



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 33 509 T2 2006.10.26

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 041 985 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 33 509.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US98/26224

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 963 829.1

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 1999/032114

(86) PCT-Anmeldetag: 21.12.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 01.07.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 11.10.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 15.02.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 26.10.2006

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

996027 22.12.1997 US

143529 28.08.1998 US

181969 29.10.1998 US

(73) Patentinhaber:

Schering Corp., Kenilworth, N.J., US

(74) Vertreter:

Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

BISHOP, R., Walter, Pompton Plains, NJ 07444, US;

CATINO, J., Joseph, Guilford, CT 06437, US;

DOLL, J., Ronald, Maplewood, NJ 07040, US;

GANGULY, Ashit, Upper Montclair, NJ 07043, US;

GIRIJAVALLABHAN, Viyyoor, Parsippany, NJ

07054, US; KIRSCHMEIER, Paul, Basking Ridge,

NJ 07920, US; LIU, Ming, Fanwood, NJ 07023, US;

NIELSEN, L., Loretta, Millington, NJ 07946, US;

CUTLER, L., David, Moorestown, NJ 08057, US

(54) Bezeichnung: BENZOCYCLOCHEPTAPYRIDINEZUSAMMENSETZUNGEN UND ANTINEOPLASTISCHE ARZNEIMITTEL ALS KOMBINATIONSTHERAPEUTIKA FÜR THERAPIE DER ZELLPROLIFERATION

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

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

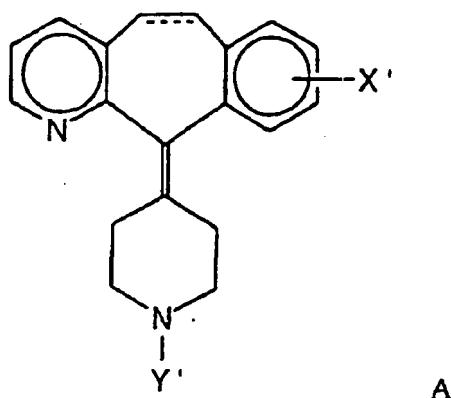
Beschreibung

[0001] Diese Erfindung beschreibt neue Verwendungen eines FPT-Inhibitors zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Subjekten, die an proliferierenden Erkrankungen leiden, wie Krebsen, Tumoren und Metastasenerkrankung. Diese Erfindung liefert insbesondere die Verwendungen zur Herstellung eines Medikaments zum Inhibieren der Proliferation von Zellen, insbesondere Krebszellen, die die kombinierte Verwendung von (1) eines Farnesylproteintransferase- ("FPT")-Inhibitors und (2) eines antineoplastischen Mittels und/oder Strahlungstherapie beinhalten.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Onkogene kodieren oft Proteinkomponenten von Signalübertragungswegen, was zu Stimulation von Zellwachstum und Mitogenese führt. Mutation und/oder Überexprimierung bestimmter Onkogene ist oft mit zellulärer Transformation und menschlichem Krebs assoziiert. Um Transformierungspotential zu erlangen, muss der Vorläufer des Ras-Onkogens am Cysteinrest farnesyliert werden, der sich in einem Carboxyl-terminalen Tetrapeptid befindet. Inhibitoren des Enzyms, das diese Modifikation katalysiert, Farnesylproteintransferase, sind daher als Antikrebsmittel für Tumoren vorgeschlagen worden. Mutierte, onkogene Formen von ras finden sich oft in vielen menschlichen Krebsen, insbesondere in mehr als 50 % der Colon- und Pankreaskarzinome (Kohl et al., Science, Vol. 260, 1934 bis 1937, 1993). Von ras verschiedene Proteine können bei der Tumorigenität eine Rolle spielen und benötigen für ihre biologische Aktivität möglicherweise ebenfalls Farnesylierung.

[0003] Die internationale Veröffentlichung mit der Nummer WO-A-92/11034 (veröffentlicht am 9. Juli 1992) offenbart ein Verfahren zum Erhöhen der Empfindlichkeit eines Tumors gegenüber einem antineoplastischen Mittel (wenn der Tumor gegen das antineoplastische Mittel resistent ist) durch die gleichzeitige Verabreichung des antineoplastischen Mittels und (unter anderem) eines Potentierungsmittels mit der Formel:

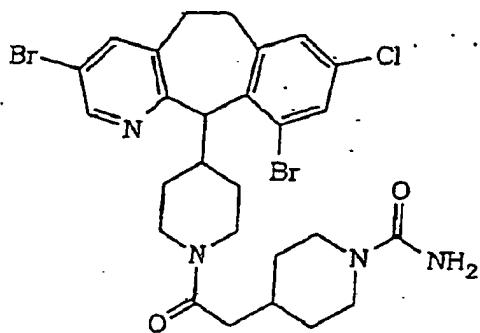


wobei die punktierte Linie für eine optionale Doppelbindung steht, X' Wasserstoff oder Halogen ist und Y' Wasserstoff, substituiertes Carboxylat oder substituiertes Sulfonyl ist. Y' kann beispielsweise unter anderem -CO-OR' sein, wobei R' C-1- bis C-6-Alkyl oder substituiertes Alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, C-7- bis C-12-Aralkyl oder substituiertes Aralkyl, 2-, -3- oder 4-Piperidyl oder N-substituiertes Piperidyl ist. Y' kann auch unter anderem SO₂R' sein, wobei R' C-1- bis C-6-Alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, C-7- bis C-12-Aralkyl oder substituiertes Aralkyl ist. Beispiele für solche Potentierungsmittel schließen 11-(4-Piperidyliden)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine wie Loratadin ein. Beispiele für antineoplastische Mittel sind: Vinca-Alkaloide, Epipodophyllotoxine, Anthracyclin-Antibiotika, Actinomycin D, Plicamycin, Puromycin, Gramicidin D, Taxol, Colchicin, Cytochalasin B, Emetin, Maytansin und Amsacrin. Die Veröffentlichung WO-A-92/11034 konzentriert sich auf das Potentieren der antineoplastischen Mittel durch einen speziellen Wirkmechanismus: Inhibieren der Resistenz gegen mehrere Arzneimittel.

[0004] In Anbetracht der Notwendigkeit verbesserter Behandlungen für proliferierende Erkrankungen, insbesondere Krebse, wären neue Behandlungsverfahren ein willkommener Beitrag zum Stand der Technik. Die vorliegende Erfindung liefert Verwendungen eines FPT-Inhibitors zur Herstellung eines Medikaments für solche Behandlungen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0005] Die vorliegende Erfindung liefert Verwendungen des FPT-Inhibitors



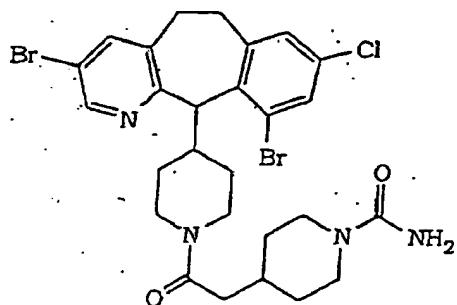
(+) -Enantiomer

zur Herstellung eines Medikaments zur gleichzeitigen oder sequentiellen Verwendung mit einem antineoplastischen Mittel und/oder Strahlungstherapie zur Behandlung einer proliferierenden Erkrankung bei einem Patienten, der dieser Behandlung bedarf.

[0006] Die durch die Verwendungen der vorliegenden Erfindung hergestellten Medikamente sind besonders brauchbar zur Behandlung verschiedener Krebse, insbesondere epithelialer Krebse, z. B. Prostatakrebs, Lungenkrebs, Brustkrebs, Colorektalkrebs und Pankreaskrebs. In bevorzugten Ausführungsformen wird der FPT-Inhibitor mit einem der folgenden antineoplastischen Mittel kombiniert: Gemcitabin, Paclitaxel (Taxol®), 5-Fluoruracil (5-FU), Cyclophosphamid (Cytoxan®), Temozolomid oder Vincristin.

[0007] In einer bevorzugten Ausführungsform ist das antineoplastische Mittel beispielsweise Gemcitabin. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist der zu behandelnde Krebs ein Pankreaskrebs.

[0008] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform liefert die vorliegende Erfindung Verwendungen des FPT-Inhibitors

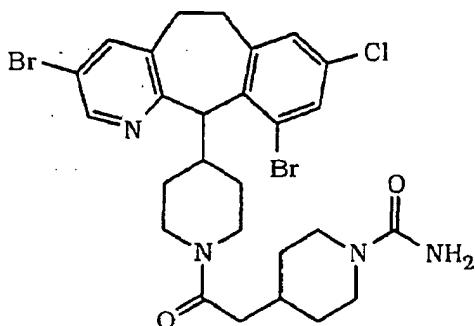


(+) Enantiomer

zur Herstellung eines Medikaments zur gleichzeitigen oder sequentiellen Verwendung mit einem Mikrotubuli beeinflussenden Mittel (z. B. Paclitaxel) zur Behandlung einer proliferierenden Erkrankung bei einem Patienten, der dieser Behandlung bedarf.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0009] Die FPT-Inhibitorverbindung ist in den [Fig. 1](#) bis [Fig. 38](#) (mitunter als "Verbindung X" bezeichnet) wie folgt:



(+) -Enantiomer

[0010] [Fig. 1](#) bis [Fig. 15](#) zeigen drei Beispiele, in denen eindeutig Synergie beobachtet wurde. Ähnliche Ergebnisse wurden in den DLD-1 Colon-, HTB177 Lungen-, PA-1-Eierstock-, LNCaP-Prostata-, AsPC-1-Pankreas- und PANC-1-Pankreasmodellen (Daten nicht gezeigt) beobachtet. Eindeutiger Antagonismus wurde bei einer Zelllinie MDA-MB-231 ([Fig. 16](#)-[Fig. 20](#)) beobachtet. Gemischte Ergebnisse zeigten sich in MDA-MB-468 ([Fig. 21](#)-[Fig. 35](#)).

