.	Name / Struktur	ESI
25	"A118" 3-[1-(3-Amino-benzyl)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonnitril 	303
30		

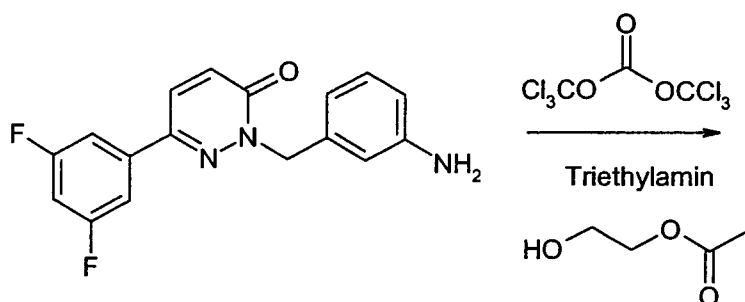
35

Beispiel 13

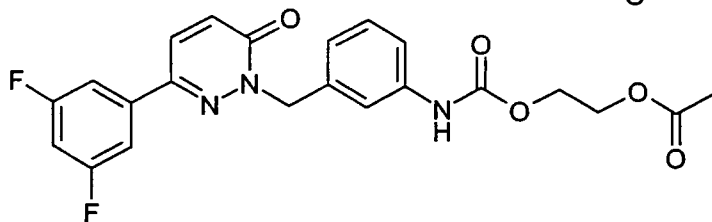
Die Herstellung von {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-hydroxy-ethylester ("A119"), ESI 402, erfolgt analog nachstehendem Schema

5

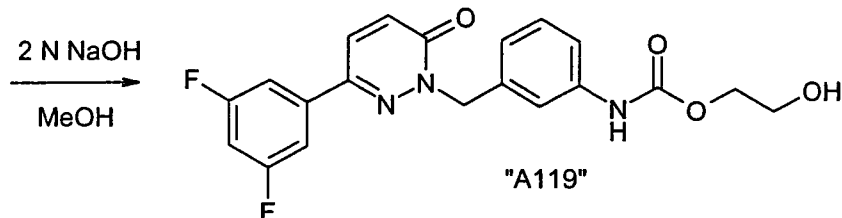
10



15



20



25

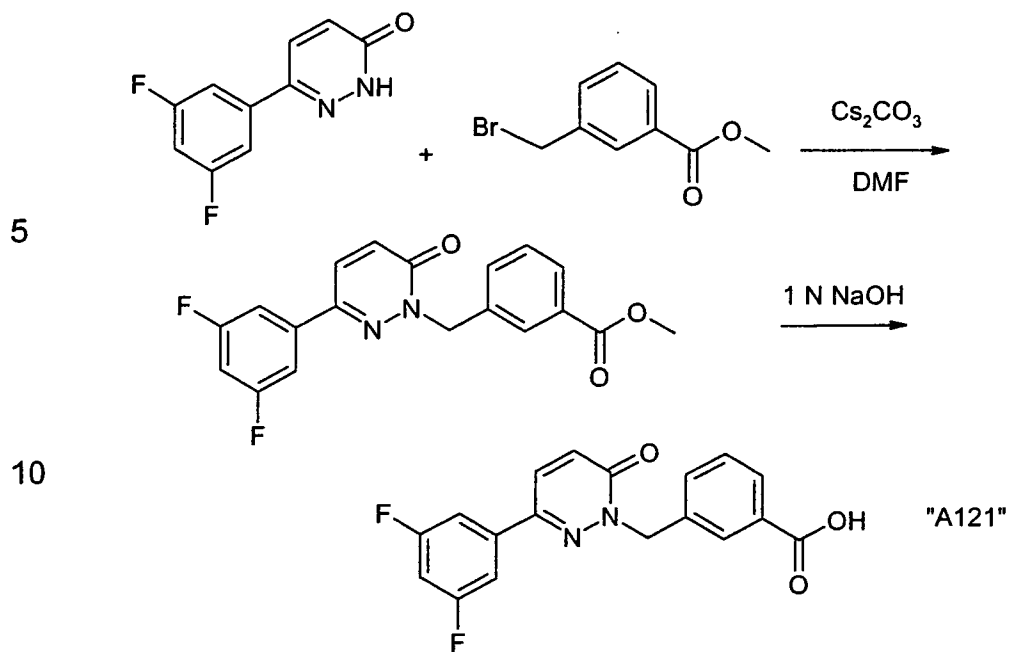
Analog erhält man {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-hydroxy-ethylester ("A120"), ESI 402.

Beispiel 14

30

Die Herstellung von 3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-benzoesäure ("A121"), ESI 343, erfolgt analog nachstehendem Schema

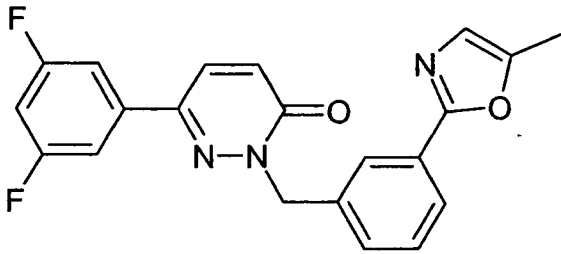
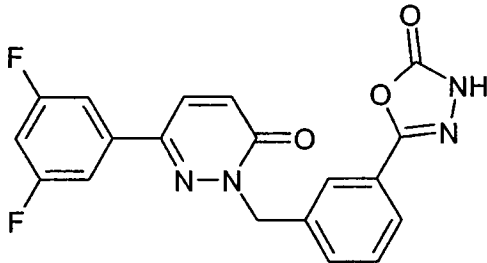
35



15

Analog erhält man die Verbindungen

20

Nr.	Name / Struktur	ESI
"A122"	<p>6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-[3-(5-methyl-oxazol-2-yl)-benzyl]- 2H-pyridazin-3-on</p> 	
"A123"	<p>6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-[3-(5-oxo-4,5-dihydro- [1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on</p> 	

25

30

35

Beispiel 15

5

Die Herstellung der Verbindungen

2-Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl-6-(3-fluor-phenyl)-2*H*-pyridazin-3-on  
("A124"),

10

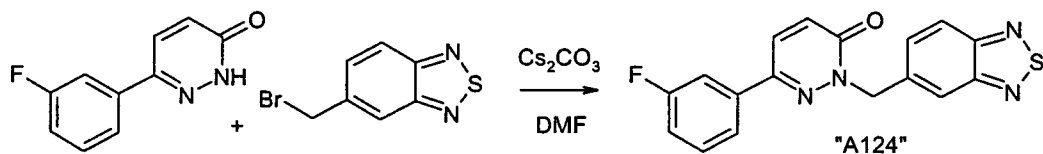
2-(2-Amino-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-6-(3-fluor-phenyl)-2*H*-pyridazin-3-on  
("A125"),2-(1*H*-Benzimidazol-5-ylmethyl)-6-(3-fluor-phenyl)-2*H*-pyridazin-3-on  
("A126") und

15

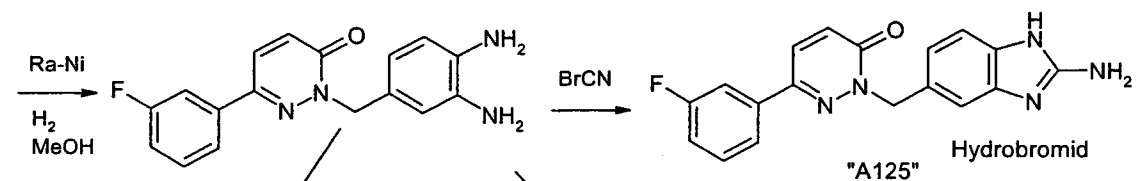
5-[3-(3-Fluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-1,3-dihydro-  
benzimidazol-2-on ("A127")

erfolgt analog nachstehendem Schema

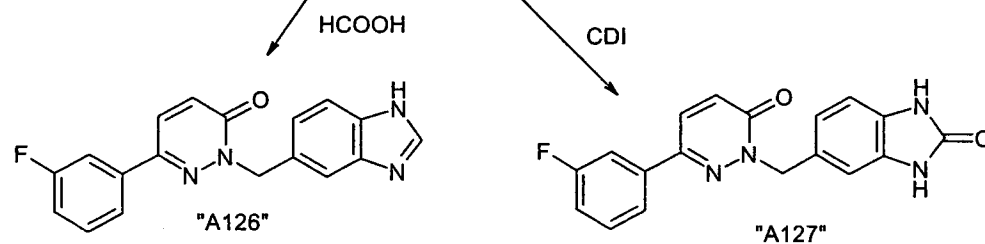
20



25



30



35

15.1 Eine Lösung von 872 mg (4.58 mmol) 6-(3-Fluorphenyl)-2*H*-  
pyridazin-3-on und 1.05 g (4.58 mmol) 5-(Brommethyl)-2,1,3-benzo-  
thiadiazol in 9 ml DMF wird mit 1.64 g (5.04 mmol) Caesiumcarbonat

versetzt und die entstandene Suspension 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 2-Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl-6-(3-fluorphenyl)-2*H*-pyridazin-3-on ("A124") als farblose Kristalle; ESI 339.

5

15.2 Eine Lösung von 1.30 g (3.84 mmol) 2-Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl-6-(3-fluorphenyl)-2*H*-pyridazin-3-on in 100 ml Methanol wird mit 2.0 g Raney-Nickel versetzt und unter 2 bar Wasserstoffatmosphäre 17 Stunden bei 45° C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft: 2-(3,4-Diaminobenzyl)-6-(3-fluor-phenyl)-2*H*-pyridazin-3-on als brauner Feststoff; ESI 311.

10

15

15.3 Eine Lösung von 155 mg (0.50 mmol) 2-(3,4-Diaminobenzyl)-6-(3-fluor-phenyl)-2*H*-pyridazin-3-on in 1 ml Ameisensäure wird 1 h auf 80° C erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit Dichlormethan verdünnt und dreimal mit 2 N NaOH gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 2-(1*H*-Benzimidazol-5-ylmethyl)-6-(3-fluorphenyl)-2*H*-pyridazin-3-on ("A126") als farbloser Schaum; ESI 321.

20

25

15.4 Eine Lösung von 155 mg (0.50 mmol) 2-(3,4-Diaminobenzyl)-6-(3-fluor-phenyl)-2*H*-pyridazin-3-on in 1 ml Methanol wird mit 63.6 mg (0.60 mmol) Bromcyan versetzt und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft. Der feste Rückstand wird mit tert.-Butylmethylether digeriert, filtriert und der Rückstand im Vakuum getrocknet: 2-(2-Amino-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-6-(3-fluorphenyl)-2*H*-pyridazin-3-on Hydrobromid ("A125") als ockergelber Feststoff; ESI 336.

30

35

15.5 Eine Lösung von 155 mg (0.50 mmol) 2-(3,4-Diaminobenzyl)-6-(3-fluor-phenyl)-2*H*-pyridazin-3-on in 1ml THF wird mit 89.2 mg (0.505 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet: 5-[3-(3-Fluorphenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on ("A127") als hellbrauner Feststoff; ESI 337;

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] 5.25 (s, 2H), 6.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.08 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.30 (dt, J<sub>1</sub> = 9 Hz, J<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 8.08 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.57 (s, 1H) ppm.

Analog der Herstellung der Verbindungen "A125" und "A126" erhält man nachstehende Verbindungen

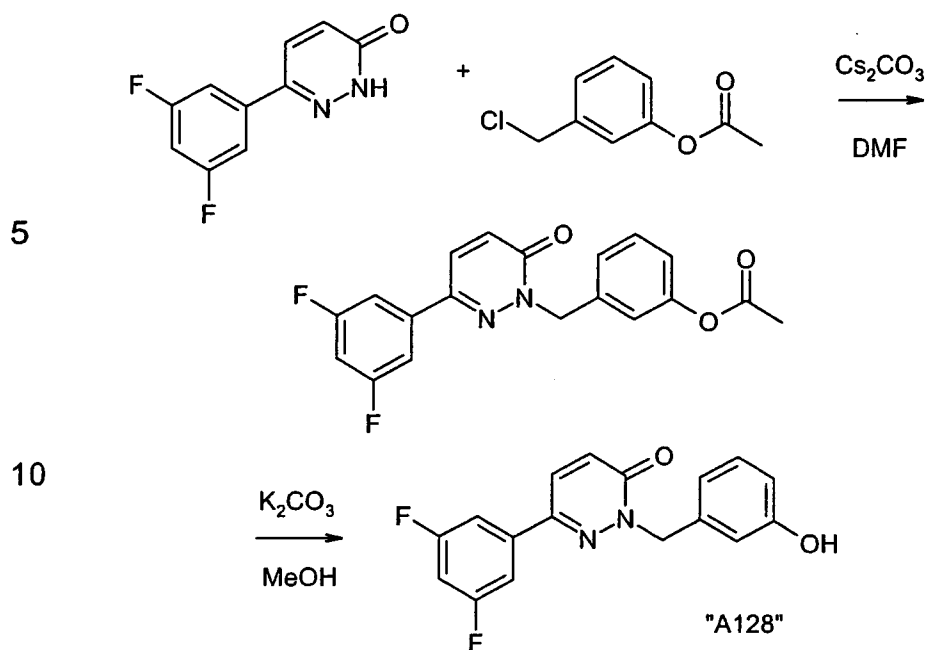
2-(2-Amino-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2*H*-pyridazin-3-on Hydrobromid ("A125a"), ESI 354 und

2-(1*H*-Benzimidazol-5-ylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2*H*-pyridazin-3-on ("A126a"), ESI 339.

#### Beispiel 16

Die Herstellung von 6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-(3-hydroxy-benzyl)-2*H*-pyridazin-3-on ("A128") erfolgt analog nachstehendem Schema:





16.1 Eine Lösung von 1.04 g (5.00 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2H-pyridazin-3-on und 923 mg (5.00 mmol) 3-Acetoxybenzylchlorid in 10 ml DMF wird mit 1.63 g (5.00 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und die entstandene Suspension 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: Essigsäure-3-[3-(3,5-difluorphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenylester als leicht gelbliche Kristalle; ESI 357.

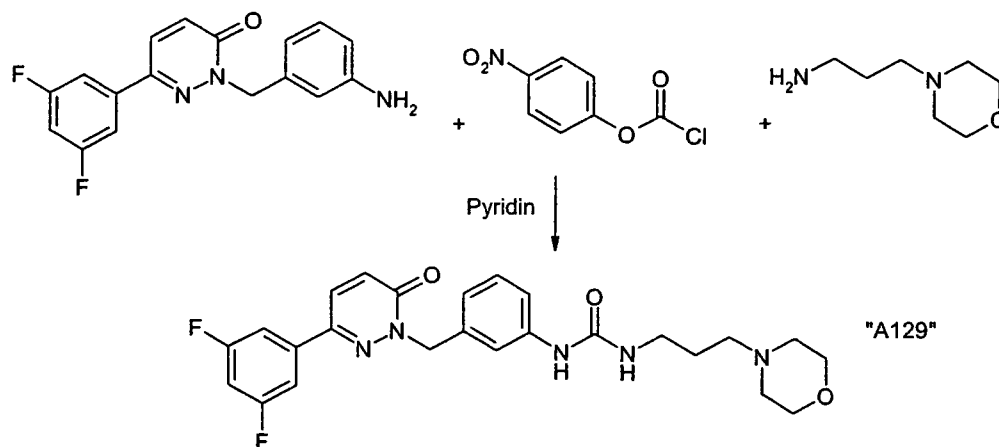
16.2 Eine Lösung von 1.68 g (4.73 mmol) Essigsäure-3-[3-(3,5-difluorphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenylester in 10 ml Methanol wird mit 688 mg (4.98 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Dichlormethan und gesättigter wässriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wird mit tert.-Butylmethylether digeriert und im Vakuum getrocknet: 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-(3-hydroxybenzyl)-2H-pyridazin-3-on als farblose Kristalle; ESI 315.

Beispiel 17

5

Die Herstellung von 1-{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(3-morpholin-4-yl-propyl)-harnstoff ("A129") erfolgt analog nachstehendem Schema

10



15

20

25

30

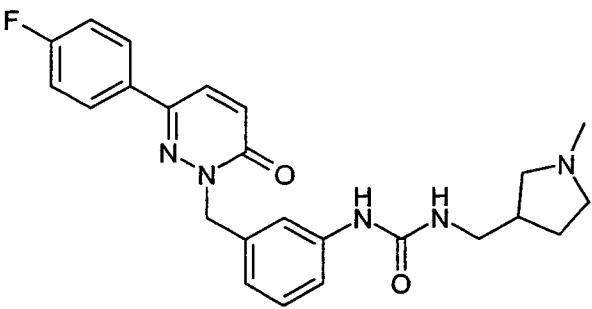
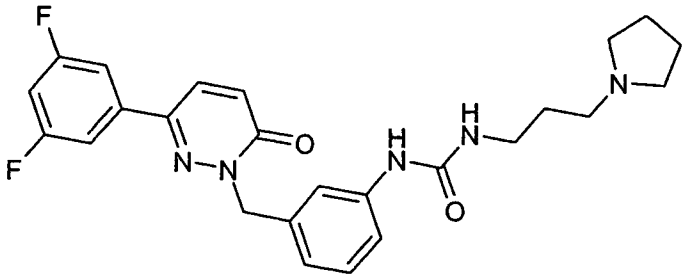
35

Eine Suspension von 156 mg (0.50 mmol) 2-(3-Aminobenzyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2*H*-pyridazin-3-on in 3 ml Dichlormethan wird mit 111 mg (0.55 mmol) 4-Nitrophenylchlorformiat und 44  $\mu$ l (0.55 mmol) Pyridin versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 80.1  $\mu$ l (0.55 mmol) 3-Morpholinopropylamin zugegeben und das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Dichlormethan und 2 N NaOH verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der feste Rückstand wird in tert.-Butylmethylether aufgekocht und nach Abkühlen auf Raumtemperatur abgesaugt. Der Rückstand wird getrocknet, in 5 ml einer 0.1 N Lösung von Chlorwasserstoff in 2-Propanol gelöst und die Lösung in 50 ml tert.-Butylmethylether eingetroppt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit tert.-Butylmethylether gewaschen und getrocknet: 1-{3-[3-(3,5-Difluorphenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(3-

morpholin-4-yl-propyl)-harnstoff Hydrochlorid ("A129") als farbloser Feststoff; ESI 484.

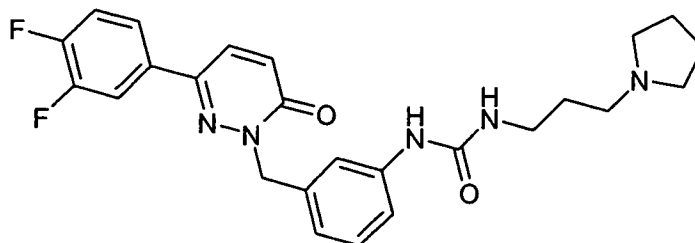
Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

5

Nr.	Name / Struktur	ESI
"A130"	<p>1-{3-[3-(4-Fluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(1-methyl-pyrrolidin-3-ylmethyl)-harnstoff, Hydrochlorid</p> 	436
"A131"	<p>1-{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-harnstoff, Hydrochlorid</p> 	468
"A132"	<p>1-{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-harnstoff, Formiat</p>	468

35

5

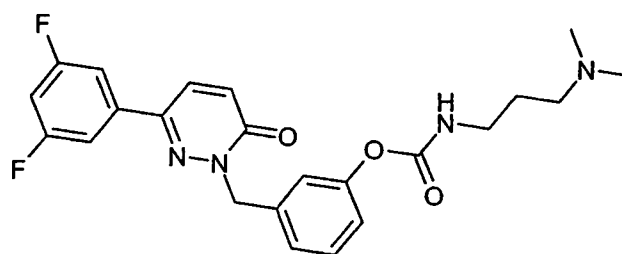


"A133"

(3-Dimethylamino-propyl)-carbaminsäure-3-[3-(3,5-difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl ester, Hydrochlorid

443

10



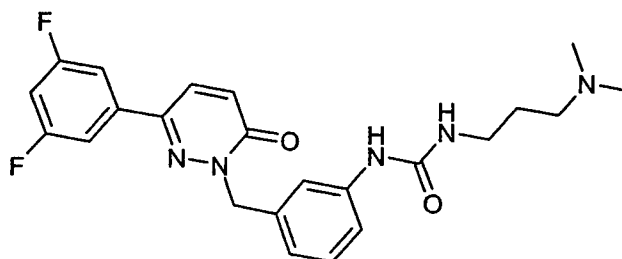
15

"A134"

1-{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(3-dimethylamino-propyl)-harnstoff, Hydrochlorid

442

20



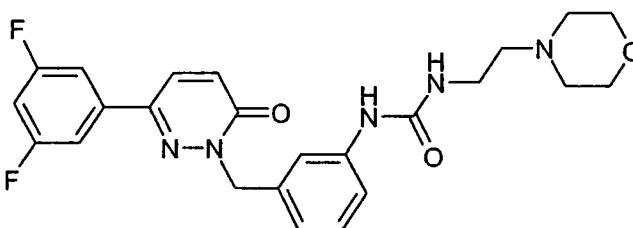
25

"A135"

1-{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-harnstoff, Hydrochlorid

470

30

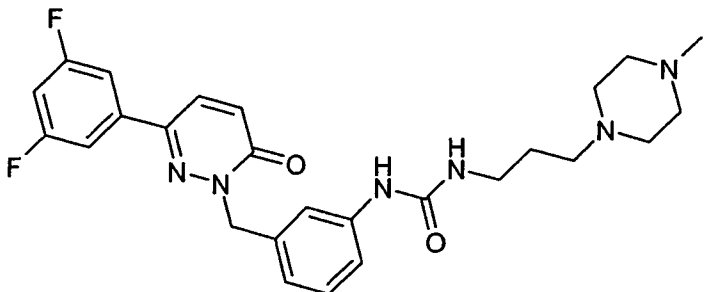
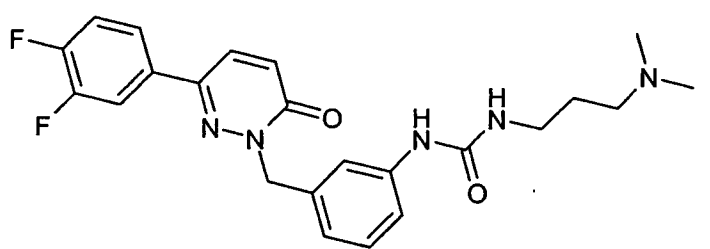
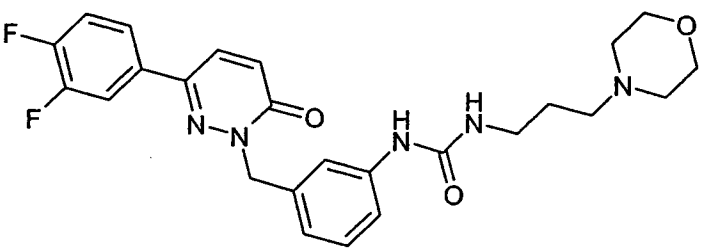
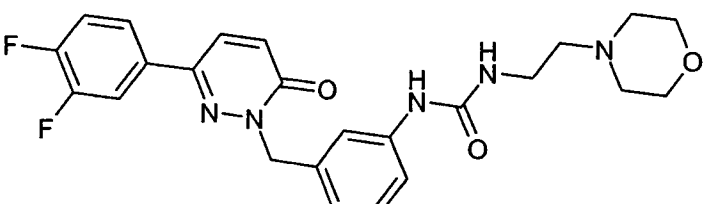


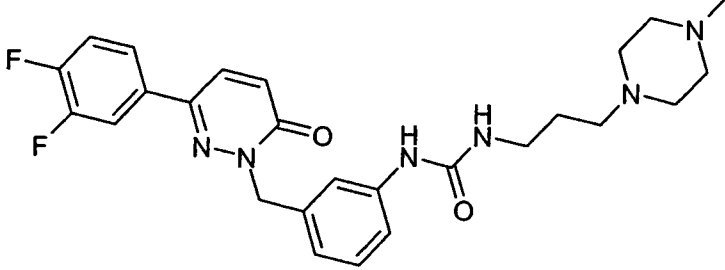
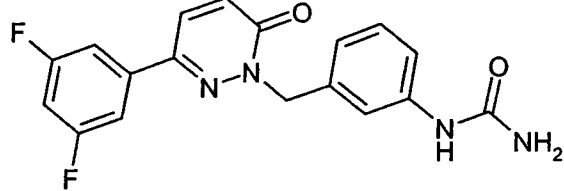
35

"A136"

1-{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-harnstoff, Hydrochlorid

497

5	<p style="text-align: center;">harnstoff, Hydrochlorid</p> 	
10  15	<p>"A137"      1-{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(3-dimethylamino-propyl)-harnstoff, Hydrochlorid</p> 	442
20  25	<p>"A138"      1-{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(3-morpholin-4-yl-propyl)-harnstoff, Hydrochlorid</p> 	484
30  35	<p>"A139"      1-{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-harnstoff, Hydrochlorid</p> 	470
	<p>"A140"      1-{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-</p>	497

5	<p>ylmethyl]-phenyl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]- harnstoff, Dihydrochlorid</p> 	
10  15	<p>"A141" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-harnstoff</p> 	357

Beispiel 18

20

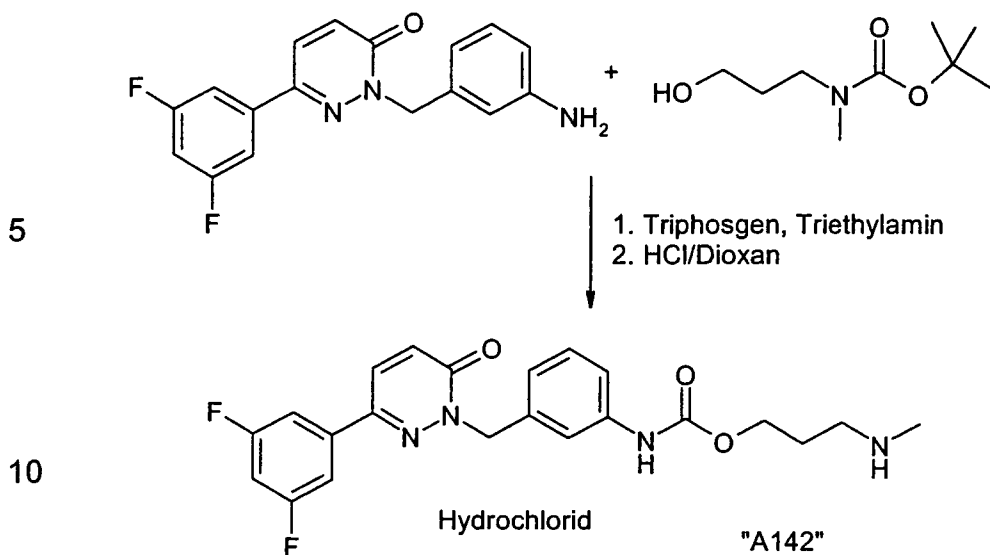
Die Herstellung von {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-methylamino-propylester ("A142") erfolgt analog nachstehendem Schema

25

30

35

- 110 -



15 Eine Suspension von 316 mg (1.00 mmol) 2-(3-Aminobenzyl)-6-(3-chlorphenyl)-2H-pyridazin-3-on in 4 ml Dichlormethan wird mit 119 mg (0.40 mmol) Bis(trichlormethyl)-carbonat versetzt. Dann wird unter Eiskühlung 416  $\mu$ l (3.00 mmol) Triethylamin zugetropft und das Reaktionsgemisch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird

20 208 mg (1.10 mmol) 3-Hydroxypropyl)-methyl-carbaminsäure-tert.-butylester zugegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Natriumsulfat filtriert und das Filtrat an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol als Laufmittel

25 vereinigt, eingedampft und der Rückstand in 2 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Die entstandene Suspension wird mit tert.-Butylmethylether verdünnt, abgesaugt und der Rückstand im Vakuum getrocknet: {3-[3-(3,5-Difluorphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-

30 carbaminsäure-3-methylamino-propylester Hydrochlorid ("A142") als farblose Kristalle; ESI 429.

35 Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

5

10

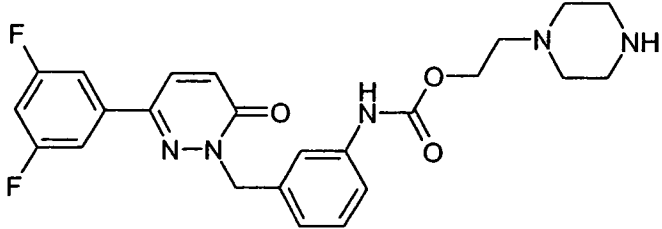
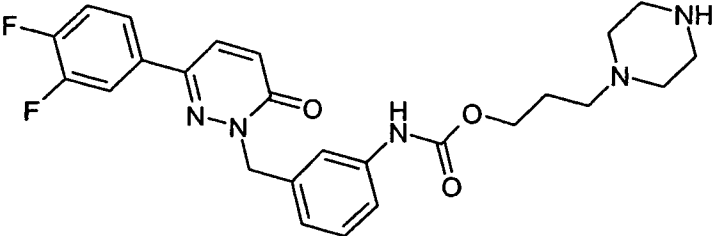
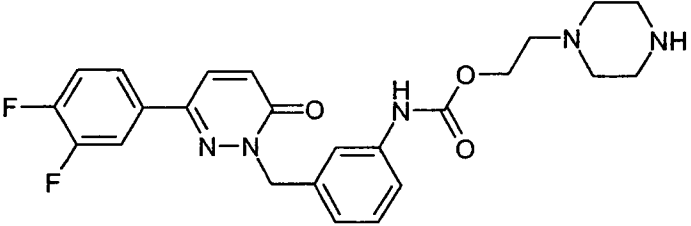
15

20

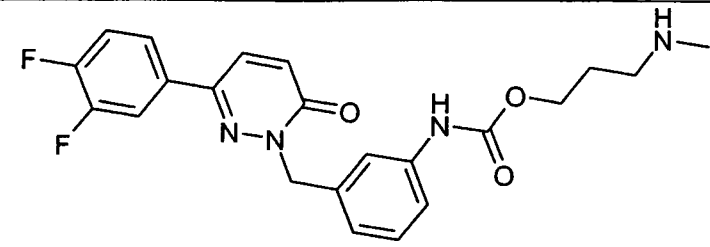
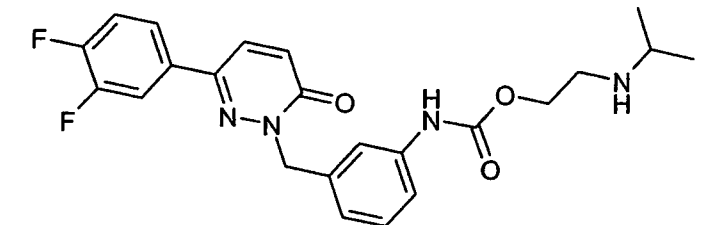
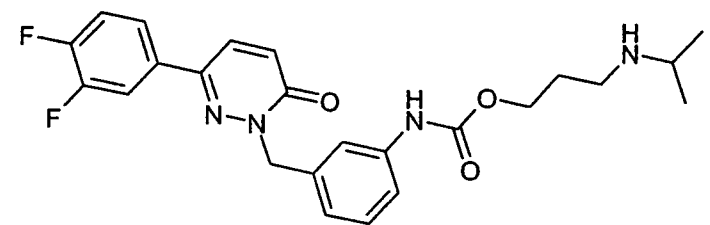
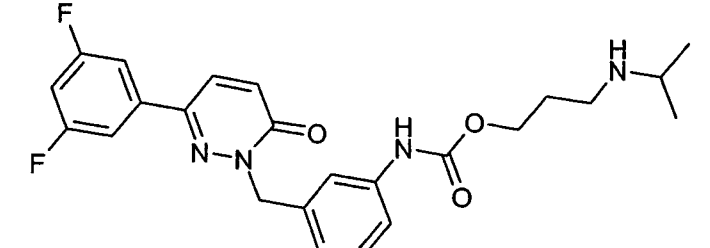
25

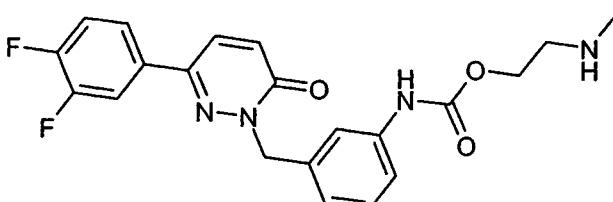
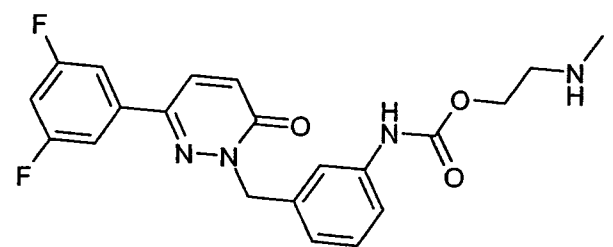
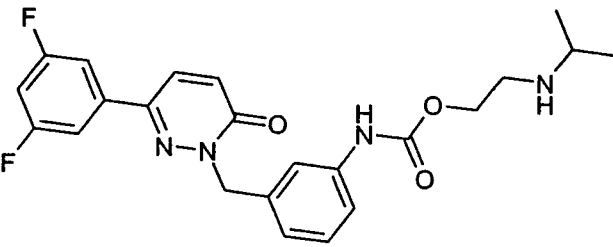
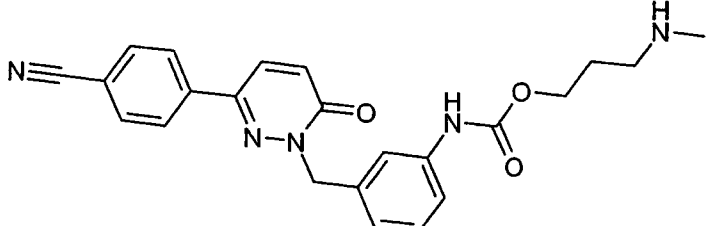
30

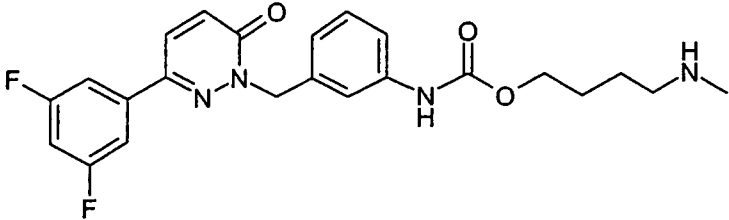
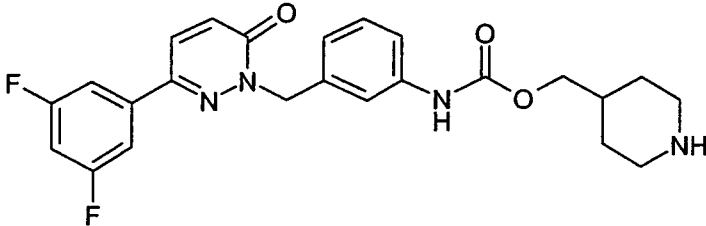
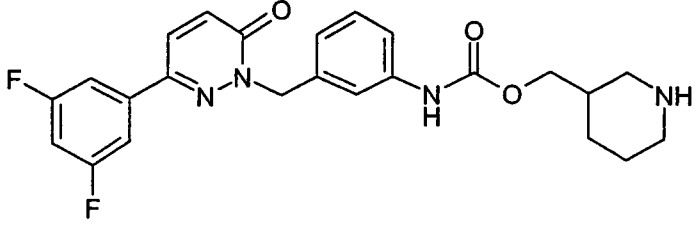
35

Nr.	Name / Struktur	ESI
"A143"	{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-piperazin-1-yl-ethylester, Dihydrochlorid 	470
"A144"	{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-piperazin-1-yl-propylester, Dihydrochlorid 	484
"A145"	{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-piperazin-1-yl-propylester, Dihydrochlorid	484
"A146"	{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-piperazin-1-yl-ethylester, Dihydrochlorid 	470
"A147"	{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-methylamino-propylester, Hydrochlorid	429



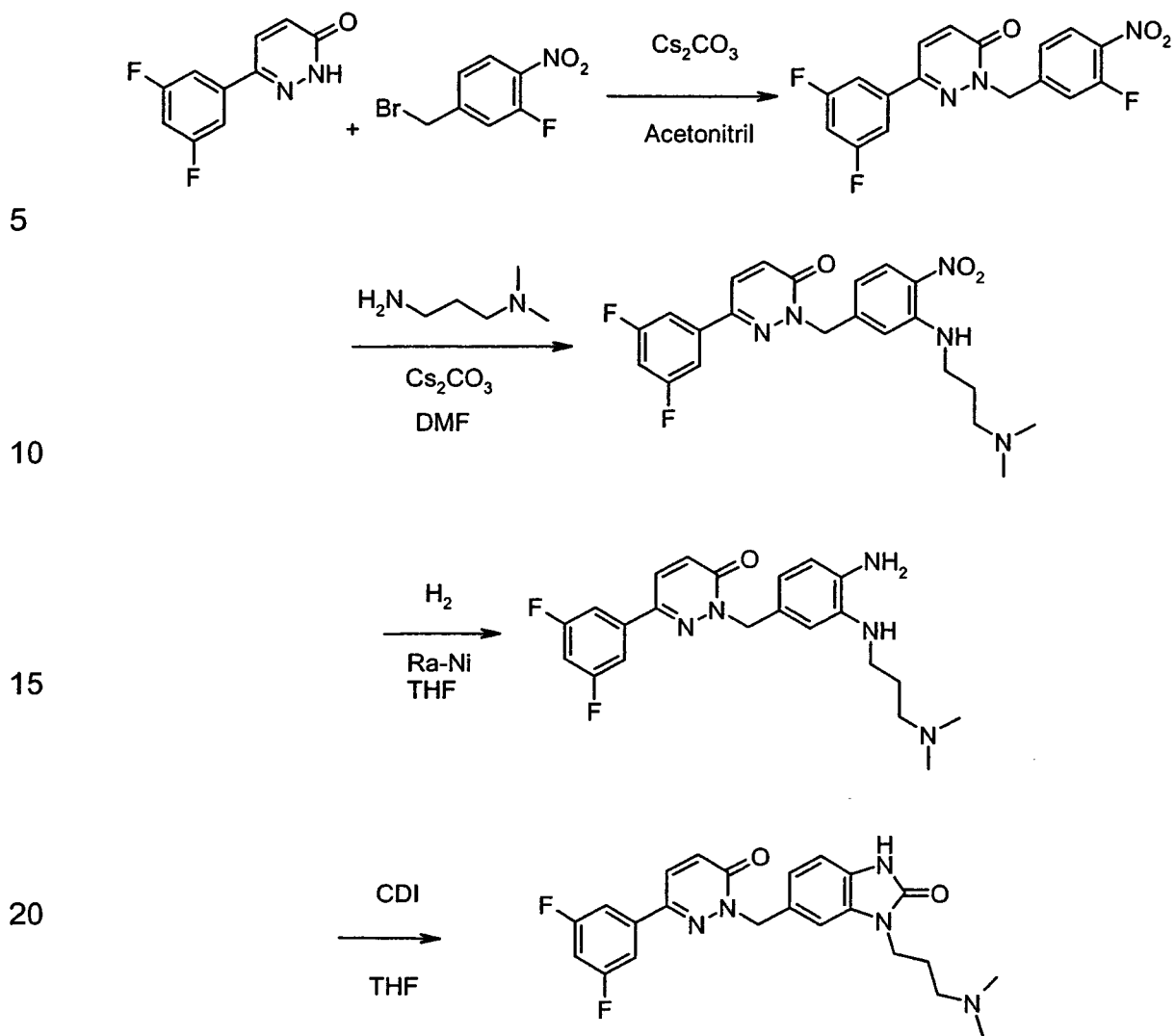
5		
10	<p>"A148" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-isopropylamino-ethylester, Hydrochlorid</p> 	443
15	<p>"A149" {3-[3-(3,4-Difluoro-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-isopropylamino-propylester, Hydrochlorid</p> 	457
25	<p>"A150" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-isopropylamino-propylester, Hydrochlorid</p> 	457
35	<p>"A151" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-methylamino-ethylester,</p>	415

5	<p style="text-align: center;">Hydrochlorid</p> 	
10	<p>"A152" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-methylamino-ethylester, Hydrochlorid</p> 	415
20	<p>"A153" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-isopropylamino-ethylester, Hydrochlorid</p> 	443
30	<p>"A154" {3-[3-(4-Cyan-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-methylamino-propylester, Hydrochlorid</p> 	418
35	<p>"A155" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-4-methylamino-butylester,</p>	443

5	<p style="text-align: center;">Hydrochlorid</p> 	
10 15	<p>"A156"</p> <p>{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-piperidin-4-ylmethylester,</p> <p style="text-align: center;">Hydrochlorid</p> 	455
20 25	<p>"A157"</p> <p>{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-piperidin-3-ylmethylester,</p> <p style="text-align: center;">Hydrochlorid</p> 	455

**Beispiel 19**

Die Herstellung von 6-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-1-(3-dimethylamino-propyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on ("A158") erfolgt analog nachstehendem Schema:



25 19.1 Eine Lösung von 2,08 g (10.0 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2H-pyridazin-3-on und 2.34 g (10.0 mmol) 3-Fluor-4-nitrobenzylbromid in 20 ml Acetonitril wird mit 2.00 g (0.61 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und die entstandene Suspension 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, der entstandene

30 Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-(3-fluor-4-nitrobenzyl)-2H-pyridazin-3-on als farblose Kristalle; ESI 362.