[0011] [Fig. 1](#) zeigt insbesondere ein Isobologramm für MiaPaCa2-Pankreastumorzellen, die in vitro mit einer FPT-Inhibitorverbindung und Paclitaxel behandelt worden sind. Die x-Achse zeigt die Menge an Paclitaxel, ausgedrückt als ng/ml. Die y-Achse zeigt die Menge an Verbindung X in μ M-Einheiten. Wenn die experimentelle Kurve unter die gerade diagonale Linie fällt, wie es hier der Fall ist, steht dies für eine synergistische Wechselwirkung. (Siehe z. B. M. A. O'Connell und R. D. Wolfinger, J. Computational and Graphical Statistics 6: 224-241, 1997, und M. C. Berenbaum, Pharmacol. Rev. 41: 93-141, 1989).

[0012] [Fig. 2](#) zeigt ein dreidimensionales Zellenproliferationsmodell, von dem [Fig. 1](#) abgeleitet wurde.

[0013] [Fig. 3](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor der statistischen Analyse auf Arzneimittelwechselwirkungen von Paclitaxel (Dosierung in Form von ng/ml entlang der x-Achse) und Verbindung X (Dosierungen in μ M-Einheiten, wie in dem Kästchen auf der rechten Seite der Kurven angegeben) in MiaPaCa2-Zellen. Die y-Achse zeigt das prozentuale Überleben der Zellen.

[0014] [Fig. 4](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor statistischer Analyse für Verbindung X (Dosierungen in μ M-Einheiten, wie entlang der x-Achse gezeigt) in MiaPaCa2-Zellen, wobei die y-Achse das prozentuale Überleben der Zellen zeigt.

[0015] [Fig. 5](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor statistischer Analyse für Paclitaxel (Dosierungen in ng/ml, wie entlang der x-Achse gezeigt) in MiaPaCa2-Zellen, wobei die y-Achse das prozentuale Überleben der Zellen zeigt.

[0016] [Fig. 6](#) zeigt insbesondere ein Isobologramm für DU-145 Prostatazellen, die in vitro mit einer FPT-Inhibitorverbindung und Paclitaxel behandelt worden sind. Die x-Achse zeigt die Menge an Paclitaxel in Form von ng/ml. Die y-Achse zeigt die Menge an Verbindung X in μ M-Einheiten.

[0017] [Fig. 7](#) zeigt ein dreidimensionales Modell, von dem [Fig. 6](#) erzeugt wurde.

[0018] [Fig. 8](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor der statistischen Analyse auf Arzneimittelwechselwirkungen von Paclitaxel (Dosierung in Form von ng/ml entlang der x-Achse) und Verbindung X (Dosierungen in μ M-Einheiten, wie in dem Kästchen auf der rechten Seite der Kurven angegeben) in DU-145-Zellen. Die y-Achse zeigt das prozentuale Überleben der Zellen.

[0019] [Fig. 9](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor statistischer Analyse für Verbindung X (Dosierungen in μ M-Einheiten, wie entlang der x-Achse gezeigt) in DU-145-Zellen, wobei die y-Achse das prozentuale Überleben der Zellen zeigt.

[0020] [Fig. 10](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor der statistischen Analyse für Paclitaxel (Dosierungen in ng/ml, wie entlang der x-Achse gezeigt) in DU-145-Zellen, wobei die y-Achse das prozentuale Überleben der Zellen zeigt.

[0021] [Fig. 11](#) zeigt ein Isobologramm für MidT#2-1 Mausmammatumorzellen, die in vitro mit einer FPT-Inhibitorverbindung und Paclitaxel behandelt worden sind. Die x-Achse zeigt die Menge an Paclitaxel in Form von ng/ml. Die y-Achse zeigt die Menge an Verbindung X in μ M-Einheiten.

[0022] [Fig. 12](#) zeigt ein dreidimensionales Zellenproliferationsmodell, von dem [Fig. 11](#) abgeleitet wurde.

[0023] [Fig. 13](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor der statistischen Analyse auf Arzneimittelwechselwirkungen von Paclitaxel (Dosierung in Form von ng/ml entlang der x-Achse) und Verbindung X (Dosierungen in μ M-Einheiten, wie in dem Kästchen auf der rechten Seite der Kurven angegeben) in MidT#2-1-Zellen. Die y-Achse zeigt das prozentuale Überleben der Zellen.

[0024] [Fig. 14](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor der statistischen Analyse für Verbindung X (Dosierungen in μ M-Einheiten, wie entlang der x-Achse gezeigt) in MidT#2-1-Zellen, wobei die y-Achse das prozentuale Überleben der Zellen zeigt.

[0025] [Fig. 15](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor der statistischen Analyse für Paclitaxel (Dosierungen in ng/ml, wie entlang der X-Achse gezeigt) in MidT#2-1-Zellen, wobei die y-Achse das prozentuale Überleben der Zellen zeigt.

[0026] [Fig. 16](#) zeigt ein Isobologramm für MDA-MB-231 Brusttumorzellen, die in vitro mit einer FPT-Inhibitorverbindung und Paclitaxel behandelt worden sind. Die x-Achse zeigt die Menge an Paclitaxel in Form von ng/ml. Die y-Achse zeigt die Menge an Verbindung X in μ M-Einheiten.

[0027] [Fig. 17](#) zeigt ein dreidimensionales Zellenproliferationsmodell, von dem [Fig. 16](#) erzeugt wurde.

[0028] [Fig. 18](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor der statistischen Analyse auf Arzneimittelwechselwirkungen von Paclitaxel (Dosierung in Form von ng/ml entlang der x-Achse) und Verbindung X (Dosierungen in μ M-Einheiten, wie in dem Kästchen auf der rechten Seite der Kurven angegeben) in MDA-MB-231-Zellen. Die y-Achse zeigt das prozentuale Überleben der Zellen:

[0029] [Fig. 19](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor der statistischen Analyse für Verbindung X (Dosierungen in μ M-Einheiten, wie entlang der x-Achse gezeigt) in MDA-MB-231-Zellen, wobei die y-Achse das prozentuale Überleben der Zellen zeigt.

[0030] [Fig. 20](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor der statistischen Analyse für Paclitaxel (Dosierungen in ng/ml, wie entlang der x-Achse gezeigt) in MDA-MB-231-Zellen, wobei die y-Achse das prozentuale Überleben der Zellen zeigt.

[0031] [Fig. 21](#) zeigt ein Isobologramm für Studie Nr. 1 von MDA-MB-468 Brusttumorzellen, die in vitro mit einer FPT-Inhibitorverbindung und Paclitaxel behandelt worden sind (das hier gegebene Beispiel E). Die x-Achse zeigt die Menge an Paclitaxel, ausgedrückt in ng/ml. Die y-Achse zeigt die Menge an Verbindung X in μ M-Einheiten.

[0032] [Fig. 22](#) zeigt ein dreidimensionales Zellenproliferationsmodell, von dem [Fig. 21](#) erzeugt wurde.

[0033] [Fig. 23](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor der statistischen Analyse auf Arzneimittelwechselwirkungen von Paclitaxel (Dosierung in Form von ng/ml entlang der x-Achse) und Verbindung X (Dosierungen in μ M-Einheiten, wie in dem Kästchen auf der rechten Seite der Kurven angegeben) in MDA-MB-468-Zellen. Die y-Achse zeigt das prozentuale Überleben der Zellen.

[0034] [Fig. 24](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor der statistischen Analyse für Paclitaxel (Dosierungen in ng/ml angegeben, wie entlang der x-Achse gezeigt) in MDA-MB-468-Zellen, wobei die y-Achse das prozentuale Überleben der Zellen zeigt.

[0035] [Fig. 25](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor der statistischen Analyse für Verbindung X (Dosierungen in μ M-Einheiten, wie entlang der x-Achse gezeigt) in MDA-MB-468-Zellen, wobei die y-Achse das prozentuale Überleben der Zellen zeigt.

[0036] [Fig. 26](#) zeigt ein Isobologramm für Studie Nr. 2 von MDA-MB-468 Brusttumorzellen, die in vitro mit einer FPT-Inhibitorverbindung und Paclitaxel behandelt worden sind (das hier gegebene Beispiel F). Die x-Achse

zeigt die Menge an Paclitaxel, ausgedrückt in ng/ml. Die y-Achse zeigt die Menge an Verbindung X in μ M-Einheiten.

[0037] [Fig. 27](#) zeigt ein dreidimensionales Zellenproliferationsmodell, von dem [Fig. 26](#) erzeugt wurde.

[0038] [Fig. 28](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor der statistischen Analyse auf Arzneimittelwechselwirkungen von Paclitaxel (Dosierung ausgedrückt in ng/ml entlang der x-Achse) und Verbindung X (Dosierungen in μ M-Einheiten, wie in dem Kästchen auf der rechten Seite der Kurven angegeben) in MDA-MB-468-Zellen. Die y-Achse zeigt das prozentuale Überleben der Zellen.

[0039] [Fig. 29](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor der statistischen Analyse für Verbindung X (Dosierungen in μ M-Einheiten, wie entlang der x-Achse gezeigt) in MDA-MB-468-Zellen, wobei die y-Achse das prozentuale Überleben der Zellen zeigt.

[0040] [Fig. 30](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor der statistischen Analyse für Paclitaxel (Dosierungen ausgedrückt in ng/ml, wie entlang der x-Achse gezeigt) in MDA-MB-468-Zellen, wobei die y-Achse das prozentuale Überleben der Zellen zeigt.

[0041] [Fig. 31](#) zeigt ein Isobologramm für Studie Nr. 3 von MDA-MB-468 Brusttumorzellen, die in vitro mit einer FPT-Inhibitorverbindung und Paclitaxel behandelt worden sind. (das hier gegebene Beispiel G). Die x-Achse zeigt die Menge an Paclitaxel, ausgedrückt in ng/ml. Die y-Achse zeigt die Menge an Verbindung X in μ M-Einheiten.

[0042] [Fig. 32](#) zeigt ein dreidimensionales Zellenproliferationsmodell, von dem [Fig. 31](#) erzeugt wurde.

[0043] [Fig. 33](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor der statistischen Analyse auf Arzneimittelwechselwirkungen von Paclitaxel (Dosierung ausgedrückt in ng/ml entlang der x-Achse) und Verbindung X (Dosierungen in μ M-Einheiten, wie in dem Kästchen auf der rechten Seite der Kurven angegeben) in MDA-MB-468-Zellen. Die y-Achse zeigt das prozentuale Überleben der Zellen.

[0044] [Fig. 34](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor der statistischen Analyse für Verbindung X (Dosierungen in μ M-Einheiten, wie entlang der x-Achse gezeigt) in MDA-MB-468-Zellen, wobei die y-Achse das prozentuale Überleben der Zellen zeigt.

[0045] [Fig. 35](#) zeigt eine Dosis-Wirkungskurve vor statistischer Analyse für Paclitaxel (Dosierungen ausgedrückt in ng/ml, wie entlang der x-Achse gezeigt) in MDA-MB-468-Zellen, wobei die y-Achse das prozentuale Überleben der Zellen zeigt.

[0046] [Fig. 36](#) zeigt graphisch die in Tabelle 2 wiedergegebenen Daten, die nachfolgend in der vorliegenden Beschreibung beschrieben sind. Die Y-Achse (vertikale Achse, Zahlen 0-1500) zeigt das Tumorvolumen in Kubikmillimetern (mm^3) am Tag 25. Die X-Achse (horizontale Achse, Ziffern 1-8) steht für die verabreichten Substanzen. Ziffern 1-8 stehen für: 1 ist das Vehikel; 2 ist die FPT-Inhibitorverbindung (in Tabelle 2 als "Verbindung X" identifiziert); 3 ist Cytoxan; 4 ist 5-FU; 5 ist Vincristin; 6 ist die FPT-Inhibitorverbindung plus Cytoxan; 7 ist die FPT-Inhibitorverbindung plus 5-FU und 8 ist die FPT-Inhibitorverbindung plus Vincristin. [Fig. 36](#) zeigt Experimente, bei denen HTB177-Zellen am Tag 0 subkutan Nacktmäusen implantiert wurden. Die FPT-Inhibitorverbindung, oral vier Mal täglich an den Tagen 1-26 mit 40 mpk dosiert, führte zu 68 % Inhibierung des Tumorwachstums. Chemotherapeutika wurden am 13. Tag intraperitoneal verabreicht. Die Cytotoxika ergaben bei Verwendung als einzelne Mittel 9 %, 28 % und 7 % Inhibierung für Cytoxan (Cyclophosphamid) (200 mpk), 5-Fluoruracil (5-FU) (50 mpk) beziehungsweise Vincristin (1 mpk). Wenn die FPT-Inhibitorverbindung X (40 mpk) in Kombination mit den Cytotoxika verwendet wurde, wurde für die Kombination mit Cytoxan, 5-FU und Vincristin eine Tumorwachstuminhibierung von 81 %, 80 % beziehungsweise 80 % erhalten. Diese Ergebnisse zeigen, dass verbesserte Effizienz beobachtet wurde, wenn die FPT-Verbindung mit den cytotoxischen chemotherapeutischen Mitteln kombiniert wurde, verglichen mit der Behandlung mit einzelnen Mitteln. Ähnliche Ergebnisse wurden beobachtet, wenn die FPT-Verbindung in einem zwei Mal täglich erfolgenden Dosierschema verwendet wurde. Die Daten in [Fig. 36](#), wiedergegeben durch Balken 6, 7 und 8, hatten einen P-Wert < 0,05, verglichen mit der Behandlung mit jedem Einzelmittel.

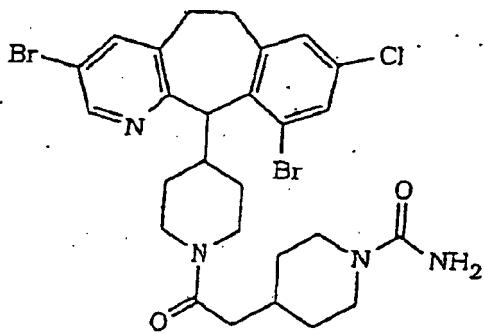
[0047] [Fig. 37](#) stellt Tumorregressionsdaten graphisch dar. Die Y-Achse (vertikale Achse, Ziffern 0-2000) zeigt das Tumorvolumen in Kubikmillimetern (mm^3). Die X-Achse (horizontale Achse, Ziffern 1-7) steht für die verabreichten Substanzen. Ziffern 1-7 stehen für: 1 ist 20 % HPBCD (Vehikel); 2 ist die FPT-Inhibitorverbin-

dung X dosiert mit 2,5 mpk; 3 ist die FPT-Inhibitorverbindung X dosiert mit 10 mpk; 4 ist die FPT-Inhibitorverbindung X dosiert mit 20 mpk; 5 ist die FPT-Inhibitorverbindung X dosiert mit 30 mpk; 6 ist die FPT-Inhibitorverbindung X dosiert mit 10 mpk und Cytoxan dosiert mit 200 mpk; und 7 ist Cytoxan dosiert mit 200 mpk. Die Anzahl der Tage (0, 7, 14, 21 oder 21), die durch einen speziellen Balken in dem Graphen wiedergegeben wird, wird durch eines der in der Legende in dem oberen rechten Abschnitt von [Fig. 37](#) gezeigten Muster wiedergegeben. Die Daten in [Fig. 37](#) wurden aus der Bewertung der FPT-Inhibitorverbindung in einem transgenen Mausmodell erhalten, in dem ein aktiviertes H-Ras-Onkogen aus saurem Molkenpromotor exprimiert wurde (Nielsen et al., Evaluation of the wap-ras Transgenic Mouse as a Model System for Testing Anticancer Drugs, Cancer Research 52, 3733-3738, 1. Juli, 1992). Da das Transgen auf dem Y-Chromosom lag, entwickelten männliche transgene Tiere reproduzierbar Tumoren (Brust und Speicheldrüse) im Alter von etwa 1,5 bis 2 Monaten. Dieses Modell wurde in einem therapeutischen Modus durchgeführt, in dem die Behandlung initiiert wurde, nachdem die Mäuse tastbare Tumoren (mittlere Tumogröße am Anfang der Verabreichung war 200 mm^3) entwickelt hatten. Die Mäuse erhielten oral vier Mal am Tag 2,5, 10, 20 oder 30 mpk der FPT-Inhibitorverbindung für 4 Wochen. Einige Mäuse wurden auch durch wöchentliche intraperitoneale Injektion mit Cytoxan (Cyclophosphamid) in 200 mpk behandelt. Die Wachstumskurven der verschiedenen Behandlungsgruppen sind in der Balkengraphik in [Fig. 37](#) gezeigt. In der vehikelbehandelten Kontrollgruppe wuchsen die Tumoren im Verlauf des Experiments auf ein Volumen $> 1500 \text{ mm}^3$ am Ende der Studie. Cytoxan allein führte zu nahezu vollständiger Inhibition des Tumorwachstums, jedoch zu keiner signifikanten Tumorregression. Die FPT-Inhibitorverbindung führte in den Dosierniveaus 20 und 30 mpk zu signifikanter Tumorregression. Die FPT-Inhibitorverbindung verlangsamte die Geschwindigkeit des Tumorwachstums in 2,5 oder 10 mpk, führte jedoch nicht zur Tumorregression. Während Cytoxan oder 10 mpk der FPT-Inhibitorverbindung als Einzelmittel nicht zu Tumorregressionen führten, führte überraschenderweise die Kombination dieser Behandlungen zu signifikanter Tumorregression. Dies zeigt, dass größere Ansprachen des Tumors bei niedrigeren Dosen der FPT-Inhibitorverbindung erhalten werden kann, wenn sie in Kombination mit einem Standard-Chemotherapeutikum wie Cytoxan verwendet werden.