35 19.2 Eine Lösung von 361 mg (1.00 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-(3-fluor-4-nitrobenzyl)-2H-pyridazin-3-on in 2 ml DMF wird mit 326 mg (1.00

mmol) Caesiumcarbonat und 143 mg (1.40 mmol) N,N-Dimethyltri-  
methyldiamin versetzt und die resultierende Suspension 3 Stunden bei  
Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt.  
Es bildet sich ein hochviskoser roter Niederschlag. Dieser wird abgetrennt,  
5 mehrmals mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Dieses  
Material wird mit Petrolether digeriert, wobei Kristallisation einsetzt. Der  
entstandene Feststoff wird abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und im  
Vakuum getrocknet: 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-[3-(3-dimethylamino-propyl-  
amino)-4-nitro-benzyl]-2H-pyridazin-3-on als gelborange Kristalle; ESI 444.  
10

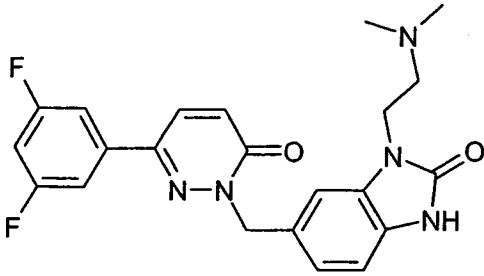
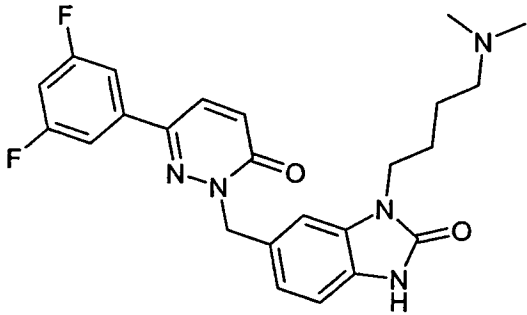
19.3 Eine Lösung von 360 mg (0.81 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-[3-  
(3-dimethylamino-propylamino)-4-nitro-benzyl]-2H-pyridazin-3-on in 10  
15 ml THF wird mit 400 mg Raney-Nickel versetzt und hydriert. Das  
Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft: 2-[4-Amino-  
3-(3-dimethylamino-propylamino)-benzyl]-6-(3,5-difluorphenyl)-2H-  
pyridazin-3-on als gelbes hochviskoses Öl; ESI 414.

20 19.4 Eine Lösung von 330 mg (0.80 mmol) 2-[4-Amino-3-(3-dimethyl-  
amino-propylamino)-benzyl]-6-(3,5-difluorphenyl)-2H-pyridazin-3-on in 2  
ml THF wird mit 142 mg (0.88 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt  
und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch  
25 wird zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische  
Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rück-  
stand wird durch präparative HPLC gereinigt: 6-[3-(3,5-Difluorphenyl)-6-  
oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-1-(3-dimethylamino-propyl)-1,3-dihydro-  
30 benzimidazol-2-on Formiat ("A158") als farbloser Feststoff; ESI 440.

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

35

Nr.	Name / Struktur	ESI
"A159"	6-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-	426

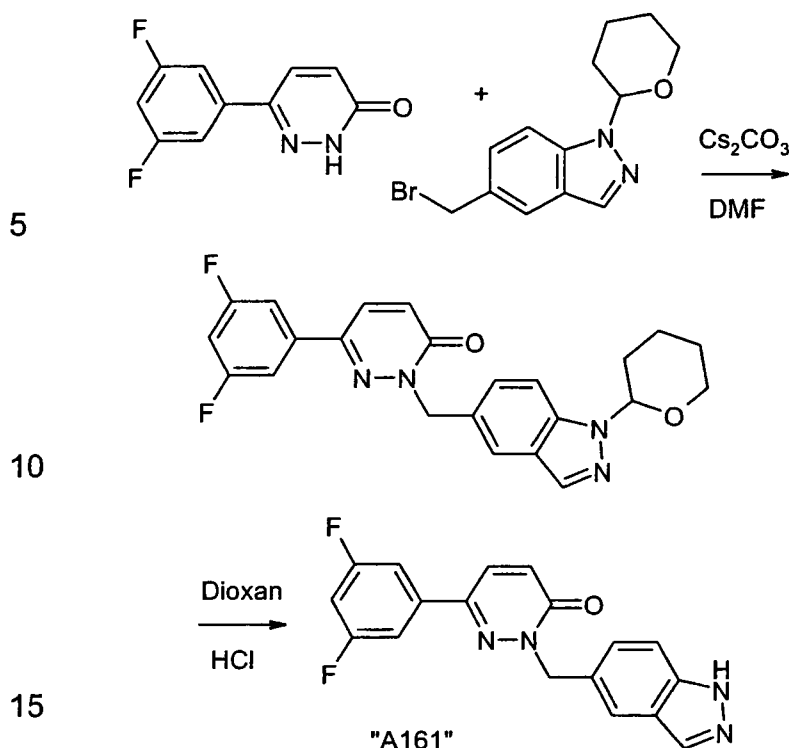
5	<p>1-(2-dimethylamino-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on, Hydrochlorid</p> 	
10	<p>"A160" 6-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 1-(4-dimethylamino-butyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on, Hydrochlorid</p> 	454
20		

Beispiel 20

Die Herstellung von 6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2H-  
pyridazin-3-on ("A161") erfolgt analog nachstehendem Schema:

30

35



20.1 Eine Lösung von 104 mg (0.50 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2H-pyridazin-3-on und 147 mg (0.50 mmol) 5-Brommethyl-1-(tetrahydropyran-2-yl)-indazol (hergestellt nach J.-H. Sun et al., J. Org. Chem. 1997, 62, 5627-5629) in 1 ml DMF wird mit 162 mg (0.50 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und die entstandene Suspension 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan / Methanol als Laufmittel chromatographiert: 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-[1-(tetrahydropyran-2-yl)-1H-indazol-5-ylmethyl]-2H-pyridazin-2-on als farbloser Feststoff; ESI 423.

20

25

30

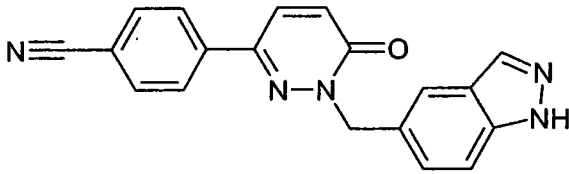
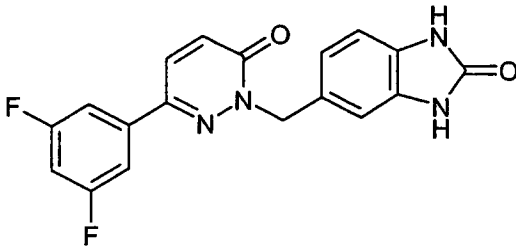
20.2 Eine Lösung von 95 mg 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-[1-(tetrahydropyran-2-yl)-1H-indazol-5-ylmethyl]-2H-pyridazin-2-on in 2 ml Dioxan wird mit 1 ml 25%iger wässriger Salzsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Das Reaktionsgemisch wird eingeeignet, der

35

Niederschlag wird abgesaugt und mit tert.-Butylmethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet: 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2*H*-pyridazin-3-on ("A161") als farbloser Feststoff; ESI 339.

5

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

Nr.	Name / Struktur	ESI
"A162"	4-[1-(1 <i>H</i> -Indazol-5-ylmethyl)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril 	328
"A169"	5-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on 	355

25

### Beispiel 21

Die Herstellung von

30

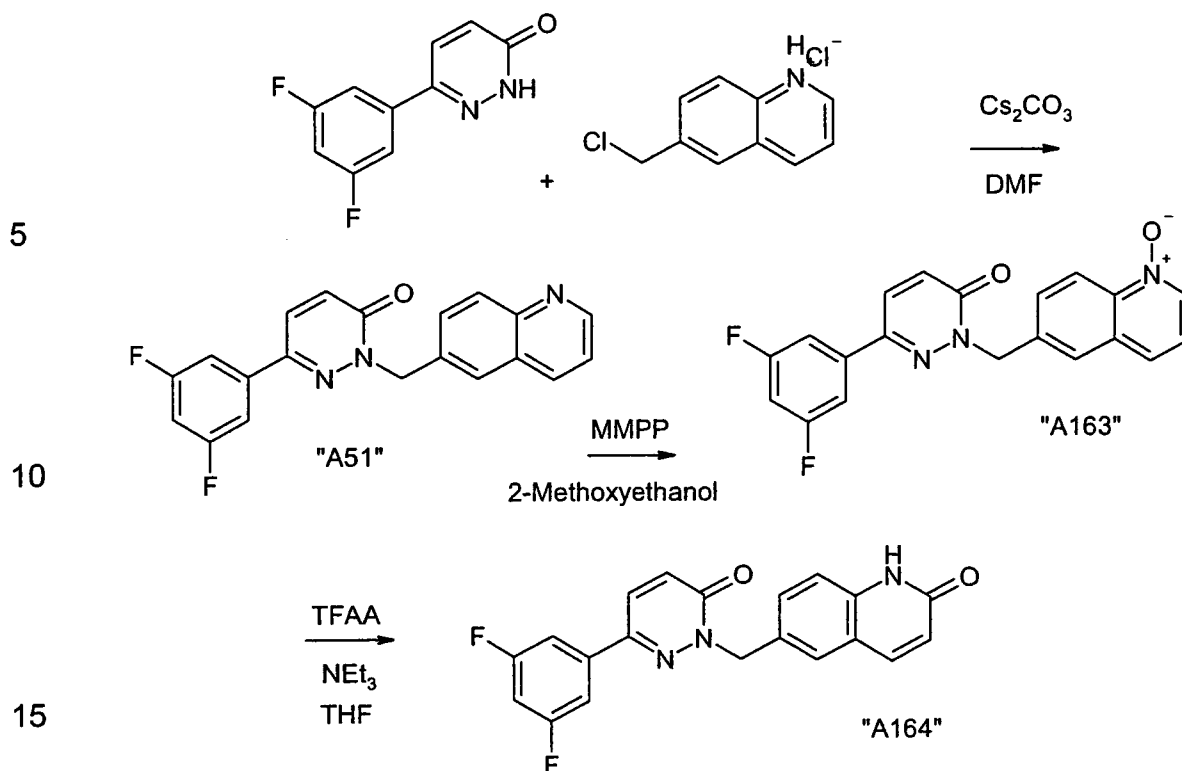
6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-chinolin-6-ylmethyl-2*H*-pyridazin-3-on ("A51"),  
 6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-(1-oxy-chinolin-6-ylmethyl)-2*H*-pyridazin-3-on  
 ("A163") und

6-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-1*H*-chinolin-2-  
 on ("A164")

35

erfolgt analog nachstehendem Schema:





21.1 Zu einer Lösung von 208 mg (1.00 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2H-pyridazin-3-on in 4 ml DMF werden nacheinander 214 mg (1.00 mmol) 6-Chlormethylchinoliniumchlorid und 489 mg (1.50 mmol) Caesiumcarbonat gegeben und die entstandene Suspension 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet: 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-chinolin-6-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on ("A51") als farblose Kristalle ESI 350.

21.2 Eine Lösung von 306 mg (0.876 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-chinolin-6-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on in 4 ml 2-Methoxyethanol wird mit 542 mg Magnesium-monoperoxyphthalat-hexahydrat versetzt und die entstandene Suspension 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet: 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-(1-oxy-chinolin-6-ylmethyl)-2H-pyridazin-3-on

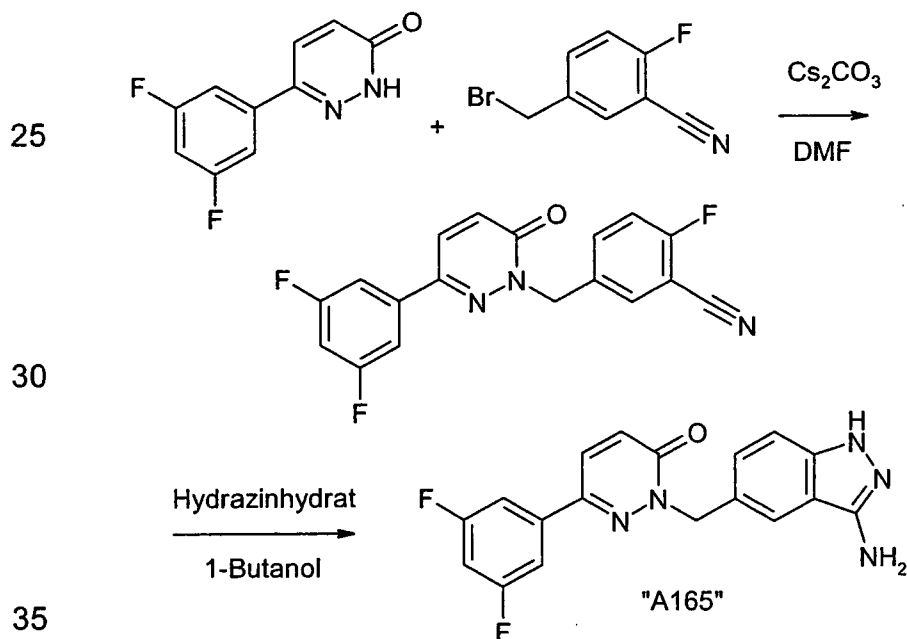
("A163") als farbloser Feststoff; ESI 366.

21.3 Eine Lösung von 91 mg (0.25 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-(1-  
oxy-chinolin-6-ylmethyl)-2H-pyridazin-3-on in 1 ml THF wird mit 75 mg  
5 (0.75 mmol) Triethylamin und 521 mg (2.48 mmol) Trifluoressigsäure-  
anhydrid versetzt und das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei Raum-  
temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen 5%iger  
wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Ethylacetat verteilt.  
10 Die organische Phase wird getrocknet, über Natriumsulfat getrocknet  
und eingedampft. Der Rückstand wird durch präparative HPLC  
gereinigt: 6-[3-(3,5-Difluorphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-1H-  
chinolin-2-on ("A164") als farbloser Feststoff; ESI 366.

15

### Beispiel 22

Die Herstellung von 2-(3-Amino-1H-indazol-5-ylmethyl)-6-(3,5-difluor-  
phenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A165") erfolgt analog nachstehendem  
20 Schema:



22.1 Eine Lösung von 208 mg (1.00 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2*H*-pyridazin-3-on und 214 mg (1.00 mmol) 5-Brommethyl-2-fluorbenzonnitril in 2 ml DMF wird mit 326 mg (1.00 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und die  
5 entstandene Suspension 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol als Laufmittel chromatographiert: 5-[3-(3,5-Difluorphenyl)-6-oxo-6*H*-  
10 pyridazin-1-ylmethyl]-2-fluorbenzonnitril als farbloser Feststoff; ESI 342.

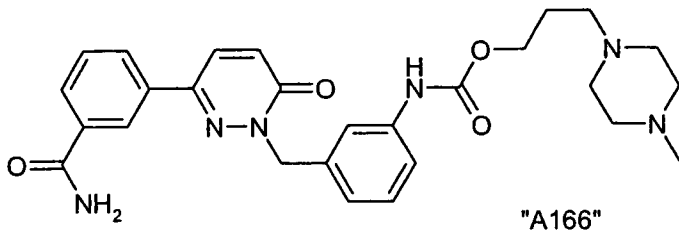
22.2 Eine Lösung von 239 mg (0.7 mmol) 5-[3-(3,5-Difluorphenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-2-fluorbenzonnitril in 2.5 ml Butanol wird mit  
15 0.14 ml (2.8 mmol) Hydrazinhydrat versetzt und 18 Stunden bei 100° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft. Der Rückstand wird in 1 ml einer 0.1 N Lösung von Chlorwasserstoff in 2-Propanol in der Hitze gelöst und auf Raumtemperatur abgekühlt. Der entstandene  
20 Niederschlag wird abgesaugt, mit tert.-Butylmethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet: 2-(3-Amino-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2*H*-pyridazin-3-on Hydrochlorid ("A165") als farblose Kristalle; ESI 390.

### 25 Beispiel 23

Durch Hydrolyse von "A107" mit 2N HCl in Methanol erhält man {3-[3-(3-Carbamoyl-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylester ("A166"), Dihydrochlorid,  
30 ESI 505

35

5

Beispiel 24

10

Analog Beispiel 10 erhält man die nachstehenden Verbindungen

15

Nr.	Name / Struktur	ESI
"A167"		
"A168"		

20

25

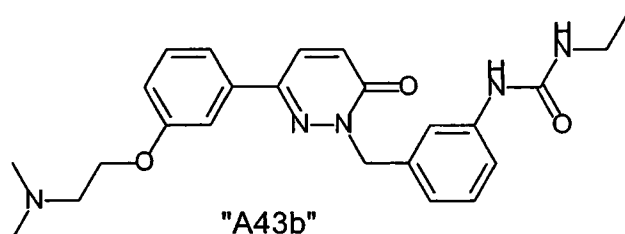
Beispiel 25

30

Zu einer Suspension von 160 mg "A43a", 116 mg 2-(Dimethylamino)-ethanol und 440 mg Triphenylphosphin (polymergebunden) in 4 ml Dichlormethan/THF (1:1) tropft man 270 mg Diisopropylazodicarboxylat und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur nach. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 26 mg 1-(3-{3-[3-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl}-phenyl)-3-ethyl-harnstoff Hydrochlorid ("A43b"), ESI 436

35

5



### Pharmakologische Daten

10

#### Met-Kinase-Inhibierung (Enzym Assay)

Tabelle 1

15

20

25

30

35

Verbindung Nr.	IC <sub>50</sub>
"A2"	A
"A3"	A
"A4"	A
"A5"	A
"A6"	A
"A7"	A
"A9"	A
"A10"	A
"A12"	A
"A14"	A
"A15"	A
"A16"	A
"A17"	A
"A18"	A
"A19"	A
"A20"	A
"A38"	A
"A56"	A
"A61"	A
"A67"	A

	"A71"	A
	"A74"	A
	"A75"	A
	"A78"	A
5	"A81"	A
	"A88"	A
	"A91"	A
	"A92"	A
10	"A95"	A
	"A101"	A
	"A103"	A
	"A105"	A
	"A106"	A
15	"A107"	A
	"A109"	A
	"A110"	A
	"A127"	A
	"A142"	A
20	"A143"	A
	"A145"	A
	"A155"	A
	"A156"	A
25	"A161"	A
	"A169"	A

30 IC<sub>50</sub>: 10 nM - 1 μM = A  
 1 μM - 10 μM = B  
 > 10 mM = C

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

5

**Beispiel A: Injektionsgläser**

10

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 N Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

15

**Beispiel B: Suppositorien**

20

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

25

**Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

30

**Beispiel D: Salbe**

35

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

5

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel F: Dragees**

10

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

15

**Beispiel G: Kapseln**

20

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

**Beispiel H: Ampullen**

25

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

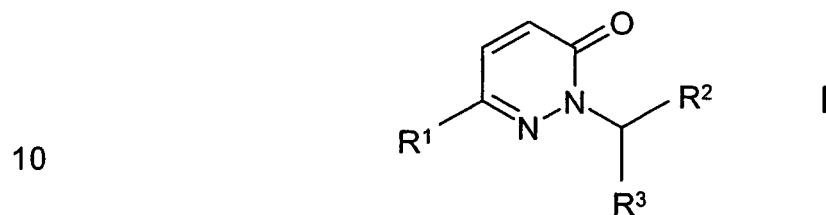
30

35



## Patentansprüche

5 1. Verbindungen der Formel I



worin

15  $R^1$   $Ar^1$  oder Het,

$R^2$   $Ar^2$  oder Het<sup>2</sup>,

$R^3$  H oder A,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-  
Atomen,

20 worin 1-7 H-Atome durch F, Cl und/oder Br ersetzt  
sein können,

und/oder worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch  
O, S, SO, SO<sub>2</sub> und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein  
können,