[0048] [Fig. 38](#) zeigt Daten für die Kombinationstherapie (in dem transgenen Wap-ras Modell) mit Verbindung X und Paclitaxel relativ zu mittlerem Tumorvolumen (ausgedrückt in mm^3 entlang der y-Achse) im Zeitverlauf. Die Kurve mit den weißen Kästchen steht für Paclitaxel allein (5 mpk), die weißen Kreise stehen für Verbindung X allein (20 mpk), die kreuzschraffierten Kästchen stehen für die Kombination von Paclitaxel (5 mpk) plus Verbindung X (20 mpk), und die schwarzen Kästchen stehen für Vehikel ohne Arzneimittel.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0049] Die vorliegende Erfindung liefert Verwendungen des FPT-Inhibitors



(+)-Enantiomer

zur Herstellung eines Medikaments zur gleichzeitigen oder sequentiellen Verwendung mit einem antineoplastischen Mittel und/oder Strahlungstherapie zur Behandlung einer proliferierenden Erkrankung bei einem Patienten, der dieser Behandlung bedarf.

[0050] FPT-Inhibitoren sind Verbindungen, die (i) FPT potent inhibieren (jedoch vorzugsweise nicht Geranylgeranylproteintransferase I, *in vitro*), (ii) die phänotypische Veränderung blockieren, die durch eine Form von transformierender H-ras, die ein Farnesylakzeptor ist (jedoch vorzugsweise nicht durch eine Form von transformierender H-ras, die gentechnisch so verändert worden ist, dass sie ein Geranylgeranylakzeptor ist) induziert wird, (iii) die intrazelluläre Farnesylierung von ras blockieren, und (iv) das abnormale Zellwachstum blockieren.

[0051] Das gemäß den erfindungsgemäßen Verwendungen hergestellte Medikament zur Behandlung proliferierender Erkrankungen beinhaltet ein Medikament zur Behandlung (Inhibierung) des abnormalen Wachstums von Zellen einschließlich transformierter Zellen bei einem Patienten, der dieser Behandlung bedarf (z. B. einem Säuger, wie einem Menschen), wobei eine wirksame Menge des FPT-Inhibitors und eine wirksame Menge eines chemotherapeutischen Mittels und/oder Strahlung in einer Form zur gleichzeitigen oder sequentiellen Verabreichung vorliegen. Abnormales Wachstum von Zellen bedeutet Zellwachstum, das von normalen Regulierungsmechanismen unabhängig ist (z. B. Verlust der Kontaktinhibierung), einschließlich des abnormalen Wachstums von: (1) Tumorzellen (Tumoren), die ein aktiviertes Ras-Onkogen exprimieren; (2) Tumorzellen, bei denen das Ras-Protein infolge von onkogener Mutation in einem anderen Gen aktiviert worden ist, und (c) gutartigen und bösartigen Zellen anderer proliferierender Erkrankungen.

[0052] In bevorzugten Ausführungsformen beinhalten die erfindungsgemäßen Verwendungen Verwendungen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Inhibierung des Tumorwachstums bei einem Patienten, der dieser Behandlung bedarf (z. B. einem Säuger, wie einem Menschen), indem gleichzeitig oder sequentiell (1) eine wirksame Menge des FPT-Inhibitors und (2) eine wirksame Menge eines antineoplastischen Mittels und/oder Strahlungstherapie verabreicht werden. Beispiele für Tumoren, die behandelt werden können, schließen epitheliale Krebse, z. B. Prostatakrebs, Lungenkrebs (z. B. Lungen-Adenocarcinom), Pankreaskrebs (z. B. Pankreascarcinom, wie beispielsweise exokrines Pankreascarcinom), Brustkrebs, Colonkrebs (z. B. colorektale Carcinome, wie beispielsweise Colon-Adenocarcinom und Colon-Adenom), Eierstockkrebs und Blasencarcinom ein, sind jedoch nicht auf diese begrenzt. Melanom, myeloide Leukämien (beispielsweise akute myelogene Leukämie), Sarkome, Schilddrüsenfollikelkrebs und myelodysplastisches Syndrom gehören zu anderen Krebsen, die behandelt werden können.

[0053] Die erfindungsgemäßen Verwendungen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung proliferierender Erkrankungen beinhalten auch eine Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung (Inhibierung) sowohl gutartiger als auch bösartiger proliferierender Erkrankungen, bei denen ras-Proteine irrtümlich infolge von onkogener Mutation in anderen Genen aktiviert werden, d. h. das ras-Gen selbst wird nicht durch Mutation zu einer onkogenen Form aktiviert. Dieses Medikament enthält eine wirksame Menge des FPT-Inhibitors und eine wirksame Menge eines antineoplastischen Mittels (und/oder Strahlungstherapie), die in einer Form zur gleichzeitigen oder sequentiellen Verabreichung an einen Patienten vorliegen, der dieser Behandlung bedarf (z. B. einem Säuger, wie einem Menschen). Zu Beispielen für derartige behandelbare proliferierende Erkrankungen gehören: die gutartige proliferierende Erkrankung Neurofibromatose oder Tumoren, bei denen ras infolge von Mutation oder Überexpression von Tyrosinkinaseonkogenen aktiviert wird (z. B. neu, src, abl, lck, lyn, fyr).

[0054] Die folgenden Begriffe haben hier die folgenden Bedeutungen, wenn nicht anders angegeben:
 antineoplastisches Mittel – ein chemotherapeutisches Mittel, das gegen Krebs wirksam ist;
 gleichzeitig – (1) zeitlich simultan oder (2) zu unterschiedlichen Zeiten während des Verlaufs eines gemeinsamen Behandlungsschemas, und
 sequentiell – (1) Verabreichung einer Komponente des Verfahrens ((a) FPT Inhibitor oder (b) antineoplastisches Mittel und/oder Strahlungstherapie), gefolgt von Verabreichung der anderen Komponente; nach Verabreichung von einer Komponente kann die zweite Komponente im Wesentlichen unmittelbar nach der ersten Komponente verabreicht werden, oder die zweite Komponente kann nach einem effektiven Zeitraum nach der ersten Komponente verabreicht werden, wobei der effektive Zeitraum die Zeitdauer ist, die zur Realisierung des maximalen Nutzens aus der Verabreichung der ersten Komponente benötigt wird.

Chemotherapeutische Mittel

[0055] Zu Verbindungsklassen, die als chemotherapeutisches Mittel (antineoplastisches Mittel) verwendet werden können, gehören: Alkylierungsmittel, Antimetabolite, Naturprodukte und ihre Derivate, Hormone und Steroide (einschließlich synthetischer Analoga) und synthetische Substanzen. Nachfolgend werden Beispiele für Verbindungen in diesen Klassen gegeben.

Alkylierungsmittel (einschließlich Stickstoff-Lost, Ethyleniminderivaten, Alkylsulfonaten, Nitrosoharnstoffen und Triazenen): Uracil-Lost, Chlormethin, Cyclophosphamid (Cytoxan®), Ifosfamid, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylen-melamin, Triethylenthiophosphoramin, Busulfan, Carmustin, Lomustin, Streptozocin, Dacarbazine und Temozolomid.

Antimetabolite (einschließlich Folsäureantagonisten, Pyrimidinanaloga, Purinanaloga und Adenosindeaminaseinhibitoren): Methotrexat, 5-Fluoruracil, Floxuridin, Cytarabin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Fludarabin-phosphat, Pentostatin und Gemcitabin.

Naturprodukte und ihre Derivate (einschließlich Vinca-Alkaloiden, Antitumorantibiotika, Enzymen, Lymphoki-

nen und Epipodophyllotoxinen): Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Paclitaxel (Paclitaxel ist im Handel als Taxol® erhältlich und detaillierter in dem folgenden Unterabschnitt mit dem Titel "Mikrotubuli beeinflussende Mittel" beschrieben), Mithramycin, Deoxycoformycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Interferone (insbesondere IFN-α), Etoposid und Teniposid.

Hormone und Steroide (einschließlich synthetischer Analoga): 17α-Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosteron, Prednison, Fluoxymesteron, Dromostanolonpropionat, Testolacton, Megestrolacetat, Tamoxifen, Methylprednisolon, Methyltestosteron, Prednisolon, Triamcinolon, Chlortrianisen, Hydroxyprogesteron, Aminoglutethimid, Estramustin, Medroxyprogesteronacetat, Leuprolid, Flutamid, Toremifene, Zoladex.

Synthetische Substanzen (einschließlich anorganischer Komplexe wie Platinkoordinationskomplexe): Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyharnstoff, Amsacrin, Procarbazine, Mitotane, Mitoxantron, Levamisol und Hexamethylmelamin.

[0056] Verfahren zur sicheren und wirksamen Verabreichung der meisten dieser chemotherapeutischen Mittel sind Fachleuten bekannt. Ihre Verabreichung ist darüber hinaus in der Standardliteratur beschrieben. Die Verabreichung von vielen der chemotherapeutischen Mitteln ist in der "Physicians' Desk Reference" (PDR), z. B. Ausgabe 1996 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA) beschrieben.

Mikrotubuli beeinflussende Mittel

[0057] Die vorliegende Erfindung liefert auch, wie bereits erläutert wurde, Verfahren zur Behandlung kranker Zellen, indem die Zellen mit einem FPT-Inhibitor und einem Mikrotubuli beeinflussenden Mittel (z. B. Paclitaxel, einem Paclitaxelderivat oder einer Paclitaxel-artigen Verbindung) in Kontakt gebracht werden. Ein Mikrotubuli beeinflussendes Mittel ist hier eine Verbindung, die die Mitose der Zelle stört, d. h. eine antimitotische Wirkung hat, indem die Bildung und/oder Wirkung von Mikrotubuli beeinflusst wird. Solche Mittel können beispielsweise Mikrotubuli stabilisierende Mittel sein, oder Mittel, die die Mikrotubulibildung unterbrechen.

[0058] Erfindungsgemäß brauchbare, Mikrotubuli beeinflussende Mittel sind Fachleuten wohl bekannt und schließen Allocolchicin (NSC 406042), Halichondrin B (NSC 609395), Colchicin (NSC 757), Colchicinderivate (z. B. NSC 33410), Dolastatin 10 (NSC 376128), Maytansin (NSC 153858), Rhizoxin (NSC 332598), Paclitaxel (Taxol®, NSC 125973), Taxol®-Derivate (z. B. Derivate, z. B. NSC 608832), Thiocolchicin (NSC 361792), Tritylcystein (NSC 83265), Vinblastinsulfat (NSC 49842), Vincristinsulfat (NSC 67574), Epothilone A, Epothilone und Discodermolid (siehe Service, (1996) Science, 274:2009), Estramustin, Nocodazol, MAP4 ein.

[0059] Beispiele für solche Mittel sind auch in der wissenschaftlichen und Patentliteratur beschrieben, siehe z. B. Bulinski (1997) J. Cell Sci. 110:3055-3064; Panda (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:10560-10564; Muhlradt (1997) Cancer Res. 57:3344-3346; Nicolaou (1997) Nature 387:268-272; Vasquez (1997) Mol. Biol. Cell. 8:973-985; Panda (1996) J. Biol. Chem. 271:29807-29812.

[0060] Besonders bevorzugte Mittel sind Verbindungen mit Paclitaxel-artiger Aktivität. Hierzu gehören Paclitaxel und Paclitaxel-Derivate (Paclitaxel-artige Verbindungen) und Analoga. Paclitaxel und seine Derivate sind kommerziell erhältlich. Außerdem sind Verfahren zur Herstellung von Paclitaxel und Paclitaxelderivaten und -analoga Fachleuten wohl bekannt (siehe z. B. US-Patente Nr: 5 569 729, 5 565 478, 5 530 020, 5 527 924, 5 508 447, 5 489 589, 5 488 116, 5 484 809, 5 478 854, 5 478 736, 5 475 120, 5 468 769, 5 461 169, 5 440 057, 5 422 364, 5 411 984, 5 405 972 und 5 296 506).

[0061] Der Begriff "Paclitaxel" bezieht sich hier insbesondere auf das Arzneimittel, das im Handel als Taxol® (NSC Nummer: 125973) bekannt ist. Taxol® inhibiert die Replikation eukariontischer Zellen durch Verstärkung der Polymerisation von Tubulineinheiten zu stabilisierten Mikrotubulibündeln, die sich nicht in die richtigen Strukturen zur Mitose reorganisieren können. Paclitaxel hat von den vielen verfügbaren chemotherapeutischen Arzneimitteln wegen seiner Wirksamkeit in klinischen Versuchen gegen arzneimittelresistente Tumoren, einschließlich Tumoren an Drüsen von Eierstock und Mamma, Interesse erregt (Hawkins (1992) Oncology, 6: 17-23, Horwitz (1992) Trends Pharmacol. Sci. 13: 134-146, Rowinsky (1990) J. Natl. Canc. Inst. 82: 1247-1259).

[0062] Weitere Mikrotubuli beeinflussende Mittel können nach einem von vielen derartigen Assays bewertet werden, z. B. einem halbautomatischen Assay, der die Tubulinpolymerisierungsaktivität von Paclitaxel-Analoga in Kombination mit einem zellulären Assay verwendet, um das Potential dieser Verbindungen zum Blockieren der Mitose von Zellen zu messen (siehe Lopes (1997) Cancer Chemother. Pharmacol 41:37-47).

[0063] Die Aktivität einer Testverbindung wird allgemein bestimmt, indem eine Zelle mit jener Verbindung in

Kontakt gebracht wird und bestimmt wird, ob der Zellzyklus unterbrochen wird oder nicht, insbesondere durch die Inhibierung eines Mitoseereignisses. Diese Inhibierung kann durch Stören des Mitoseapparats vermittelt werden, z. B. Unterbrechen der normalen Spindelbildung. Zellen, deren Mitose unterbrochen worden ist, können durch veränderte Morphologie charakterisiert werden (z. B. Mikrotubuliverdichtung, erhöhte Chromosomenzahl, usw.).

[0064] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform werden Verbindungen mit möglicher Polymerisationsaktivität einem *in vitro*-Screening unterzogen. In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen Screening gegen kultivierte WR21-Zellen (abgeleitet von Mäusen der 69-2 *wap-ras*-Linie) auf Inhibierung der Proliferation und/oder geänderte Zellmorphologie unterzogen, insbesondere auf Mikrotubuliverdichtung. *In vivo*-Screening von positiv getesteten Verbindungen kann dann gegen Nacktmäuse erfolgen, die die WR 21-Tumorzellen tragen. Detaillierte Protokolle für dieses Screening-Verfahren sind von Porter (1995) *Lab. Anim. Sci.*, 45(2):145-150 beschrieben worden.

[0065] Fachleuten sind andere Verfahren zum Screening von Verbindungen auf gewünschte Aktivität wohl bekannt. Derartige Assays beinhalten in der Regel Assays auf Inhibierung von Mikrotubulialaufstellung und/oder -abbau. Assays auf Mikrotubulialaufstellung sind beispielsweise von Gaskin et al. (1974) *J. Molec. Biol.*, 89: 737-758 beschrieben. US-A-5 569 720 liefert auch *in vitro*- und *in vivo*-Assays für Verbindungen mit Paclitaxel-artiger Aktivität.

[0066] Verfahren zur sicheren und wirksamen Verabreichung der oben genannten Mikrotubuli beeinflussten Mittel sind Fachleuten bekannt. Ihre Verabreichung ist darüber hinaus in der Standardliteratur beschrieben. Die Verabreichung von vielen der chemotherapeutischen Mitteln ist in der "Physicians' Desk Reference" (PDR), z. B. Ausgabe 1996 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA) beschrieben.

FPT-Inhibitoren

[0067] Allgemein gehören Oligopeptide, peptidomimetische Verbindungen, farnesylierte peptidomimetische Verbindungen, tricyclische Benzocycloheptapyridine mit kondensierten Ringen, Carbonylpiperazinylverbindungen, Carbonylpiperidinylverbindungen, Farnesylderivate und Naturprodukte und Derivate zu Verbindungsklassen, die als FPT-Inhibitor verwendet werden können.

[0068] Einige der Verbindungen sind Oligopeptide, insbesondere Tetrapeptide, oder Derivate davon auf Basis der Formel Cys-Xaa₁-Xaa₂-Xaa₃, wobei Xaa₃ für einen Serin-, Methionin- oder Glutaminrest steht und Xaa₁ und Xaa₂ für viele verschiedene Aminosäurereste stehen können, insbesondere jedoch jene mit einer aliphatischen Seitenkette. Ihre Derivate können drei Peptidbindungen haben oder nicht, es ist somit gefunden worden, dass Reduktion einer Peptidbindung -CO-NH- zu einer sekundären Amingruppe oder sogar Ersatz der Stickstoffatome in der Peptidkette durch Kohlenstoffatome (mit der Maßgabe, dass bestimmte Faktoren wie allgemeine Form des Moleküls und Abstand der Enden größtenteils erhalten bleiben) Verbindungen ergibt, die oft stabiler als die Oligopeptide sind und, falls sie aktiv sind, längere Aktivität haben. Solche Verbindungen werden hier als peptidomimetische Verbindungen bezeichnet.

[0069] Beispiele für Verbindungen, die FPT-Inhibitoren sind, und die Dokumente, die diese Verbindungen betreffen, sind nachfolgend wiedergegeben.

Oligopeptide (meistens Tetrapeptide, jedoch auch Pentapeptide), die die Formel Cys-Xaa₁-Xaa₂-Xaa₃ einschließen: EP-A-461 489; EP-A-520 823; EP-A-528 486 und WO-A-95/11917.

Peptidomimetische Verbindungen, insbesondere Cys-Xaa-Xaa-Xaa-Mimetika: EP-A-535 730, EP-A-535 731, EP-A-618 221, WO-A-94/09766, WO-A-94/10138, WO-A-94/07966, US-A-5 326 773, US-A-5 340 828, US-A-5 420 245, WO-A-95/20396, US-A-5 439 918 und WO-A-95/20396.

Farnesylierte peptidomimetische Verbindungen, insbesondere farnesylierte Cys-Xaa-Xaa-Xaa-Mimetika: GB-A-2 276 618.

Andere peptidomimetische Verbindungen: US-A-5 352 705, WO-A-94/00419, WO-A-95/00497, WO-A-95/09000, WO-A-95/09001, WO-A-95/12612, WO-A-95/25086, EP-A-675 112 und FR-A 2 718 149.