25 oder

cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

30  $Ar^1$  unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  
Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,  
NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A, CO-Het<sup>1</sup>,  
Het<sup>1</sup>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>), O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, NHCOOA,  
NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,  
NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,  
35 NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, OCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,

		<p> <math>\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1</math>, CHO und/oder COA  substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,  ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, <math>\text{OR}^3</math>, <math>\text{N}(\text{R}^3)_2</math>, <math>\text{SR}^3</math>,  <math>\text{NO}_2</math>, CN, <math>\text{COOR}^3</math>, <math>\text{CON}(\text{R}^3)_2</math>, <math>\text{NR}^3\text{COA}</math>, <math>\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}</math>,  <math>\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2</math>, <math>\text{S}(\text{O})_m\text{A}</math>, CO-Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>, <math>\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)</math>,  <math>\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1</math>, <math>\text{NHCOOA}</math>, <math>\text{NHCON}(\text{R}^3)_2</math>,  <math>\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2</math>, <math>\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^1</math>,  <math>\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2</math>, <math>\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^1</math>,  <math>\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2</math>, <math>\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1</math>, CHO  und/oder COA substituiertes Phenyl, Naphthyl oder  Biphenyl,  jeweils unabhängig voneinander einen ein-, zwei- oder  dreikernigen gesättigten, ungesättigten oder  aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder  S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder  dreifach durch Hal, A, <math>\text{OR}^3</math>, <math>(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^3)_2</math>, <math>\text{SR}^3</math>, <math>\text{NO}_2</math>,  CN, <math>\text{COOR}^3</math>, <math>\text{CON}(\text{R}^3)_2</math>, <math>\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)</math>,  <math>\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1</math>, <math>\text{NHCOOA}</math>, <math>\text{NHCON}(\text{R}^3)_2</math>,  <math>\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2</math>, <math>\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1</math>,  <math>\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2</math>, <math>\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1</math>,  <math>\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2</math>, <math>\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1</math>,  <math>\text{NR}^3\text{COA}</math>, <math>\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}</math>, <math>\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2</math>, <math>\text{S}(\text{O})_m\text{A}</math>, CO-Het<sup>1</sup>,  CHO, COA, =S, =NH, =NA, Oxy (<math>-\text{O}^-</math>) und/oder =O  (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,  einen einkernigen gesättigten oder aromatischen  Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein-  oder zweifach durch A, OA, OH, Hal und/oder =O  (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,  F, Cl, Br oder I,  0, 1 oder 2,  1, 2, 3 oder 4,  0, 1, 2, 3 oder 4 </p>
5	Ar <sup>2</sup>	
10		
15	Het, Het <sup>2</sup>	
20		
25		
30	Het <sup>1</sup>	
35	Hal	
	m	
	n	
	p	

bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,  
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
allen Verhältnissen,

5

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-  
Atomen,

10

worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt  
sein können,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,  
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
allen Verhältnissen.

15

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

Ar<sup>1</sup> unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  
Hal, A, OR<sup>3</sup>, CN, CONH<sub>2</sub>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> und/oder  
O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup> substituiertes Phenyl,

20

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,  
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
allen Verhältnissen.

25

4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin

Het einen ein- oder zweikernigen aromatischen  
Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der  
unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal  
substituiert sein kann,

30

bedeutet,

35

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5 5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin  
Het Thiazolyl, Thienyl, Pyridyl, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl oder  
Benzo[1,3]dioxolyl

bedeutet,

- 10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,  
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
allen Verhältnissen.

- 15 6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin  
Ar<sup>2</sup> ein-, zwei- oder dreifach durch N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CN, COOA,  
COOH, OH, OA, NR<sup>3</sup>COA, NHCOOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,  
NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,  
NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>, NHCOO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>,  
20 NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>  
und/oder NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup> substituiertes Phenyl,

bedeutet,

- 25 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,  
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
allen Verhältnissen.

- 30 7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin  
Ar<sup>2</sup> Phenyl, das in 3-Stellung durch N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CN, COOA,  
COOH, OH, OA, NR<sup>3</sup>COA, NHCOOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,  
NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,  
NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>, NHCOO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>,  
35 NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> oder  
NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup> substituiert ist,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5  
8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin  
Het<sup>2</sup> einen ein-, zwei- oder dreikernigen ungesättigten oder  
aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder  
S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder  
10 dreifach durch OR<sup>3</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, Oxy (-O<sup>-</sup>) und/oder  
=O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,  
bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,  
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
15 allen Verhältnissen.
9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin  
Het<sup>2</sup> Benzimidazol, Benzotriazol, Pyridin, Benzo[1,3]dioxol  
20 oder Benzo[2,1,3]thiadiazol, die unsubstituiert oder ein-,  
zwei- oder dreifach durch OR<sup>3</sup>, Oxy (-O<sup>-</sup>) und/oder  
(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> substituiert sein können,  
wobei  
25 R<sup>3</sup> H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl  
bedeutet,  
bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,  
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
30 allen Verhältnissen.
10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin  
Het<sup>1</sup> einen einkernigen gesättigten oder aromatischen  
35 Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein-  
oder zweifach durch A substituiert sein kann,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

11. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-10, worin
- Het<sup>1</sup> Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Imidazolidinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thienyl, Furanyl oder Pyridyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch A substituiert sein können,

10

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

12. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-11, worin

20

R<sup>1</sup> Ar<sup>1</sup> oder Het,

R<sup>2</sup> Ar<sup>2</sup> oder Het<sup>2</sup>,

R<sup>3</sup> H oder A,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,

25

worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

Ar<sup>1</sup> unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>3</sup>, CN, CONH<sub>2</sub>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> und/oder O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup> substituiertes Phenyl,

30

Het einen ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal substituiert sein kann,

35

- $Ar^2$  ein-, zwei- oder dreifach durch  $N(R^3)_2$ , CN, COOA, COOH, OH, OA,  $NR^3COA$ ,  $NHCOOA$ ,  $NHCON(R^3)_2$ ,  $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ,  $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ,  $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$ ,  $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$ ,  $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$ ,  $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$  und/oder  $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$  substituiertes Phenyl,
- $Het^2$  einen ein-, zwei- oder dreikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $OR^3$ ,  $(CH_2)_pN(R^3)_2$ , Oxy ( $-O^-$ ) und/oder  $=O$  (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
- $Het^1$  einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- n 1, 2, 3 oder 4,
- p 0, 1, 2, 3 oder 4
- bedeuten,
- sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
13. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-12, worin
- $R^1$   $Ar^1$  oder  $Het$ ,
- $R^2$   $Ar^2$  oder  $Het^2$ ,
- $R^3$  H oder A,
- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
- $Ar^1$  unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  $OR^3$ , CN,  $CONH_2$ ,  $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$  und/oder  $O[C(R^3)_2]_nHet^1$  substituiertes Phenyl,

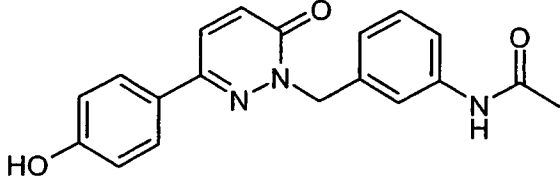
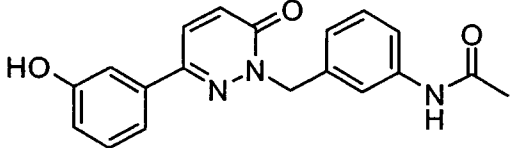
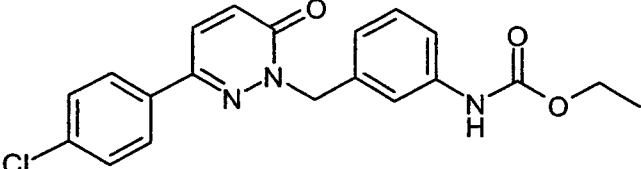
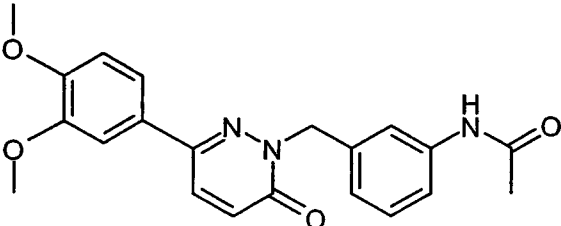
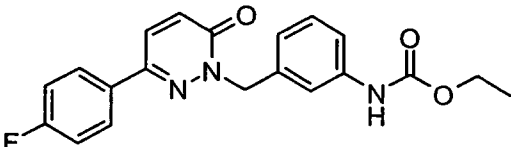
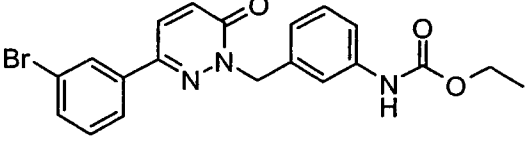
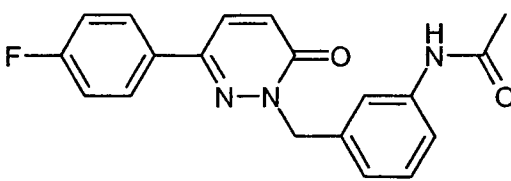
- 5  
10  
15  
20  
25  
30  
35
- Het einen ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal substituiert sein kann,
- Ar<sup>2</sup> Phenyl, das in 3-Stellung durch N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR<sup>3</sup>COA, NHCOOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>, NHCOO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> oder NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup> substituiert ist,
- Het<sup>2</sup> einen ein-, zwei- oder dreikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR<sup>3</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, Oxy (-O<sup>-</sup>) und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
- Het<sup>1</sup> einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann,
- Hal F, Cl, Br oder I,  
n 1, 2, 3 oder 4,  
p 0, 1, 2, 3 oder 4
- bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
14. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-13, worin  
R<sup>1</sup> Ar<sup>1</sup> oder Het,  
R<sup>2</sup> Ar<sup>2</sup> oder Het<sup>2</sup>,  
R<sup>3</sup> H oder A,  
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,



worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

- 5 Ar<sup>1</sup> unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>3</sup>, CN, CONH<sub>2</sub>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> und/oder O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup> substituiertes Phenyl,
- Het Thiazolyl, Thienyl, Pyridyl, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl oder Benzo[1,3]dioxolyl,
- 10 Ar<sup>2</sup> Phenyl, das in 3-Stellung durch N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR<sup>3</sup>COA, NHCOOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>, NHCOO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> oder NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup> substituiert ist,
- 15 Het<sup>2</sup> Benzimidazol, Benzotriazol, Pyridin, Benzo[1,3]dioxol oder Benzo[2,1,3]thiadiazol, die unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR<sup>3</sup>, Oxy (-O<sup>-</sup>) und/oder (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> substituiert sein können,
- 20 wobei
- R<sup>3</sup> H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl bedeutet,
- 25 Het<sup>1</sup> Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Imidazolidinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thienyl, Furanyl oder Pyridyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch A substituiert sein können,
- 30 Hal F, Cl, Br oder I,
- n 1, 2, 3 oder 4,
- p 0, 1, 2, 3 oder 4
- bedeuten,
- 35 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

## 15. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe

Nr.	Struktur und/oder Name
5	<p data-bbox="403 495 475 528">"A1"</p> 
10	<p data-bbox="403 712 475 745">"A2"</p> 
15	<p data-bbox="403 907 475 940">"A3"</p> 
20	<p data-bbox="403 1124 475 1158">"A4"</p> 
25	<p data-bbox="403 1386 475 1420">"A5"</p> 
30	<p data-bbox="403 1581 475 1615">"A6"</p> 
35	<p data-bbox="403 1753 475 1787">"A7"</p> 

5

10

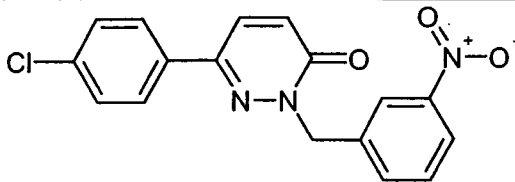
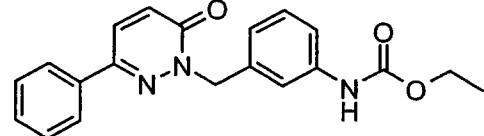
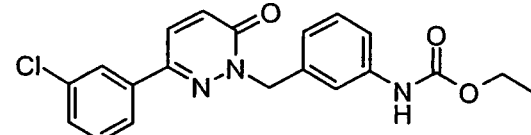
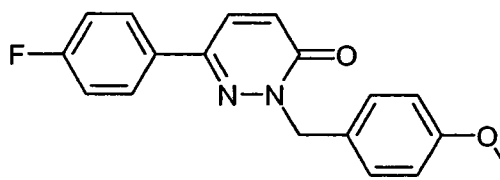
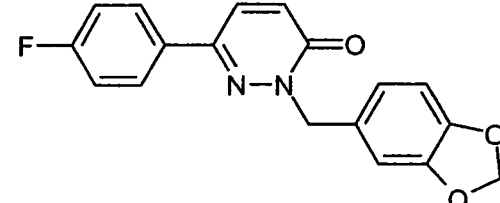
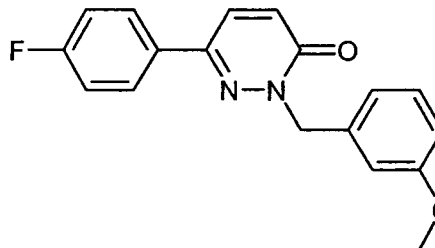
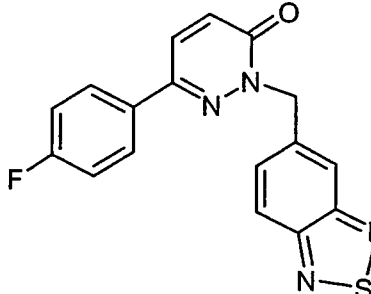
15

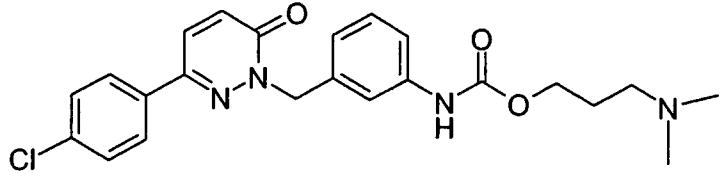
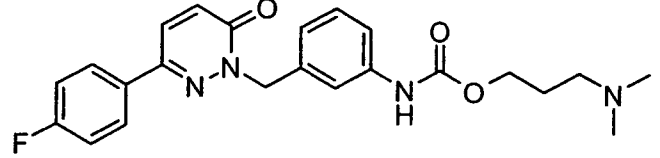
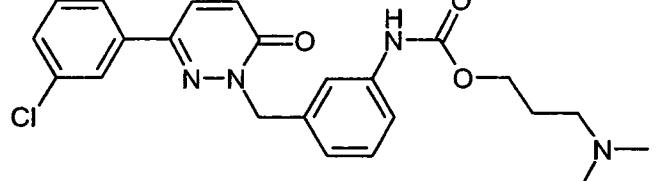
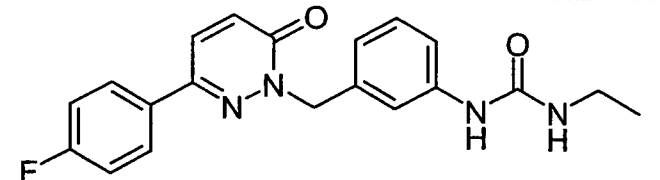
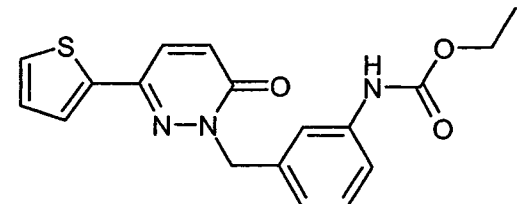
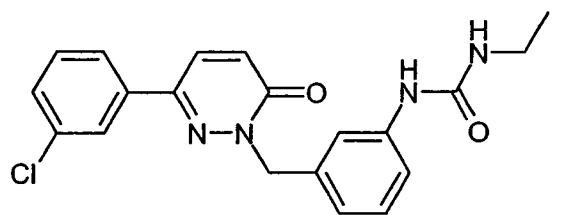
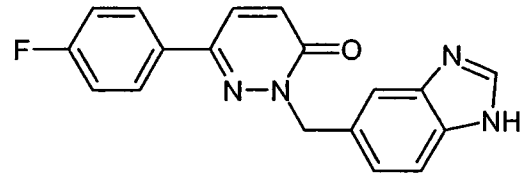
20

25

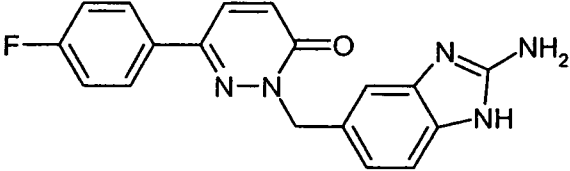
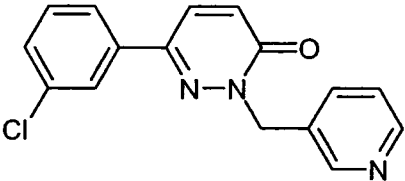
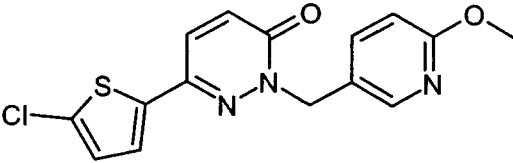
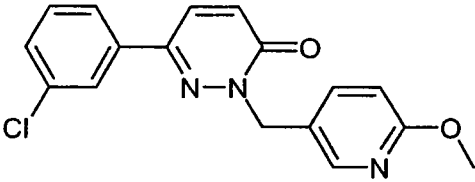
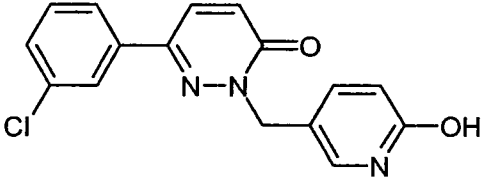
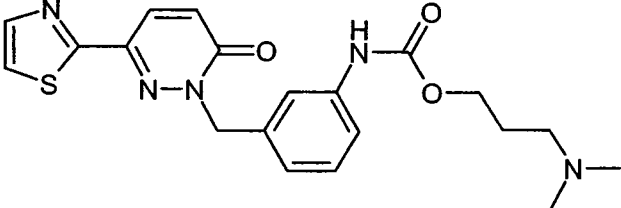
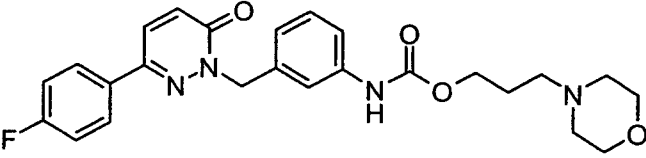
30

35

<p>"A8"</p>	
<p>"A9"</p>	
<p>"A10"</p>	
<p>"A11"</p>	
<p>"A12"</p>	
<p>"A13"</p>	
<p>"A14"</p>	

<p>5</p>	<p>"A15"</p> 
<p>10</p>	<p>"A16"</p> 
<p>15</p>	<p>"A17"</p> 
<p>20</p>	<p>"A18"</p> 
<p>25</p>	<p>"A19"</p> 
<p>30</p>	<p>"A20"</p> 
<p>35</p>	<p>"A21"</p> 

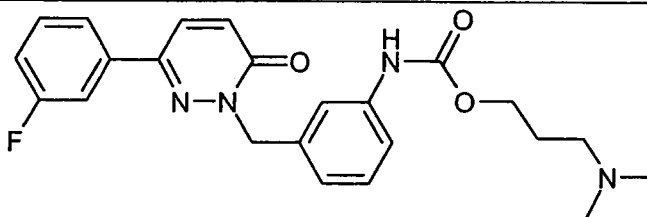
5

<p>"A22"</p>	
<p>"A23"</p>	
<p>"A24"</p>	
<p>"A25"</p>	
<p>"A25a"</p>	
<p>"A26"</p>	
<p>"A27"</p>	