[0070] In Bezug auf die Verwendung peptidomimetischer Verbindungen als FPT-Inhibitoren sei darauf hingewiesen, dass Daten, die auf Kombinieren einer speziellen peptidomimetischen FTI-Verbindung mit mehreren verschiedenen chemotherapeutischen Mitteln (z. B. Taxol (Paclitaxel), Doxorubicin, Cisplatin und Vinblastin) bei Brustkrebszelllinien MDA-MB-468 und MCF-7 basieren, in M. M. Moasser et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 1369-1374, 1998, wiedergegeben sind. (Siehe also Kohl et al., *Nature Medicine* 1 792 (1995) zur Identifizierung der betreffenden Verbindung als peptidomimetische Verbindung). Tricyclische Benzocycloheptapyridi-

ne mit kondensiertem Ring: WO-A-95/10514; WO-A-95/10515; WO-A-95/10516; WO-A-96/30363; WO-A-96/30018; WO-A-96/30017; WO-A-96/30362; WO-A-96/31111; WO-A-96/31478; WO-A-96/31477; WO-A-96/31505; WO-A-97/23478; Internationale Patentanmeldung No. PCT/US97/17314 (WO-A-98/15556); Internationale Patentanmeldung No. PCT/US97/15899 (WO-A-98/11092); Internationale Patentanmeldung No. PCT/US97/15900 (WO-A-98/11096); Internationale Patentanmeldung No. PCT/US97/15801 (WO-A-98/11106); Internationale Patentanmeldung No. PCT/US97/15902 (WO-A-98/11097); Internationale Patentanmeldung No. PCT/US97/15903 (WO-A-98/11098); Internationale Patentanmeldung No. PCT/US97/15904; Internationale Patentanmeldung No. PCT/US97/15905 (WO-A-98/11099); Internationale Patentanmeldung No. PCT/US97/15906 (WO-A-98/11100); Internationale Patentanmeldung No. PCT/US97/15907 (WO-A-98/11093); Internationale Patentanmeldung No. PCT/US97/19976 (WO-A-98/11091); US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr.08/877049; US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr.08/877366; US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr.08/877399; US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr.08/877336; US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr.08/877269; US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr.08/877050; US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr.08/877052; US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr.08/877051; US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr.08/877498; US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr.08/877057; US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr.08/877739; US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr.08/877677; US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr.08/877741; US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr.08/877743; US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr.08/877457; US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr.08/877673 und US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr.08/876507.

Farnesylderivate: EP-A-534 546; WO-A-94/19357; WO-A-95/08546; EP-A-537 007 und WO-A-95/13059.

Naturprodukte und Derivate: WO-A-94/18157; US-A-5 430 055; GB-A-2 261 373; GB-A-2 261 374; GB-A-2 261 375; US-A-5 420 334; US-A-5 436 263.

Andere Verbindungen: WO-A-94/26723; WO-A-95/08542; US 5,420,157; WO-A-95/21815; WO-A-96/31501; WO-A-97/16443; WO-A-97/21701; US-A-5 578 629; US-A-5 627 202; WO-A-96/39137; WO-A-97/18813; WO-A-97/27752; WO-A-97/27852; WO-A-97/27853; WO-A-97/27854; WO-A-97/36587; WO-A-97/36901; WO-A-97/36900; WO-A-97/36898; WO-A-97/36897; WO-A-97/36896; WO-A-97/36892; WO-A-97/36891; WO-A-97/36890; WO-A-97/36889; WO-A-97/36888; WO-A-97/36886; WO-A-97/36881; WO-A-97/36879; WO-A-97/36877; WO-A-97/36876; WO-A-97/36875; WO-A-97/36605; WO-A-97/36593; WO-A-97/36592; WO-A-97/36591; WO-A-97/36585; WO-A-97/36584 und WO-A-97/36583.

[0071] Ein Plasmid, das eine α - und eine β -Einheit einer FPT kodiert und einen Assay dafür beschreibt: WO-A-94/10184.

[0072] Eine Übersicht über viele derartige Verbindungen wird von Graham in Exp. Opin. Ther. Patents (1995) 5(12): 1269-1285 gegeben.

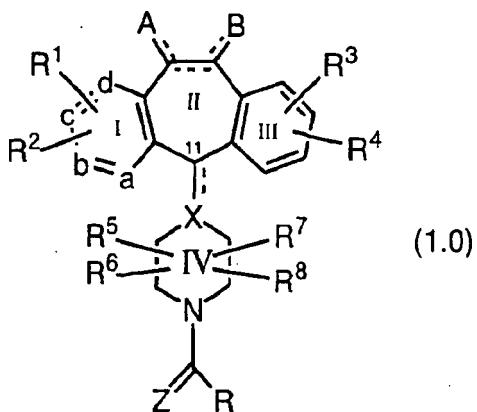
[0073] Es sei darauf hingewiesen, dass der Geltungsbereich einer chemischen Formel in einer Patentbeschreibung möglicherweise nicht alle enthaltenen Verbindungen unter einer der obigen Überschriften klassifizieren kann. Die Monoterpenylkette in den Farnesylderivaten kann beispielsweise verlängert werden, z. B. durch eine Anzahl von Methylengruppen oder sogar einen anderen Isoprenrest.

[0074] Die Tetrapeptide mit der Formel Cys-Xaa₁-Xaa₂-Xaa₃ haben einen amino-terminalen Cysteinrest. Ein Tetrapeptid jenes Typs bildet das Carboxyl-Ende von ras. Solche Tetrapeptide können an FPT binden und mit ras konkurrieren. Verbindungen mit ähnlicher Struktur, bei denen jedoch mindestens eine der Carbonylgruppen des Tetrapeptids durch eine Kohlenwasserstoffgruppe wie eine Methylengruppe ersetzt wird und die oben als peptidomimetische Verbindungen klassifiziert worden sind, können auch an FPT binden und mit ras konkurrieren, sind allgemein jedoch beständiger gegen enzymatischen Abbau in vivo.

FPT-Inhibitoren – beispielhafte Verbindungen

[0075] Die folgenden Dokumente offenbaren Verbindungen, die FPT-Inhibitoren sind. Die Dokumente offenbaren auch Verfahren zum Inhibieren von abnormalem Zellwachstum (z. B. Tumoren) unter Verwendung der in dem Dokument offenbarten Verbindungen. Die hier für ein spezielles Dokument definierten Reste und Formelbezeichnungen gelten nur für die in dem jeweiligen Dokument beschriebenen Verbindungen.

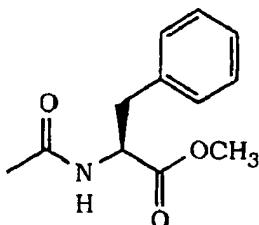
[0076] WO-A-95/10516, veröffentlicht am 20. April 1995, und WO-A-96/30363, veröffentlicht am 3. Oktober 1996, offenbart Verbindungen mit der Formel 1.0:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin einer von a, b, c und d für N oder NR_9 steht, wobei R^9O^- , $-\text{CH}_3$ oder $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ ist, wobei n 1 bis 3 ist und die verbleibenden a-, b-, c- und d-Gruppen für CR^1 oder CR^2 stehen; oder

jeder von a, b, c und d unabhängig ausgewählt ist aus CR¹ oder CR².

jedes von a, b, c und d unabhängig ausgewählt ist aus OR¹ oder OR²,
jedes R¹ und jedes R² unabhängig ausgewählt ist aus H, Halogen, -CF₃, -OR¹⁰, -COR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹¹ (wobei t 0, 1 oder 2 ist), -SCN, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -OC(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CN, -NHC(O)R¹⁰, -NHSO₂R¹⁰, -CONHR¹⁰, -CONHCH₂CH₂OH, -NR¹⁰COOR¹¹, -SR¹¹(O)OR¹¹,



-SR¹¹N(R⁷⁵)₂ (wobei jedes R⁷⁵ unabhängig ausgewählt ist aus H und -C(O)OR¹¹), Benzotriazol-1-yloxy, Tetrazol-5-ylthio oder substituiertem Tetrazol-5-ylthio, Alkinyl, Alkenyl oder Alkyl, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppe gegebenenfalls durch Halogen, -OR¹⁰ oder -CO₂R¹⁰ substituiert ist;

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig für H stehen, wobei beliebige der Substituenten von R¹ und R², oder R³ und R⁴ zusammengenommen für einen gesättigten oder ungesättigten an den Benzolring kondensierten C₅- bis C₇-Ring stehen;

jeder von R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig für H, -CF₃, -COR¹⁰, Alkyl oder Aryl steht, wobei das Alkyl oder Aryl gegebenenfalls mit -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CO₂R¹⁰ oder OPO₃R¹⁰ substituiert ist, oder einer von R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ in Kombination mit R⁴⁰ wie nachfolgend definiert genommen werden kann, um -(CH₂)_r- wiederzugeben, wobei r 1 bis 4 ist, und mit niederdem Alkyl, niederdem Alkoxy, -CF₃ oder Aryl substituiert sein kann, oder R⁵ mit R⁶ kombiniert ist, um =O oder =S wiederzugeben, und/oder R⁷ mit R⁸ kombiniert ist, um =O oder =S wiederzugeben;

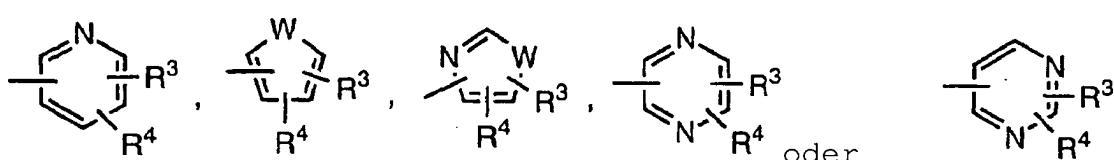
R¹⁰ für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht:

R^{11} für Alkyl oder Aryl steht:

X für N, CH oder C steht, wobei C eine optionale Doppelbindung (dargestellt durch die punktierte Linie) an Kohlenstoffatom 11 enthalten kann:

die punktierte Linie zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 für eine optionale Doppelbindung steht, so dass, wenn eine Doppelbindung vorhanden ist, A und B unabhängig für $-R^{10}$, Halogen, $-OR^{11}$, $-OCO_2R^{11}$ oder $-OC(O)R^{10}$ stehen, und wenn keine Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatomen 5 und 6 vorhanden ist, A und B jeweils unabhängig für H_2 , $-(OR^{11})_2$; (H und Halogen), Dihalogen, (Alkyl und H), (Alkyl) z, (H und $-OC(O)R^{10}$), (H und $-OR^{10}$), $=O$, (Aryl und H), $=NOR^{10}$ oder $-O-(CH_2)^p-O-$ stehen, wobei p 2, 3 oder 4 ist:

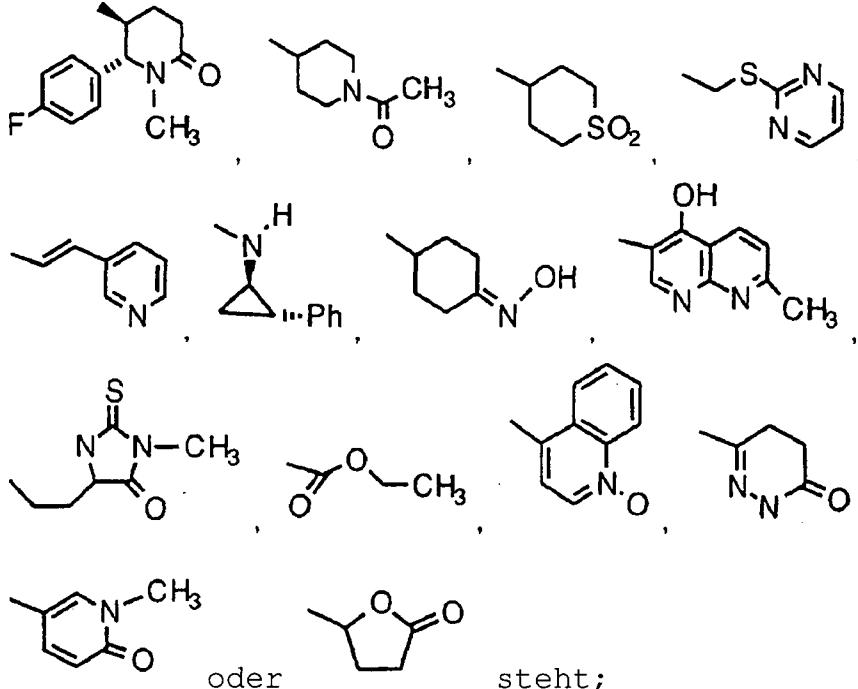
R für R^{40} , R^{42} , R^{44} oder R^{54} wie nachfolgend definiert steht; R^{40} für H, Aryl, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkinyl oder -D steht wobei -D für



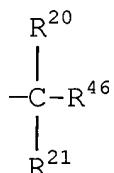
steht:

wobei R^3 und R^4 wie zuvor definiert sind und W O, S oder NR¹⁰ ist, wobei R^{10} wie oben definiert ist; wobei die

R^{40} Cycloalkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen gegebenenfalls mit 1 bis 3 Gruppen ausgewählt aus Halogen, $-\text{CON}(R^{10})_2$, Aryl, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{SR}^{12}$, $-\text{N}(R^{10})_2$, $-\text{N}(R^{10})\text{CO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{COR}^{12}$, $-\text{NO}_2$ oder D substituiert sind, wobei $-\text{D}$, R^{10} und R^{11} wie oben definiert sind und R^{12} für R^{10} , $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{10}$ oder $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^{10}$ steht, wobei R^{10} wie zuvor definiert ist, m 1 bis 4 ist und q 0 bis 4 ist, die Alkenyl- und Alkinyl- R^{40} -Gruppen kein $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ oder $-\text{N}(R^{10})_2$ an einem Kohlenstoff enthalten, der eine Doppel- beziehungsweise Dreifachbindung enthält; oder R^{40} für Phenyl substituiert mit einer Gruppe ausgewählt aus $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SOCH}_3$, $-\text{SCH}_3$ und $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ steht, wobei sich die Gruppe vorzugsweise in der para-Position des Phenylrings befindet, oder R^{40} für eine Gruppe ausgewählt aus



R^{42} für

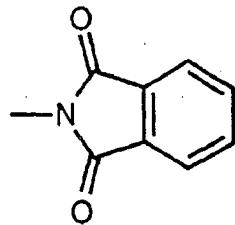


steht, wobei R^{20} , R^{21} und R^{46} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

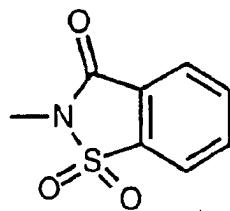
- (1) H;
- (2) $-(\text{CH}_2)_q\text{SC(O)CH}_3$, wobei q 1 bis 3 ist;
- (3) $-(\text{CH}_2)_q\text{OSO}_2\text{CH}_3$, wobei q 1 bis 3 ist;
- (4) $-\text{OH}$;
- (5) $-\text{CS}-(\text{CH}_2)_w-$ (substituiertes Phenyl), wobei w 1 bis 3 ist und die Substituenten an der substituierten Phenylgruppe die gleichen Substituenten wie nachfolgend unter (12) für substituiertes Phenyl beschrieben sind;
- (6) $-\text{NH}_2$;
- (7) $-\text{NHCbz}$;
- (8) $-\text{NHC(O)OR}^{22}$, wobei R^{22} eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen ist oder R^{22} für Phenyl substituiert mit 1 bis 3 Alkylgruppen steht;
- (9) Alkyl;
- (10) $-(\text{CH}_2)_k\text{-Phenyl}$, wobei k 1 bis 6 ist;
- (11) Phenyl;
- (12) substituiertem Phenyl, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Halogen, NO_2 , $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$, Alkyl, $-\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{-Phenyl}$ (wobei t 1 bis 3 ist) und $-\text{O}(\text{CH}_2)_t$ -substituiertem Phenyl (wobei t 1 bis 3 ist);
- (13) Naphthyl;
- (14) substituiertem Naphthyl, wobei die Substituenten wie oben für substituiertes Phenyl unter (12) definiert sind;

- (15) verbrückten polycyclischen Kohlenwasserstoffen mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen;
 (16) Cycloalkyl mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen;
 (17) Heteroaryl;
 (18) Hydroxyalkyl;
 (19) substituiertem Pyridyl oder substituiertem Pyridyl-N-oxid, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Methylpyridyl, Morpholinyl, Imidazolyl, 1-Piperidinyl, 1-(4-Methylpiperazinyl), $-S(O)_tR^{11}$ und beliebigen der oben unter (12) für substituiertes Phenyl angegebenen Substituenten, und wobei die Substituenten durch Ersatz des an den Kohlenstoff gebundenen Wasserstoffs an einen Ringkohlenstoff gebunden sind;

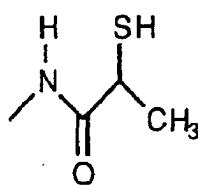
(20)



(21)



(22)



(23) $-NHC(O)-(CH_2)_k$ -Phenyl oder $-NH(O)-(CH_2)_k$ -(substituiertem Phenyl), wobei das k wie oben unter (10) definiert ist;

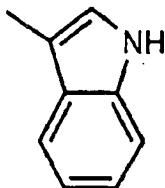
(24) Piperidinring V:



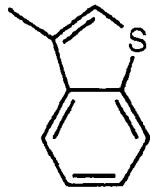
wobei R^{50} für H, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Halogenalkyl oder $-C(O)NH(R^{10})$ steht, wobei R^{10} H oder Alkyl ist;

- (25) $-NHC(O)CH_2C_6H_5$ oder $-NHC(O)CH_2$ -(substituiertem C_6H_5);
 (26) $-NHC(O)OC_6H_5$;

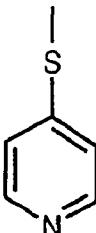
(27)



(28)



(29)



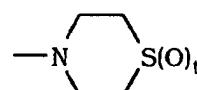
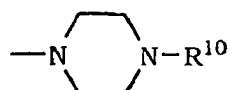
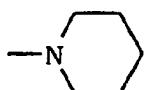
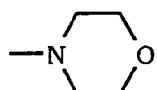
(30) $-OC(O)$ -Heteroaryl (beispielsweise Pyridin-4-carbonyloxy);

(31) -O-Alkyl (z. B. $-OCH_3$);

(32) $-CF_3$;

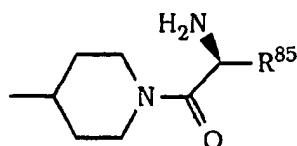
(33) $-CN$;