35

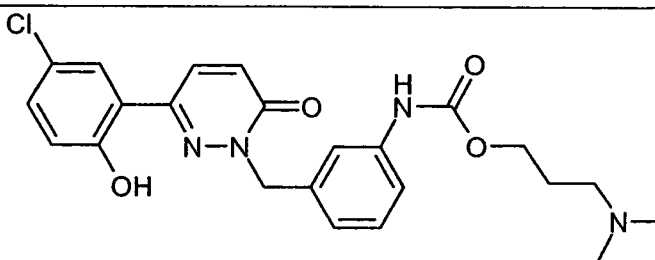
5

"A28"



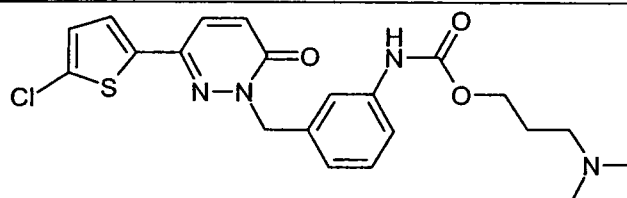
10

"A29"



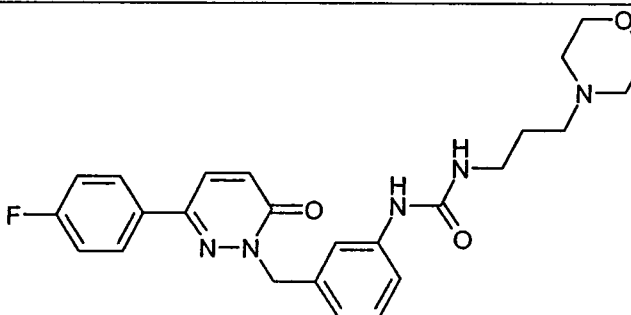
15

"A30"



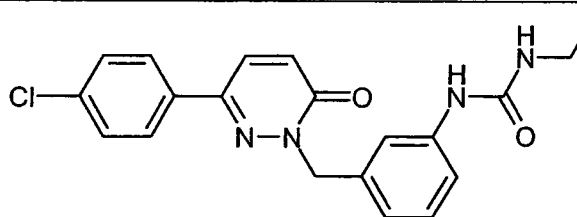
20

"A31"



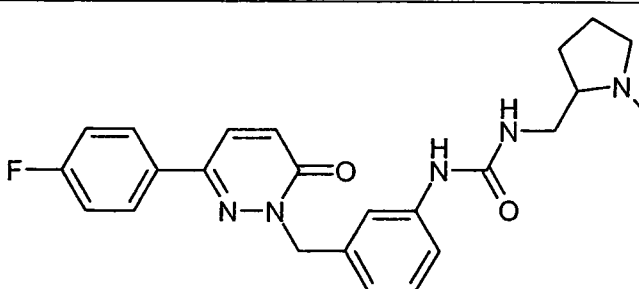
25

"A32"



30

"A33"



35

5

10

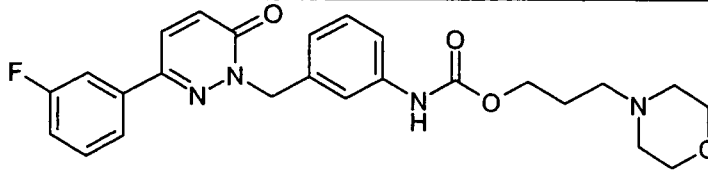
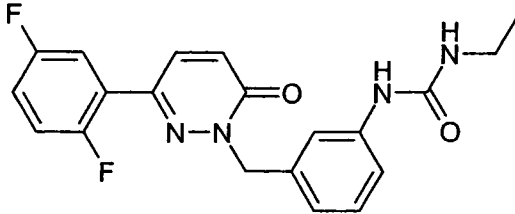
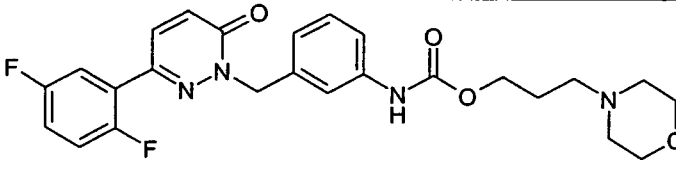
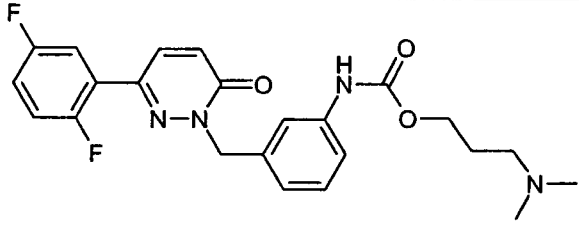
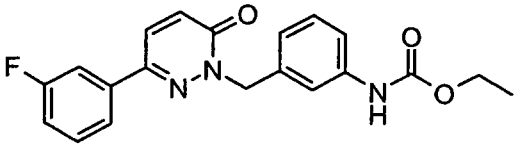
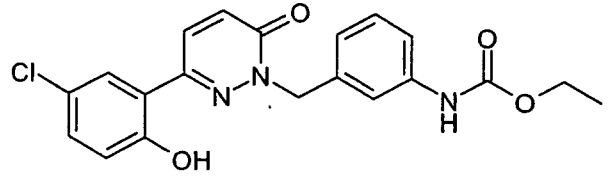
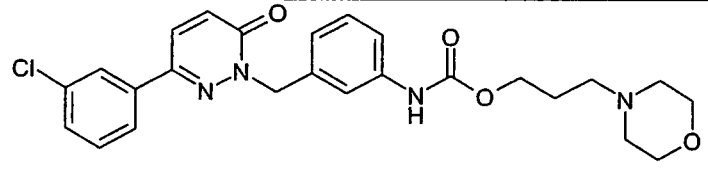
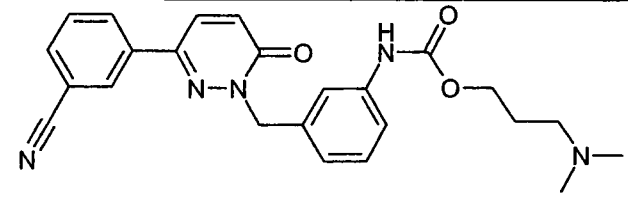
15

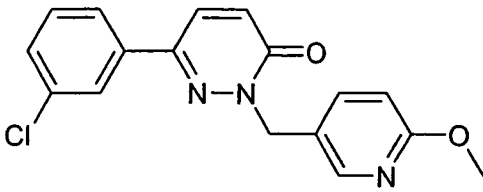
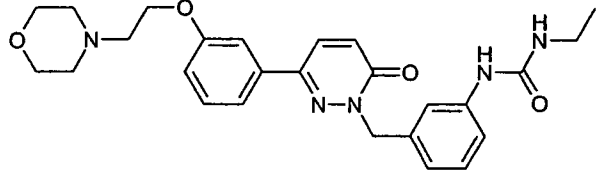
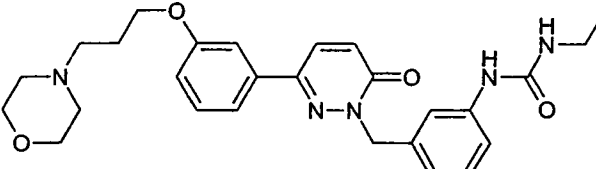
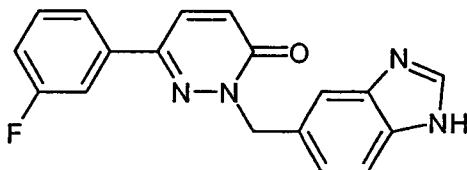
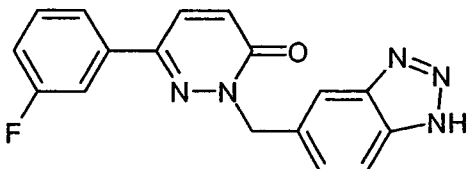
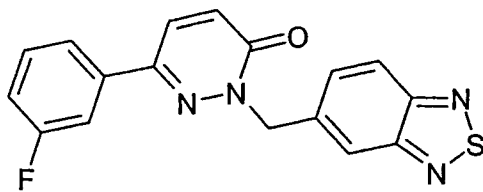
20

25

30

35

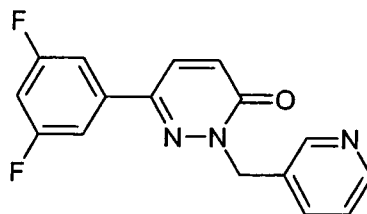
<p>"A34"</p>	
<p>"A35"</p>	
<p>"A36"</p>	
<p>"A37"</p>	
<p>"A38"</p>	
<p>"A39"</p>	
<p>"A40"</p>	
<p>"A41"</p>	

5	"A42"	
	"A43"	
10	"A43a"	1-Ethyl-3-{3-[3-(3-hydroxy-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-harnstoff
	"A43b"	1-(3-{3-[3-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl}-phenyl)-3-ethyl-harnstoff, Hydrochlorid
15	"A44"	
20	"A45"	
25	"A45a"	2-(2-Amino-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-6-(3-fluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on
30	"A46"	
35	"A47"	2-Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl-6-(3-fluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on
		



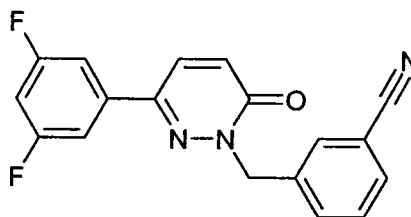
5

"A48" 6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-pyridin-3-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on



10

"A49" 6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-(3-cyan-benzyl)-2H-pyridazin-3-on

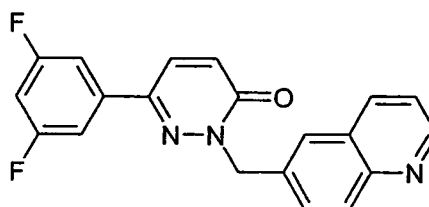


15

"A50" 6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-(3-methoxycarbonyl-benzyl)-2H-pyridazin-3-on

20

"A51" 6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-chinolin-6-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on



25

"A52" 6-(3,4-Difluor-phenyl)-2-chinolin-6-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on

"A53" 6-(4-Fluor-phenyl)-2-chinolin-6-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on

"A54" 6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-pyridin-4-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on

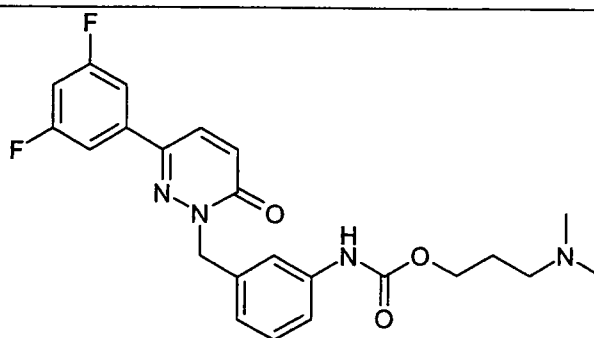
"A55" 6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-(3-acetamido-benzyl)-2H-pyridazin-3-on

30

"A56" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid

35

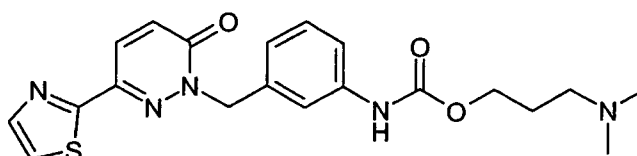
5



10

"A57"

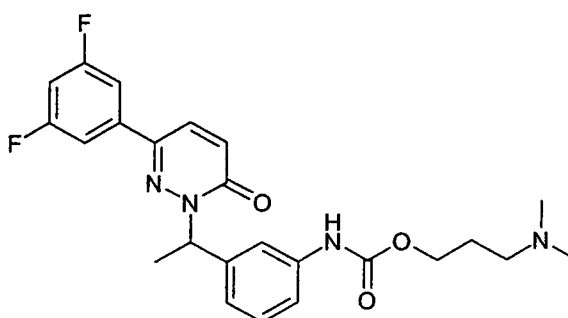
[3-(6-Oxo-3-thiazol-2-yl-6H-pyridazin-1-ylmethyl)-phenyl]-  
carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid



15

"A58"

(3-{1-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-yl]-ethyl}-  
phenyl)-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester,  
Hydrochlorid



20

25

"A59"

{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-  
phenyl}-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester,  
Hydrochlorid

30

"A60"

{3-[3-(3,4,5-Trifluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-  
phenyl}-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester,  
Hydrochlorid

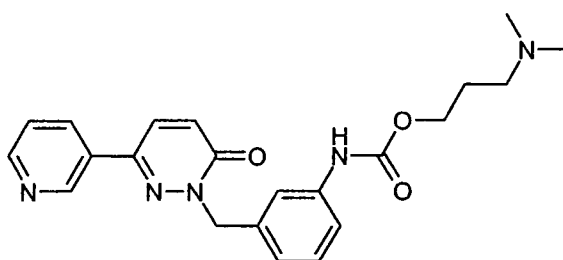
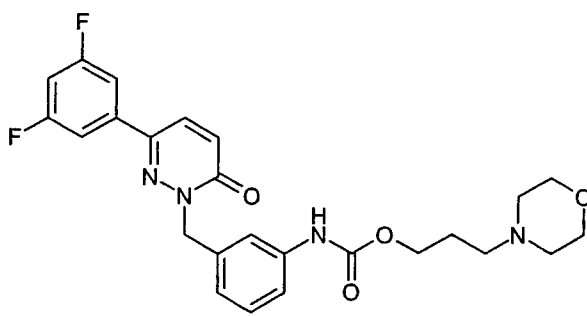
35

"A61"

{3-[3-(3-Cyan-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-  
phenyl}-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester,  
Hydrochlorid

"A62"

{3-[3-(2,3-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-

	phenyl)-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid
5	"A63" {3-[3-(2,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl)-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid
10	"A64" {3-[3-(3,5-Dichlor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl)-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid
15	"A65" [3-(6-Oxo-3-pyridin-3-yl-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl)-phenyl]- carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Formiat 
20	"A66" {3-[3-(4-Cyan-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl)-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid
25	"A67" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl)-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid 
30	
35	"A68" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl)-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid
	"A69" {3-[3-(4-Fluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-

5

10

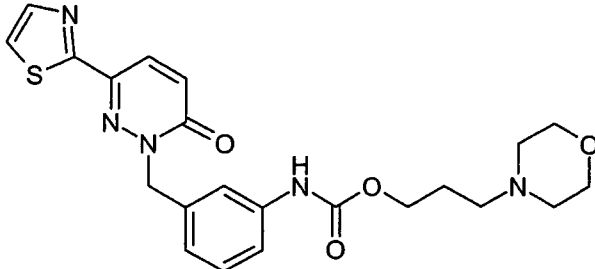
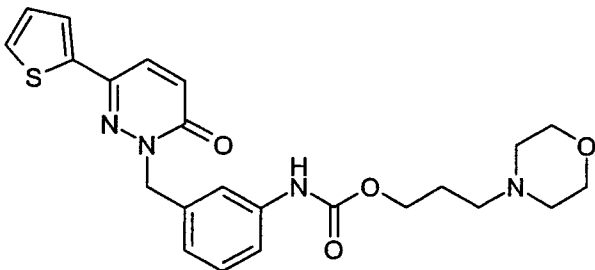
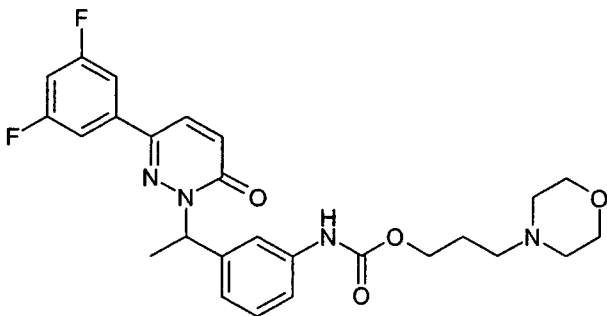
15

20

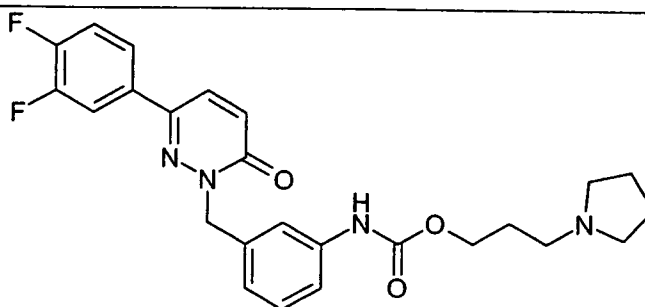
25

30

35

	phenyl)-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid
"A70"	[3-(6-Oxo-3-thiazol-2-yl-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl)-phenyl]- carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid 
"A71"	[3-(6-Oxo-3-thiophen-2-yl-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl)-phenyl]- carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid 
"A72"	(3-{1-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-yl]-ethyl}- phenyl)-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid 
"A73"	{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl)-carbaminsäure-3-pyrrolidin-1-yl-propylester, Hydrochlorid

5



10

"A73a"

{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester,  
Hydrochlorid

"A74"

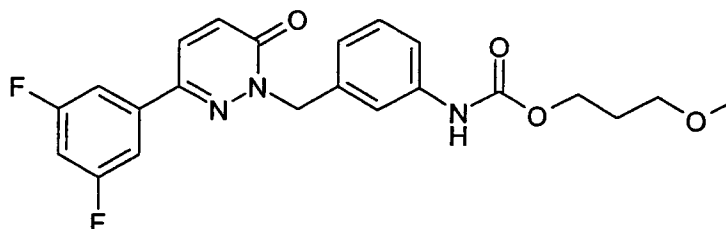
{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-pyrrolidin-1-yl-propylester,  
Hydrochlorid

15

"A75"

{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-methoxy-propylester

20



"A76"

{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-methoxy-propylester

25

"A77"

{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-morpholin-4-yl-ethylester,  
Hydrochlorid

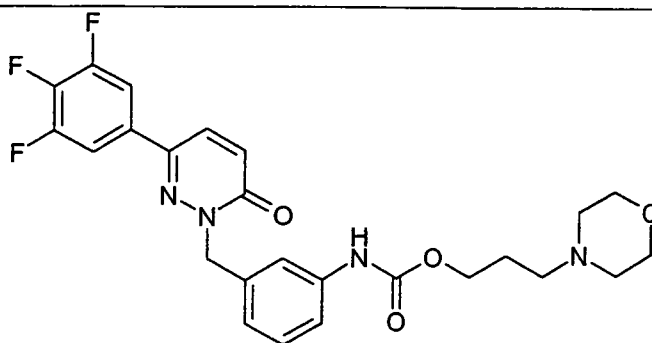
30

"A78"

{3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester,  
Hydrochlorid

35

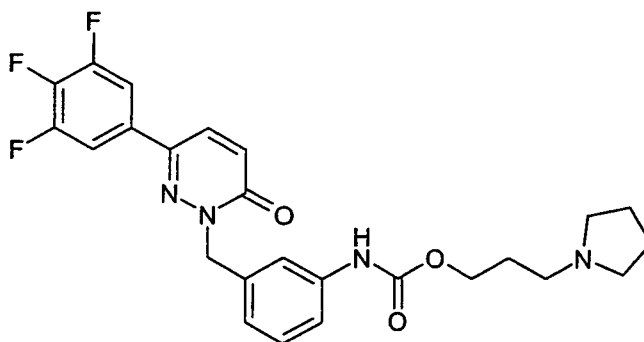
5



10

"A79" {3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-pyrrolidin-1-yl-propylester, Hydrochlorid

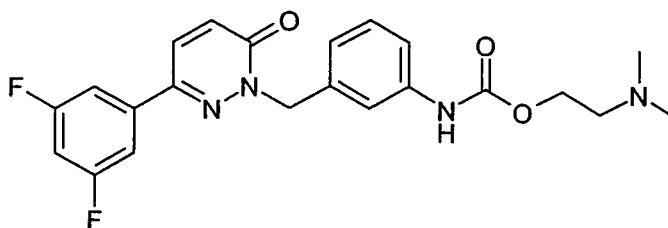
15



20

"A80" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethylester, Hydrochlorid

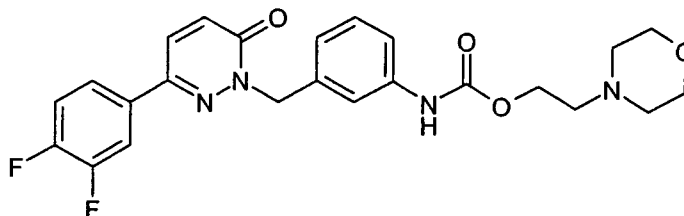
25



30

"A81" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-morpholin-4-yl-ethylester, Formiat

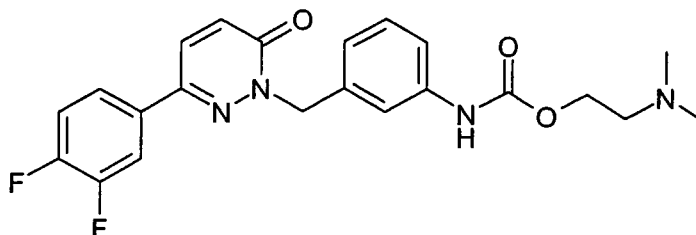
35



"A82" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-

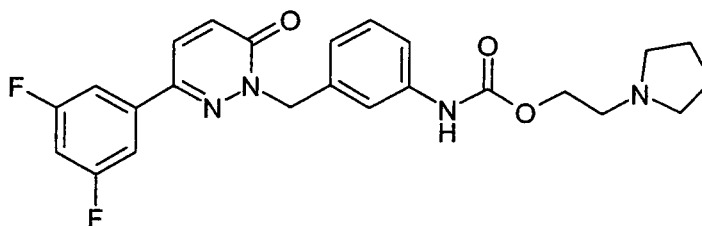
5

phenyl)-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethylester,  
Hydrochlorid



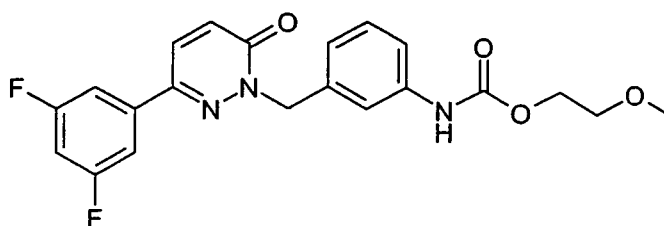
10

"A83"  
{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-  
phenyl}-carbaminsäure-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester,  
Hydrochlorid



15

"A84"  
{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-  
phenyl}-carbaminsäure-2-methoxy-ethylester



20

"A85"  
{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-  
phenyl}-carbaminsäure-2-methoxy-ethylester

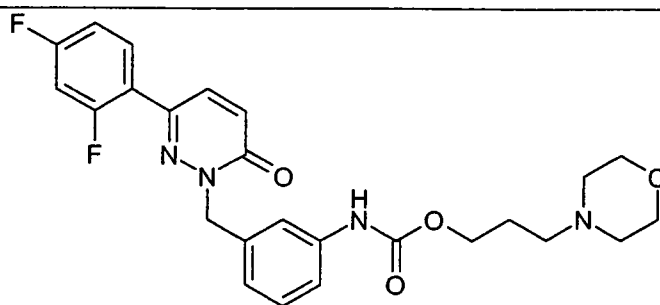
25

"A86"  
{3-[3-(2,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-  
phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester,  
Hydrochlorid

30

35

5



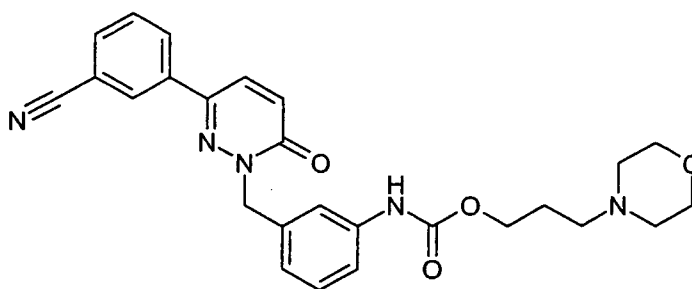
10

"A87" {3-[3-(2,3-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid

15

"A88" {3-[3-(3-Cyan-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid

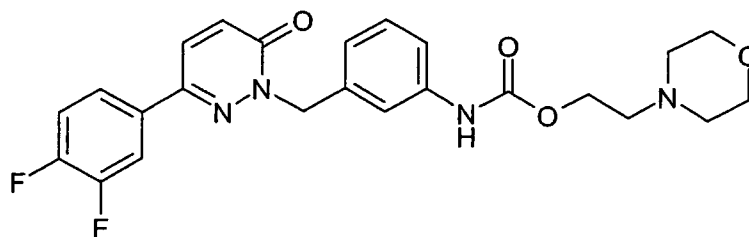
20



25

"A89" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-morpholin-4-yl-ethylester, Hydrochlorid

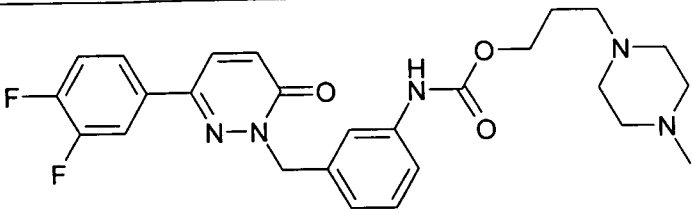
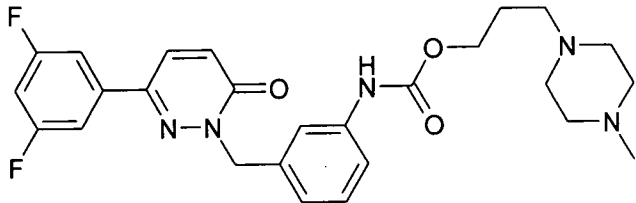
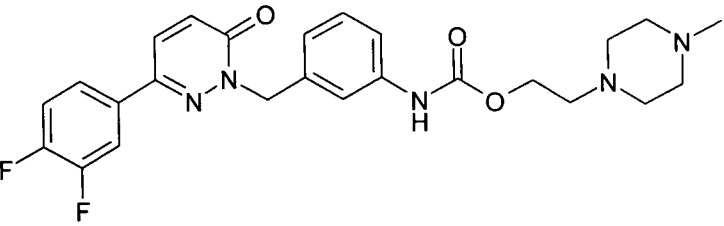
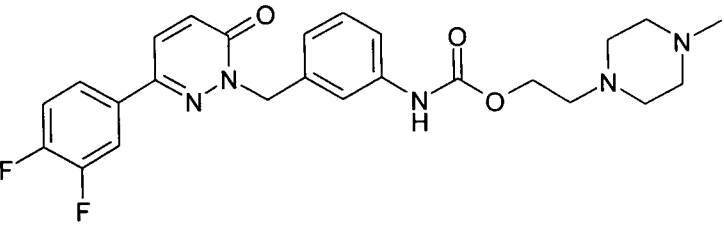
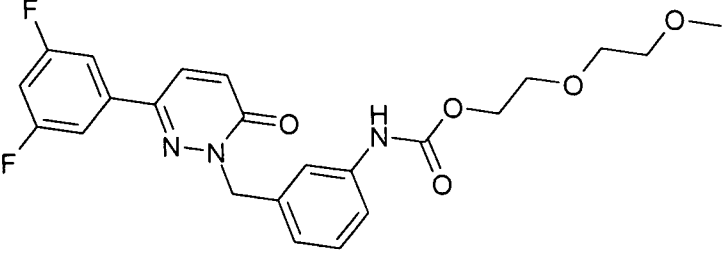
30

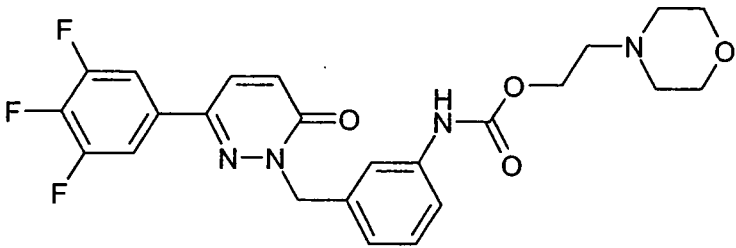
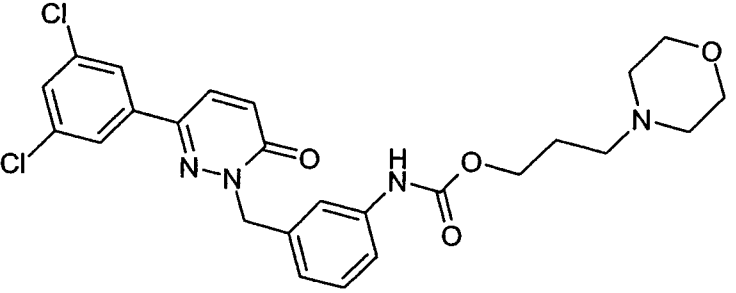
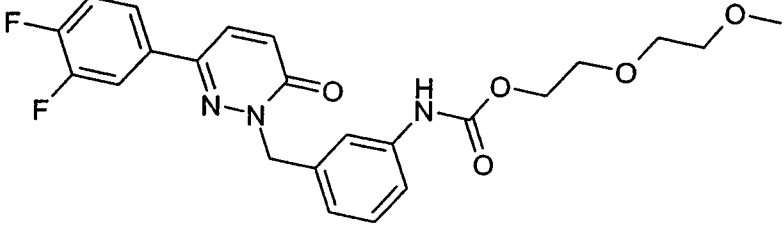
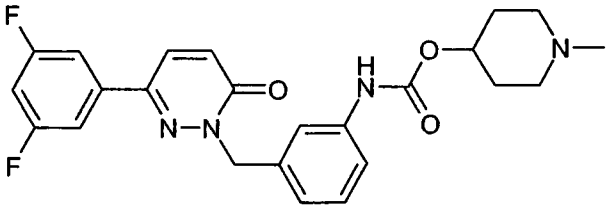


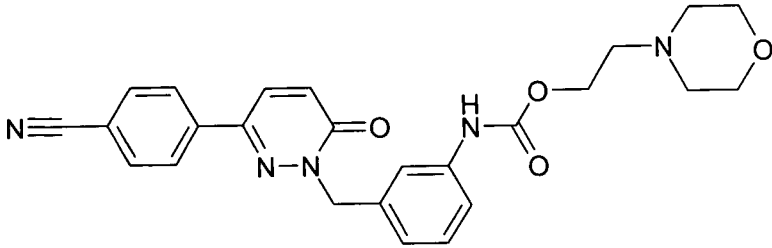
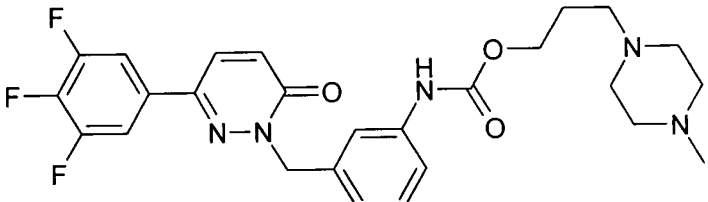
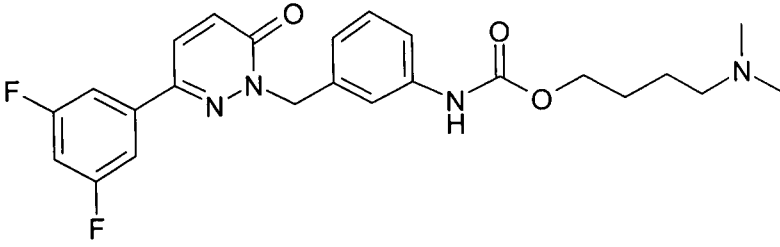
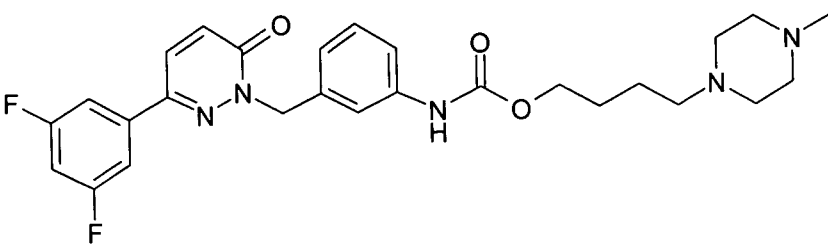
"A90" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylester, Dihydrochlorid

35



5	
10	<p data-bbox="403 521 1377 674">"A91" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylester, Dihydrochlorid, Hydrochlorid</p> 
15	<p data-bbox="403 931 1377 1084">"A92" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethylester, Dihydrochlorid</p> 
20	<p data-bbox="403 1341 1377 1494">"A93" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethylester, Dihydrochlorid</p> 
25	<p data-bbox="403 1514 1377 1666">"A94" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylester</p> 
35	<p data-bbox="403 1924 1377 2024">"A95" {3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-morpholin-4-yl-ethylester,</p>

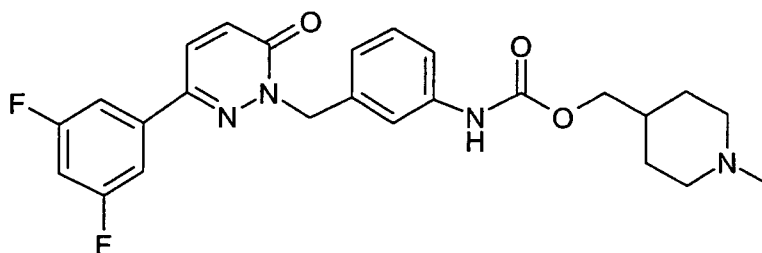
5	<p style="text-align: center;">Hydrochlorid</p> 
10	<p>"A96"</p> <p>{3-[3-(3,5-Dichlor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid</p> 
20	<p>"A97"</p> <p>{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylester</p> 
30	<p>"A98"</p> <p>{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-1-methyl-piperidin-4-yl-ester, Hydrochlorid</p> 
35	<p>"A99"</p> <p>{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-1-methyl-piperidin-4-yl-ester,</p>

	Hydrochlorid
5	<p>"A100" {3-[3-(4-Cyan-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-morpholin-4-yl-ethylester, Hydrochlorid</p> 
10	
15	<p>"A101" {3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylester, Dihydrochlorid, Hydrochlorid</p> 
20	
25	<p>"A102" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-4-dimethylamino-butylester</p> 
30	<p>"A103" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-butyl ester, Dihydrochlorid</p> 
35	

5

"A104"

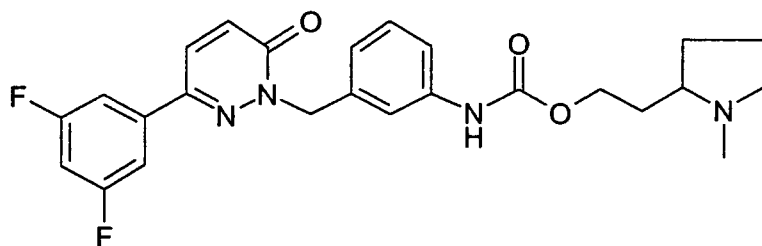
{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-1-methyl-piperidin-4-ylmethylester, Hydrochlorid



10

"A105"

{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylester, Hydrochlorid

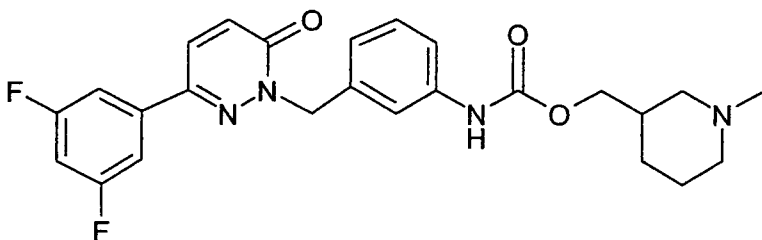


15

20

"A106"

{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-1-methyl-piperidin-3-ylmethylester, Hydrochlorid

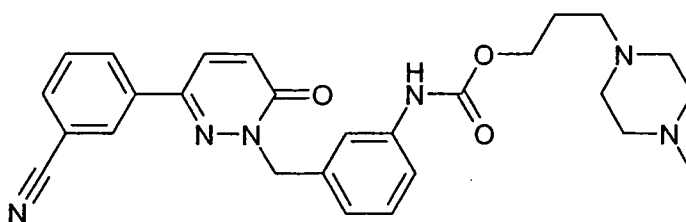


25

30

"A107"

{3-[3-(3-Cyan-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylester, Dihydrochlorid

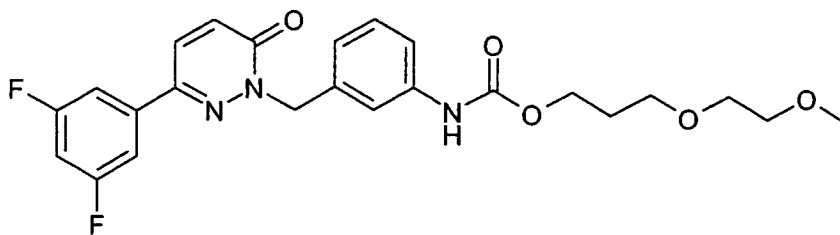


35

5

"A108"

{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-(2-methoxy-ethoxy)-propylester

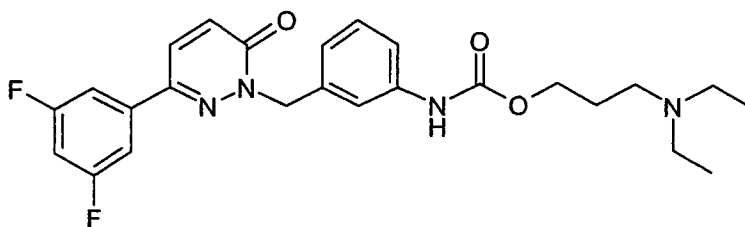


10

"A109"

{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-diethylamino-propylester,

Hydrochlorid

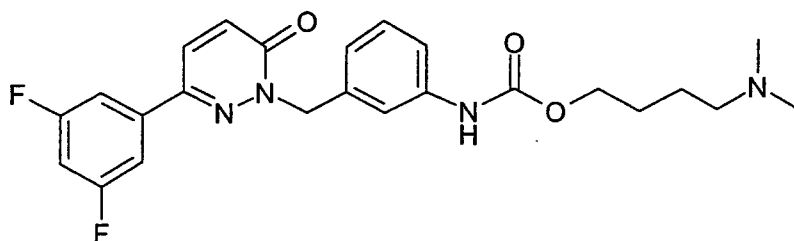


15

"A110"

{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-4-dimethylamino-butylester,

Hydrochlorid

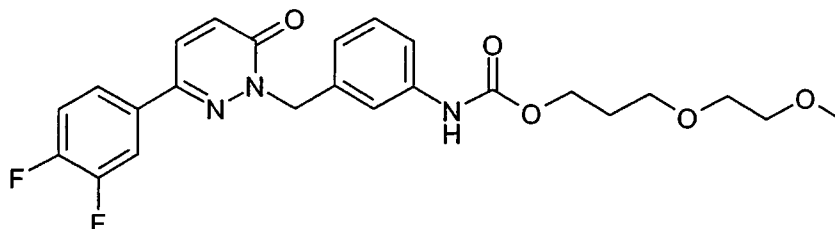


20

25

"A111"

{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-(2-methoxy-ethoxy)-propylester

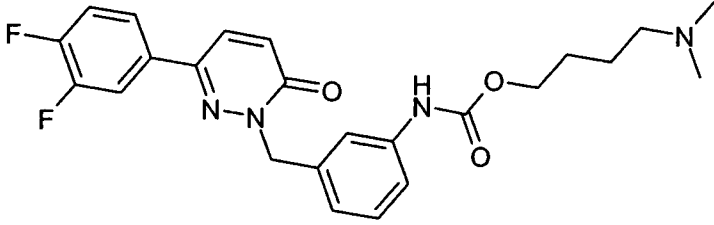
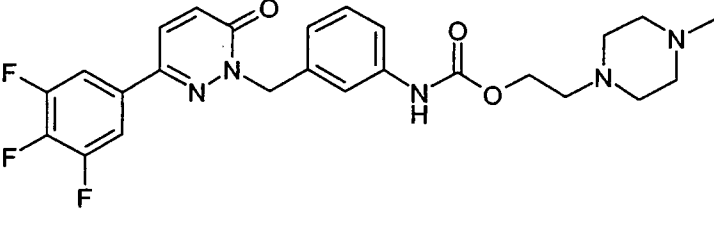
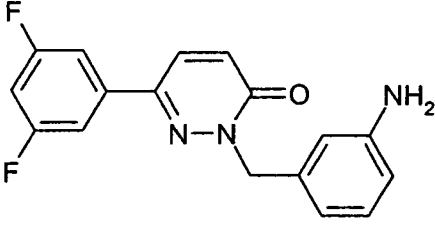
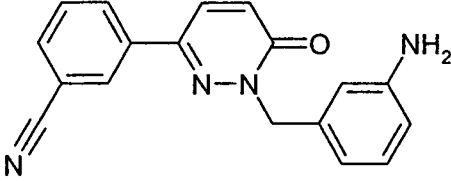


30

35

"A112"

{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-4-dimethylamino-butylester,

5	<p style="text-align: center;">Hydrochlorid</p> 
10	<p>"A113" {3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethylester, Dihydrochlorid</p> 
15	<p>"A114" 2-(3-Amino-benzyl)-6-(3,5-difluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on</p> 
	<p>"A115" 2-(3-Amino-benzyl)-6-(3,4-difluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on</p>
25	<p>"A116" 2-(3-Amino-benzyl)-6-(3,4,5-trifluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on</p>
	<p>"A117" 2-(3-Amino-benzyl)-6-(4-fluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on</p>
30	<p>"A118" 3-[1-(3-Amino-benzyl)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonnitril</p> 
35	<p>"A119" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-hydroxy-ethylester</p>

5

10

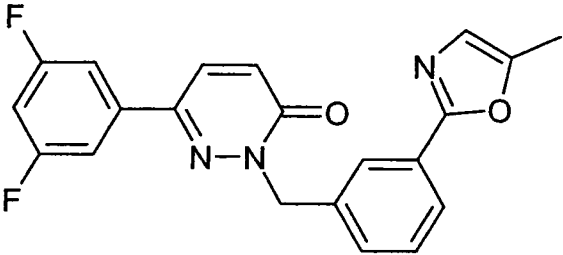
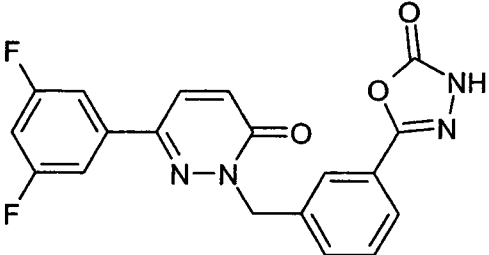
15

20

25

30

35

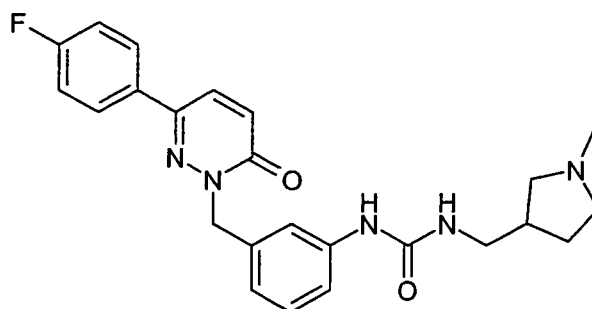
"A120"	{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-hydroxy-ethylester
"A121"	3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-benzoesäure
"A122"	6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-[3-(5-methyl-oxazol-2-yl)-benzyl]-2 <i>H</i> -pyridazin-3-on 
"A123"	6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzyl]-2 <i>H</i> -pyridazin-3-on 
"A124"	2-Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl-6-(3-fluor-phenyl)-2 <i>H</i> -pyridazin-3-on
"A125"	2-(2-Amino-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-6-(3-fluor-phenyl)-2 <i>H</i> -pyridazin-3-on
"A126"	2-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-5-ylmethyl)-6-(3-fluor-phenyl)-2 <i>H</i> -pyridazin-3-on
"A127"	5-[3-(3-Fluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on
"A128"	6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-(3-hydroxy-benzyl)-2 <i>H</i> -pyridazin-3-on
"A129"	1-{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(3-morpholin-4-yl-propyl)-harnstoff

5

10

"A130"

1-{3-[3-(4-Fluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(1-methyl-pyrrolidin-3-ylmethyl)-harnstoff,  
Hydrochlorid

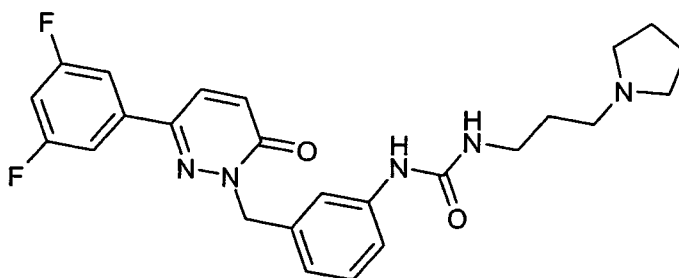


15

20

"A131"

1-{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-harnstoff, Hydrochlorid

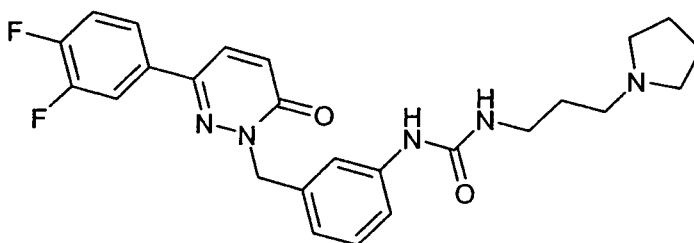


25

30

"A132"

1-{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-harnstoff, Formiat



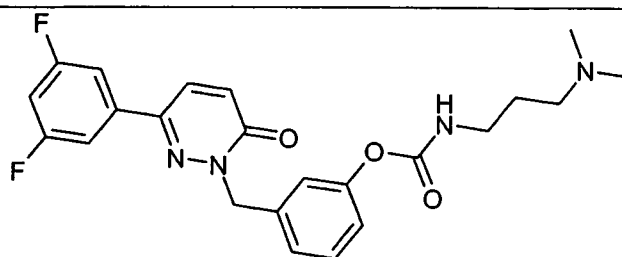
35

"A133"

(3-Dimethylamino-propyl)-carbaminsäure-3-[3-(3,5-difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl ester,  
Hydrochlorid



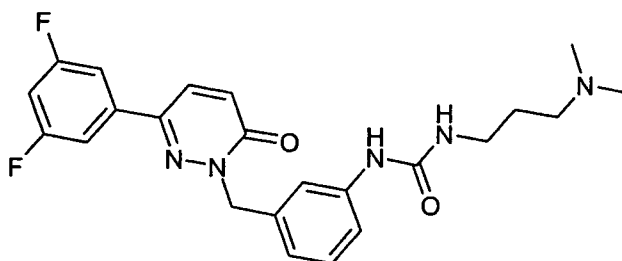
5



10

"A134"

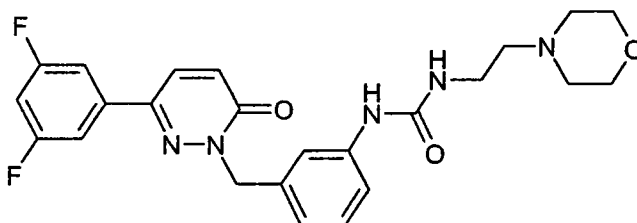
1-{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(3-dimethylamino-propyl)-harnstoff, Hydrochlorid



15

"A135"

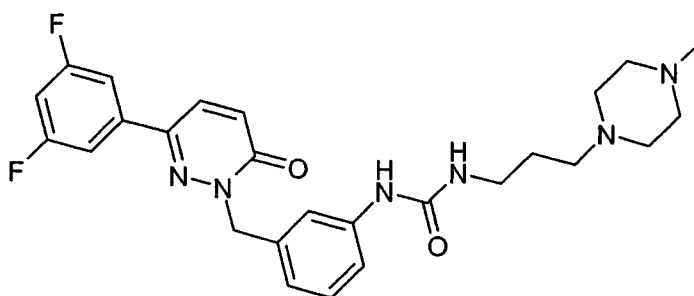
1-{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-harnstoff, Hydrochlorid



20

"A136"

1-{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-harnstoff, Hydrochlorid



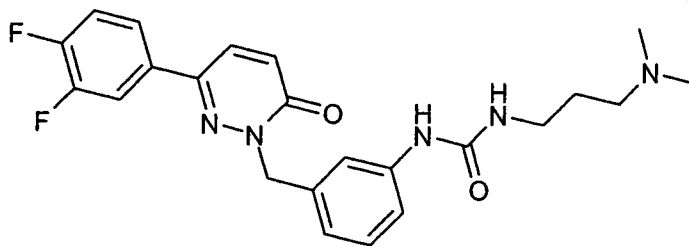
30

"A137"

1-{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(3-dimethylamino-propyl)-harnstoff, Hydrochlorid

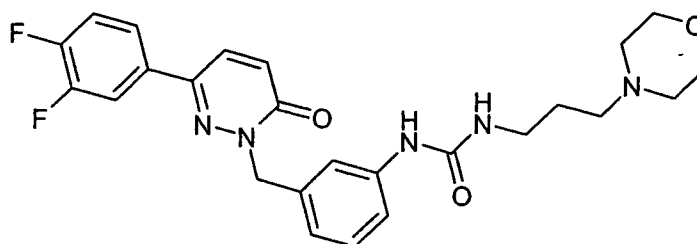
35

5



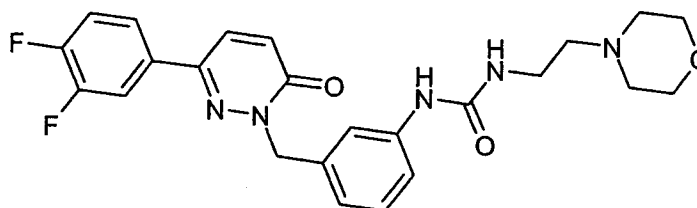
10

"A138" 1-{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(3-morpholin-4-yl-propyl)-harnstoff, Hydrochlorid



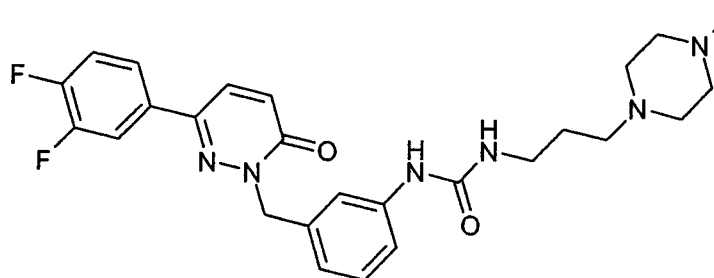
15

"A139" 1-{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-harnstoff, Hydrochlorid



20

"A140" 1-{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-harnstoff, Dihydrochlorid



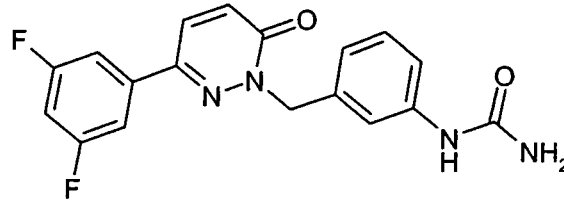
25

30

"A141" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-harnstoff

35

5



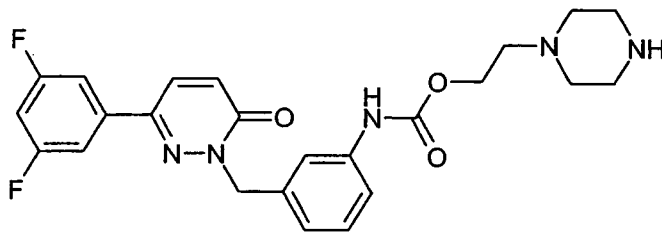
"A142"

{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-methylamino-propylester

"A143"

{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-piperazin-1-yl-ethylester,  
Dihydrochlorid

10

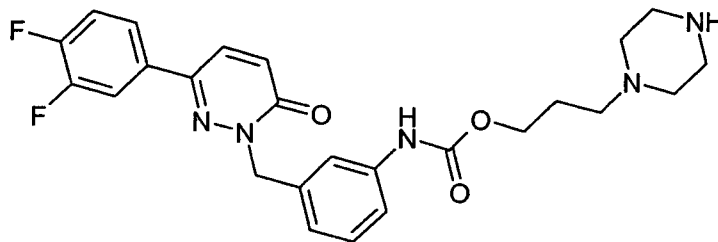


15

"A144"

{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-piperazin-1-yl-propylester,  
Dihydrochlorid

20



25

"A145"

{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-piperazin-1-yl-propylester,  
Dihydrochlorid

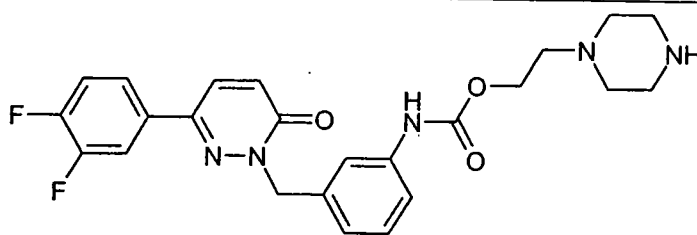
30

"A146"

{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-piperazin-1-yl-ethylester,  
Dihydrochlorid

35

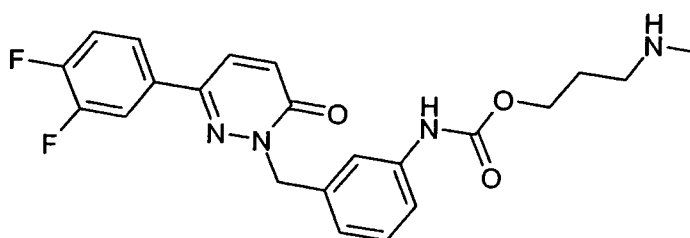
5



10

"A147"

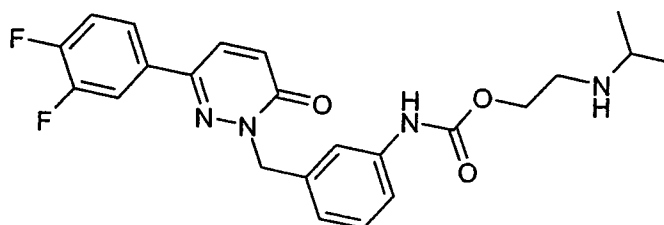
{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-methylamino-propylester,  
Hydrochlorid



15

"A148"

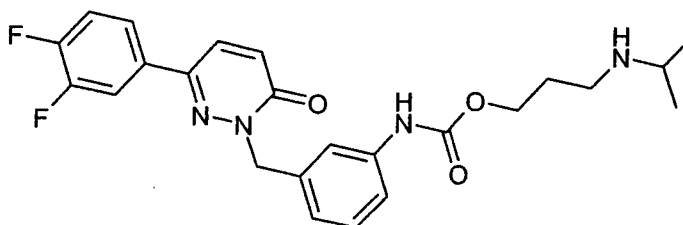
{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-isopropylamino-ethylester,  
Hydrochlorid



20

"A149"

{3-[3-(3,4-Difluoro-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-isopropylamino-propylester,  
Hydrochlorid



25

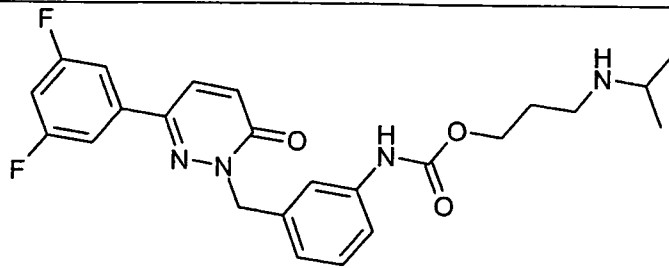
30

"A150"

{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-isopropylamino-propylester,  
Hydrochlorid

35

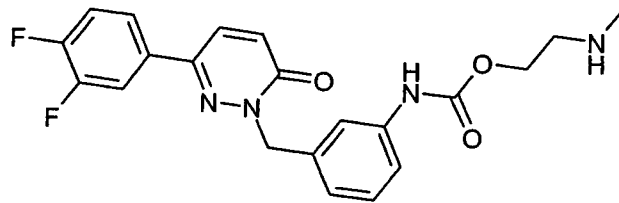
5



10

"A151"

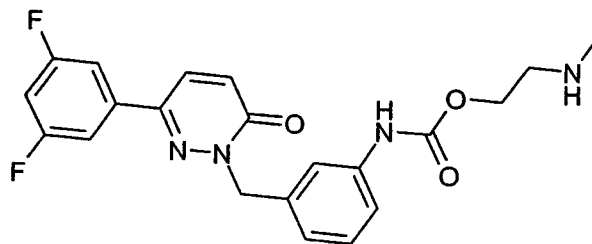
{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-methylamino-ethylester,  
Hydrochlorid



15

"A152"

{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-methylamino-ethylester,  
Hydrochlorid

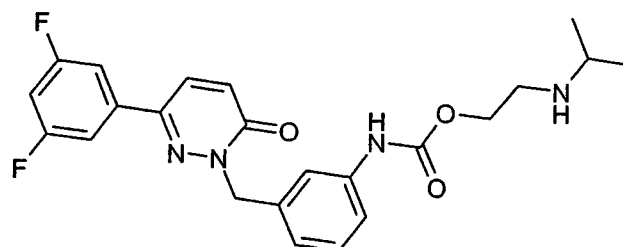


20

25

"A153"

{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-isopropylamino-ethylester,  
Hydrochlorid



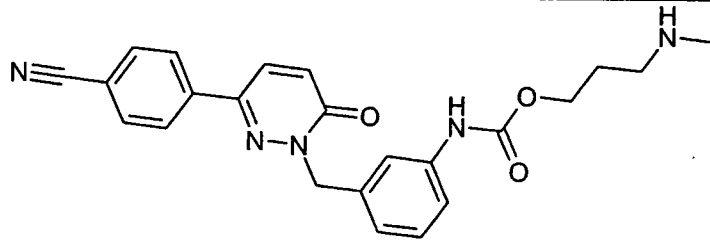
30

35

"A154"

{3-[3-(4-Cyan-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-methylamino-propylester,  
Hydrochlorid

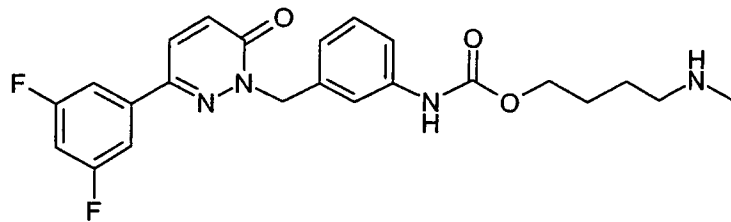
5



10

"A155"

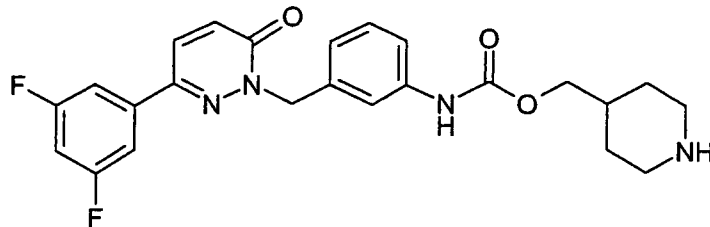
{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-4-methylamino-butylester,  
Hydrochlorid



15

"A156"

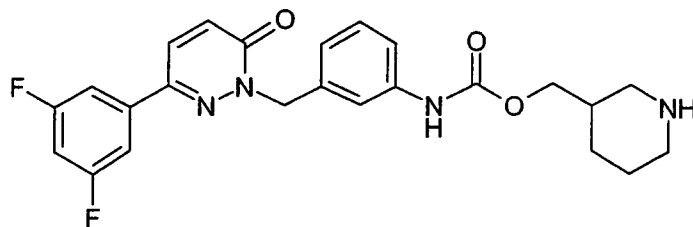
{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-piperidin-4-ylmethylester,  
Hydrochlorid



20

"A157"

{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-piperidin-3-ylmethylester,  
Hydrochlorid



25

30

"A158"

6-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-1-(3-dimethylamino-propyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

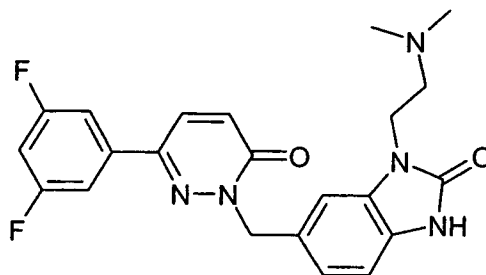
35

"A159"

6-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-1-

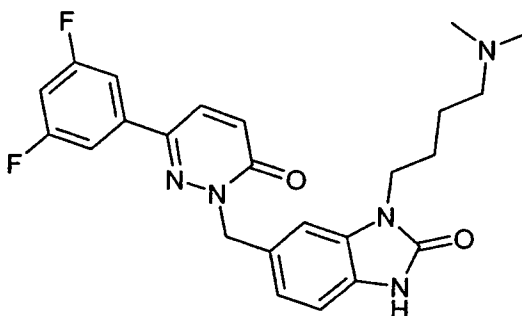
5

(2-dimethylamino-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on,  
Hydrochlorid



10

"A160" 6-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-1-(4-dimethylamino-butyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on,  
Hydrochlorid



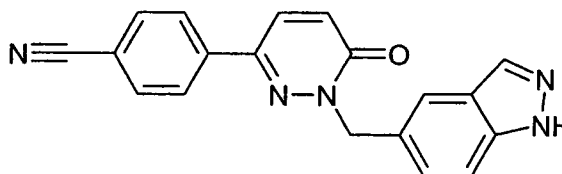
15

20

"A161" 6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2H-pyridazin-3-on

"A162" 4-[1-(1H-Indazol-5-ylmethyl)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzotrill

25



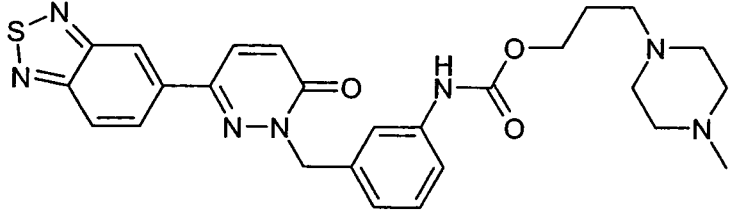
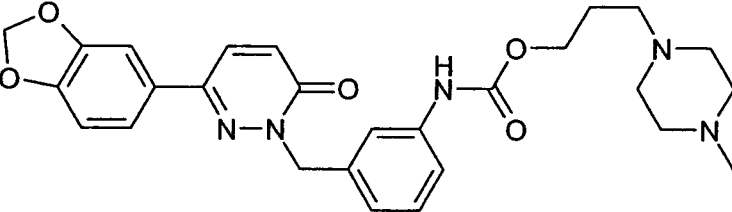
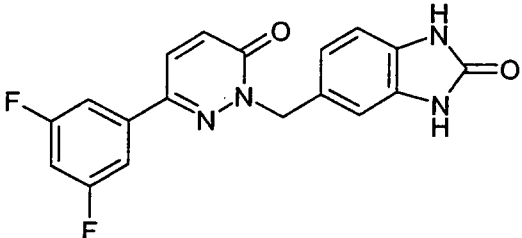
30

"A163" 6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-(1-oxy-chinolin-6-ylmethyl)-2H-pyridazin-3-on

"A164" 6-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-1H-chinolin-2-on

35

"A165" 2-(3-Amino-1H-indazol-5-ylmethyl)-6-(3,5-difluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on

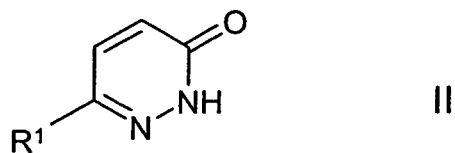
	<p>"A166" {3-[3-(3-Carbamoyl-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl]-carbaminsäure-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylester</p>
5	
10	<p>"A168"</p> 
15	<p>"A169" 5-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6<i>H</i>-pyridazin-1-ylmethyl]-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> 

25 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30 16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-15 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man

35 a) eine Verbindung der Formel II



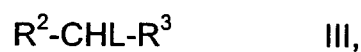


5

worin  $R^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel III

10



worin  $R^2$  und  $R^3$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben  
und

15

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

20

oder

b) einen Rest  $R^2$  in einen anderen Rest  $R^2$  umwandelt, indem  
man eine Aminogruppe acyliert,

25

oder

c) daß man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch  
Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden  
Mittel in Freiheit setzt,

30

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

35

- 5 17. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1-15 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
- 10 18. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1-15 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.
- 20 19. Verwendung nach Anspruch 18 von Verbindungen gemäß Anspruch 1-15, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
25 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der Tyrosinkinase durch die Verbindungen nach Anspruch 1-15 beeinflusst werden.
- 30 20. Verwendung nach Anspruch 18, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung von Met-Kinase durch die Verbindungen nach Anspruch 1-15 beeinflusst werden.
- 35 21. Verwendung nach Anspruch 19 oder 20, wobei die zu behandelnde Krankheit ein fester Tumor ist.
22. Verwendung nach Anspruch 21, wobei der feste Tumor aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens,

der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des  
Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des  
Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen  
Systems, des Magens, des Kehlkopft und/oder der Lunge stammt.

5

23. Verwendung nach Anspruch 21, wobei der feste Tumor aus der  
Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige  
Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und  
Brustkarzinom stammt.
24. Verwendung nach Anspruch 22, wobei der feste Tumor aus der  
Gruppe der Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome,  
Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und  
Brustkarzinom stammt.
25. Verwendung nach Anspruch 19 oder 20, wobei die zu behandelnde  
Krankheit ein Tumor des Blut- und Immunsystems ist.
26. Verwendung nach Anspruch 25, wobei der Tumor aus der Gruppe  
der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen  
Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen  
lymphatischen Leukämie stammt.
27. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I  
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, und/oder ihre  
pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere,  
einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und  
mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
28. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von  
(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I  
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, und/oder ihrer

10

15

20

25

30

35

pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und

5

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.

10

15

20

25

30

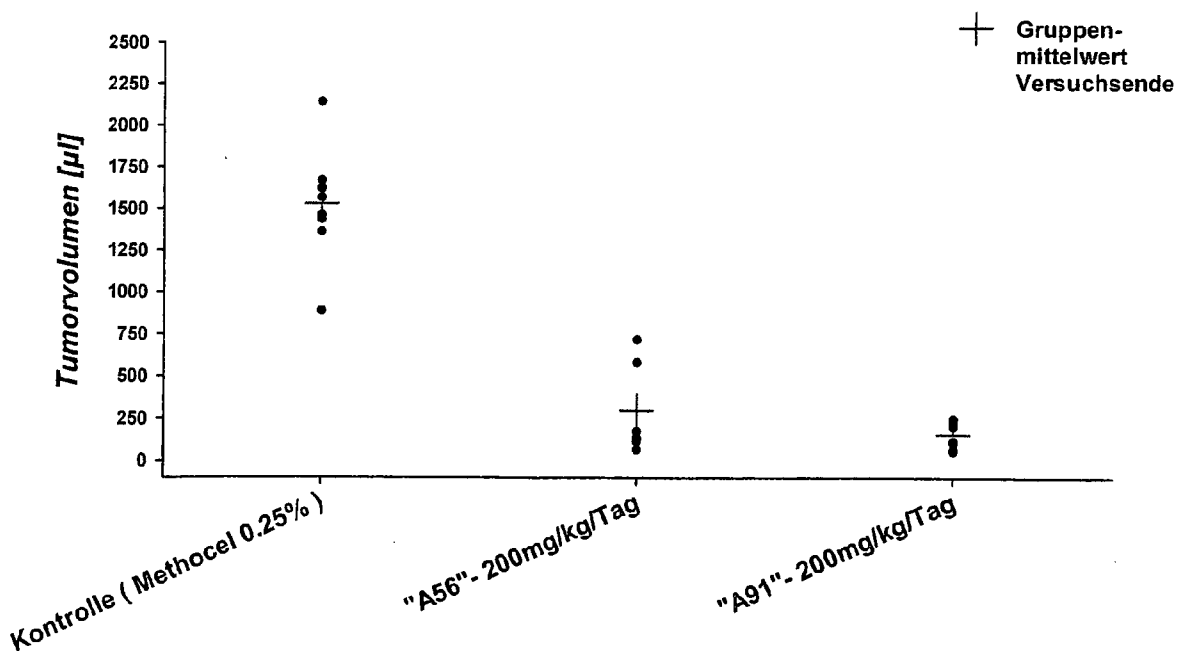
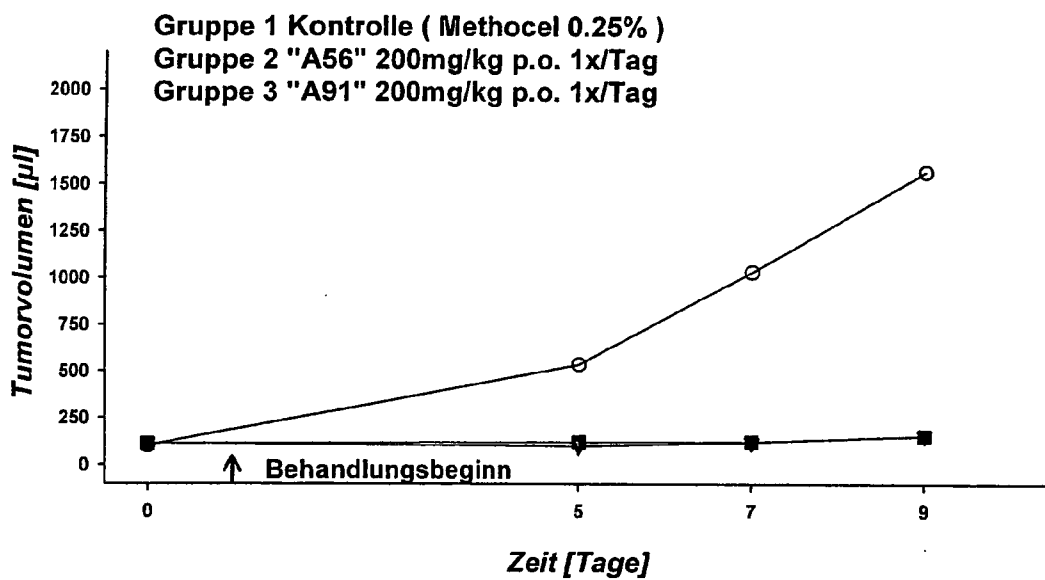
35

FIG. 1/1

## Effekt von "A56" und "A91" auf das Wachstum von TPR - Met / NIH 3T3 - Zellen in Balb C Nacktmäusen.

Zellzahl:  $4 \times 10^6$  Zellen/Maus ; Datum der Zelinjektion: 30.06.06 .

Median



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/010668

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07D237/14	C07D403/06
	C07D413/10	C07D417/06
	A61P35/00	
	C07D403/04	C07D405/06
	C07D417/04	C07D409/04
		A61K31/50
		A61K31/501
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)		
C07D A61K A61P		
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 2004/100960 A2 (GILEAD SCIENCES INC [US]; CANNIZZARO CARINA E [US]; CHEN JAMES M [US];) 25 November 2004 (2004-11-25) Drei Intermediate im Reaktionsschema auf page 547; example 246	1-15
X	WO 03/004494 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]; TSUTSUMI HIDEO [JP]; AKAHANE ATSUSHI) 16 January 2003 (2003-01-16) claims 1-8; example 67	1-15
X	EP 0 478 195 A1 (ROHM & HAAS [US]) 1 April 1992 (1992-04-01) table II; compound 204	1-15
X	RO 79 566 A2 (INST DE CERCETARI CHIMICO FARM [RO]) 17 August 1982 (1982-08-17) column 3, lines 16,22; compound (I)	1-15
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/>
		See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
*A	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*T
*E	earlier document but published on or after the international filing date	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
*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)	*X
*O	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	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
*P	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*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.
		*&
		document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19 March 2007		05/04/2007
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  Stroeter, Thomas

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/010668

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RO 79 562 A2 (INST DE CERCETARI CHIMICO FARM [RO]) 17 August 1982 (1982-08-17) column 3, lines 8,14; compound (I)	1-15
P,X	WO 2006/095666 A (KYORIN SEIYAKU KK [JP]; KOHNO YASUSHI [JP]; ADAMS DAVID ROGER [GB]; AN) 14 September 2006 (2006-09-14) pages 872,946; compounds (1), 273-275, 299-301	1-15
X	SALIVES, RICHARD ET AL: "Solid-phase syntheses of 6-arylpyridazin-3(2H)-ones" JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY, 7(3), 414-420 CODEN: JCCHFF; ISSN: 1520-4766, 23 March 2005 (2005-03-23), XP002423455 compound 1B	1-15
X	FONTAINE F ET AL: "Incorporating molecular shape into the alignment-free Grid-Independent Descriptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 47, no. 11, 24 April 2004 (2004-04-24), pages 2805-2815, XP002410361 ISSN: 0022-2623 compounds 5, 15	1-15
A	COLLETTI S L ET AL: "Hybrid-designed inhibitors of p38 MAP kinase utilizing N-arylpyridazinones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 46, 2003, pages 349-352, XP002966978 ISSN: 0022-2623 table 1	1-28
A	WO 03/037349 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; EGGENWEILER HANS-MICHAEL [DE]; WOLF MICHAEL [D]) 8 May 2003 (2003-05-08) the whole document	1-28
A	WO 01/09121 A (BASF AG [DE]; MOSET MARINA M [ES]; BERLANGA JOSE MARIA CASTELLANO [ES]) 8 February 2001 (2001-02-08) the whole document	1-28

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2006/010668

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004100960	A2	25-11-2004	NONE
WO 03004494	A	16-01-2003	NONE
EP 0478195	A1	01-04-1992	AT 180475 T 15-06-1999 AU 651375 B2 21-07-1994 AU 8460291 A 26-03-1992 CA 2051471 A1 01-03-1993 DE 69131268 D1 01-07-1999 DE 69131268 T2 30-12-1999 EG 19808 A 29-02-1996 ES 2131506 T3 01-08-1999 GR 3030277 T3 31-08-1999 HU 59379 A2 28-05-1992 IL 99542 A 11-01-2001 JP 3242140 B2 25-12-2001 JP 5286944 A 02-11-1993 JP 3166782 B2 14-05-2001 JP 5025164 A 02-02-1993 MX 9101158 A1 04-05-1992 NZ 239866 A 27-09-1994 PT 99015 A 31-08-1992 TR 26760 A 15-05-1995 US 5552409 A 03-09-1996
RO 79566	A2	17-08-1982	NONE
RO 79562	A2	17-08-1982	NONE
WO 2006095666	A	14-09-2006	NONE
WO 03037349	A	08-05-2003	CA 2462525 A1 08-05-2003 CN 1578665 A 09-02-2005 CZ 20040516 A3 18-08-2004 HU 0401984 A2 28-02-2005 JP 2005515975 T 02-06-2005 MX PA04003668 A 22-07-2004 SK 1862004 A3 03-08-2004 US 2004259863 A1 23-12-2004
WO 0109121	A	08-02-2001	AR 032279 A1 05-11-2003 AU 6388900 A 19-02-2001 BG 106392 A 29-12-2002 BR 0012896 A 18-06-2002 CA 2380644 A1 08-02-2001 CN 1377346 A 30-10-2002 CZ 20020302 A3 12-06-2002 EP 1218373 A2 03-07-2002 HU 0400540 A2 28-06-2004 JP 2003506368 T 18-02-2003 MX PA02001088 A 22-09-2003 NO 20020487 A 12-03-2002 NZ 516850 A 24-09-2004 PL 354144 A1 29-12-2003 SK 1512002 A3 06-11-2002 TR 200200928 T2 23-09-2002 ZA 200200477 A 22-04-2003



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2006/010668

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> INV. C07D237/14 C07D403/04 C07D403/06 C07D405/06 C07D409/04 C07D413/10 C07D417/04 C07D417/06 A61K31/50 A61K31/501 A61P35/00		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole ) C07D A61K A61P		
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		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/100960 A2 (GILEAD SCIENCES INC [US]; CANNIZZARO CARINA E [US]; CHEN JAMES M [US];) 25. November 2004 (2004-11-25) Drei Intermediate im Reaktionsschema auf Seite 547; Beispiel 246	1-15
X	WO 03/004494 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]; TSUTSUMI HIDEO [JP]; AKAHANE ATSUSHI) 16. Januar 2003 (2003-01-16) Ansprüche 1-8; Beispiel 67	1-15
X	EP 0 478 195 A1 (ROHM & HAAS [US]) 1. April 1992 (1992-04-01) Tabelle II; Verbindung 204	1-15
X	RO 79 566 A2 (INST DE CERCETARI CHIMICO FARM [RO]) 17. August 1982 (1982-08-17) Spalte 3, Zeilen 16,22; Verbindung (I)	1-15
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> 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 *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  <b>19. März 2007</b>		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts  <b>05/04/2007</b>
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  <b>Stroeter, Thomas</b>

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	RO 79 562 A2 (INST DE CERCETARI CHIMICO FARM [RO]) 17. August 1982 (1982-08-17) Spalte 3, Zeilen 8,14; Verbindung (I) -----	1-15
P,X	WO 2006/095666 A (KYORIN SEIYAKU KK [JP]; KOHNO YASUSHI [JP]; ADAMS DAVID ROGER [GB]; AN) 14. September 2006 (2006-09-14) Seiten 872,946; Verbindungen (1), 273-275, 299-301 -----	1-15
X	SALIVES, RICHARD ET AL: "Solid-phase syntheses of 6-arylpyridazin-3(2H)-ones" JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY, 7(3), 414-420 CODEN: JCCHFF; ISSN: 1520-4766, 23. März 2005 (2005-03-23), XP002423455 Verbindung 1B -----	1-15
X	FONTAINE F ET AL: "Incorporating molecular shape into the alignment-free Grid-Independent Descriptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 47, Nr. 11, 24. April 2004 (2004-04-24), Seiten 2805-2815, XP002410361 ISSN: 0022-2623 Verbindungen 5, 15 -----	1-15
A	COLLETTI S L ET AL: "Hybrid-designed inhibitors of p38 MAP kinase utilizing N-arylpyridazinones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 46, 2003, Seiten 349-352, XP002966978 ISSN: 0022-2623 Tabelle 1 -----	1-28
A	WO 03/037349 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; EGGENWEILER HANS-MICHAEL [DE]; WOLF MICHAEL [D]) 8. Mai 2003 (2003-05-08) das ganze Dokument -----	1-28
A	WO 01/09121 A (BASF AG [DE]; MOSET MARINA M [ES]; BERLANGA JOSE MARIA CASTELLANO [ES]) 8. Februar 2001 (2001-02-08) das ganze Dokument -----	1-28

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/010668

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004100960	A2	25-11-2004	KEINE
WO 03004494	A	16-01-2003	KEINE
EP 0478195	A1	01-04-1992	AT 180475 T 15-06-1999 AU 651375 B2 21-07-1994 AU 8460291 A 26-03-1992 CA 2051471 A1 01-03-1993 DE 69131268 D1 01-07-1999 DE 69131268 T2 30-12-1999 EG 19808 A 29-02-1996 ES 2131506 T3 01-08-1999 GR 3030277 T3 31-08-1999 HU 59379 A2 28-05-1992 IL 99542 A 11-01-2001 JP 3242140 B2 25-12-2001 JP 5286944 A 02-11-1993 JP 3166782 B2 14-05-2001 JP 5025164 A 02-02-1993 MX 9101158 A1 04-05-1992 NZ 239866 A 27-09-1994 PT 99015 A 31-08-1992 TR 26760 A 15-05-1995 US 5552409 A 03-09-1996
RO 79566	A2	17-08-1982	KEINE
RO 79562	A2	17-08-1982	KEINE
WO 2006095666	A	14-09-2006	KEINE
WO 03037349	A	08-05-2003	CA 2462525 A1 08-05-2003 CN 1578665 A 09-02-2005 CZ 20040516 A3 18-08-2004 HU 0401984 A2 28-02-2005 JP 2005515975 T 02-06-2005 MX PA04003668 A 22-07-2004 SK 1862004 A3 03-08-2004 US 2004259863 A1 23-12-2004
WO 0109121	A	08-02-2001	AR 032279 A1 05-11-2003 AU 6388900 A 19-02-2001 BG 106392 A 29-12-2002 BR 0012896 A 18-06-2002 CA 2380644 A1 08-02-2001 CN 1377346 A 30-10-2002 CZ 20020302 A3 12-06-2002 EP 1218373 A2 03-07-2002 HU 0400540 A2 28-06-2004 JP 2003506368 T 18-02-2003 MX PA02001088 A 22-09-2003 NO 20020487 A 12-03-2002 NZ 516850 A 24-09-2004 PL 354144 A1 29-12-2003 SK 1512002 A3 06-11-2002 TR 200200928 T2 23-09-2002 ZA 200200477 A 22-04-2003