(34) einer Heterocycloalkylgruppe mit der Formel



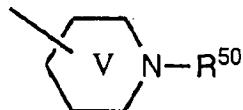
und

(35) einer Piperidinylgruppe mit der Formel



wobei R^{85} H, Alkyl oder mit -OH oder $-SCH_3$ substituiertes Alkyl ist, oder R^{20} und R^{21} zusammen eine $=O$

Gruppe bilden und das verbleibende R^{46} wie oben definiert ist; oder zwei von R^{20} , R^{21} und R^{46} zusammen-
genommen Piperidinring V bilden

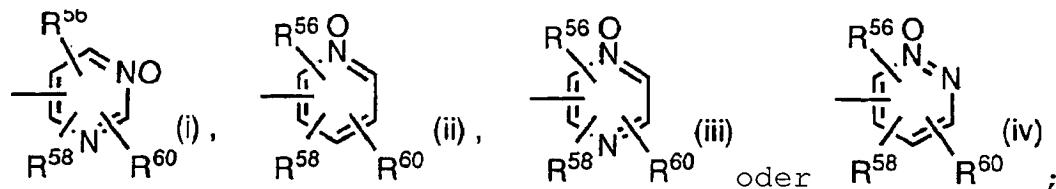


worin R^{50} wie oben unter (24) definiert ist;

mit der Maßgabe, dass R^{46} , R^{20} und R^{21} so gewählt sind, dass das Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, nicht an mehr als ein Heteroatom gebunden ist;

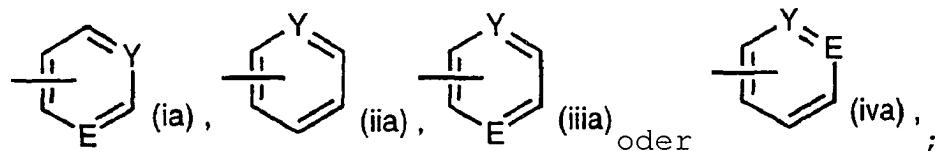
R^{44} steht für $-NR^{25}R^{48}$, wobei R^{25} für Heteroaryl, N-Methylpiperidinyl oder Aryl steht und R^{48} für H oder Alkyl steht;

R^{54} steht für eine N-Oxid-heterocyclische Gruppe mit der Formel (i), (ii), (iii) oder (iv);



wobei R^{56} , R^{58} und R^{60} gleich oder verschieden sind und jeder unabhängig ausgewählt ist aus H, Halogen, $-CF_3$, $-OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_eR^{11}$ (wobei e 1 oder 2 ist), $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-OCOR^{10}$, Alkyl, Aryl, Alkenyl und Alkinyl, wobei Alkyl mit $-OR^{10}$, $-SR^{10}$ oder $-N(R^{10})_2$ substituiert sein kann und wobei Alkenyl mit OR^{11} oder SR^{11} substituiert sein kann; oder

R^{54} steht für eine N-Oxid-heterocyclische Gruppe mit der Formel (ia), (iia), (iiia) oder (iva);

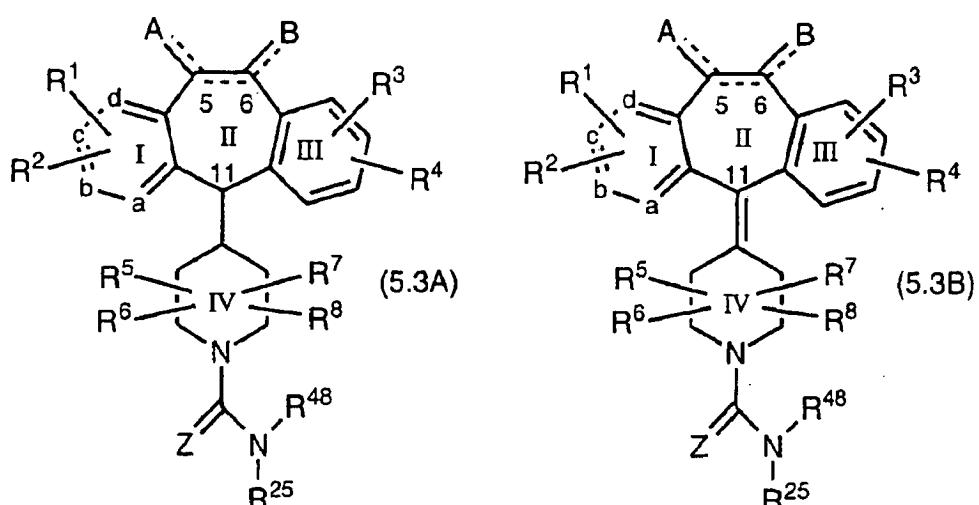
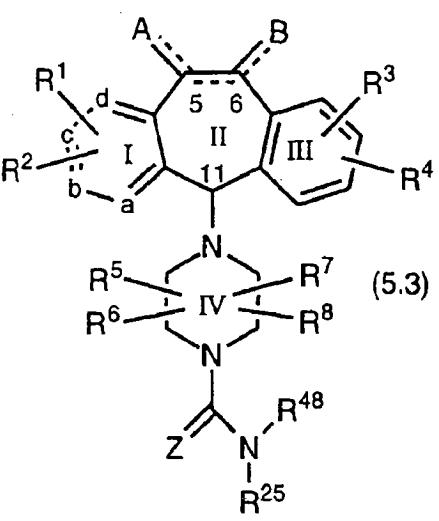
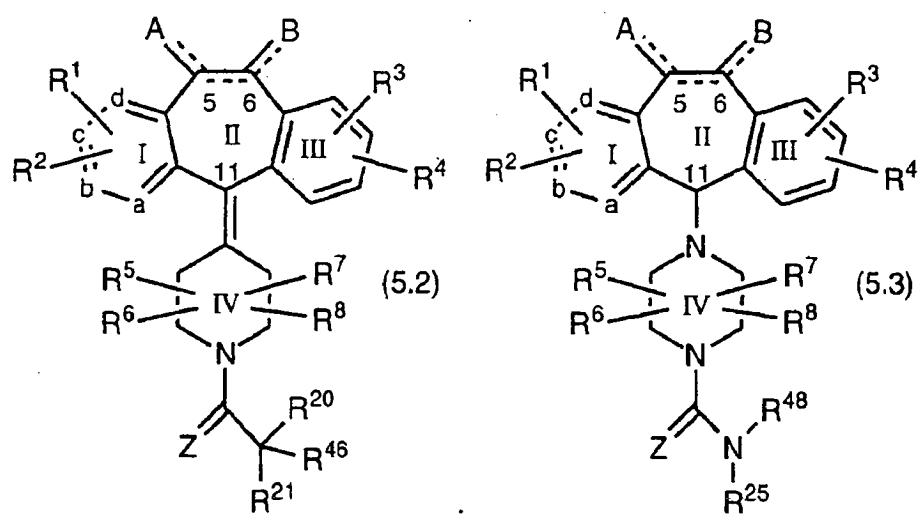
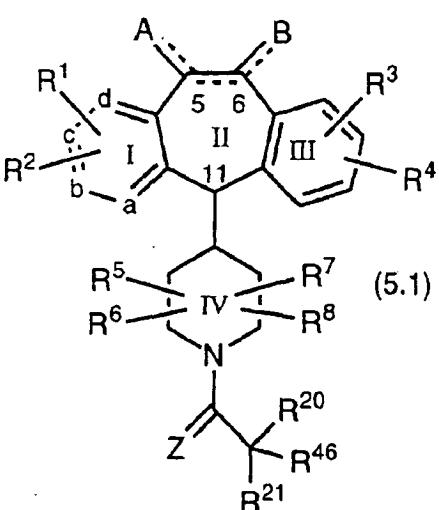
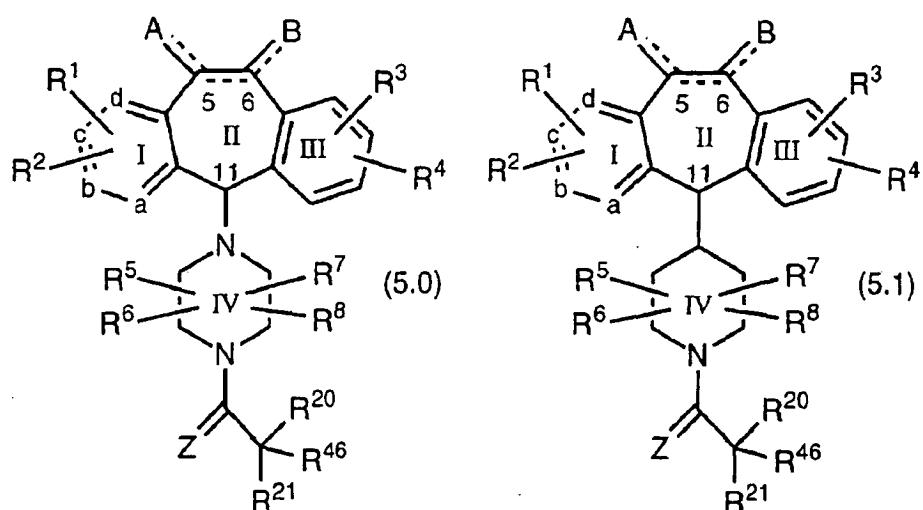


wobei Y für N^+O^- steht und E für N steht, oder

R^{54} steht für eine Alkylgruppe, die mit einer der N-Oxid-heterocyclischen Gruppen (i), (ii), (iii), (iv), (ia), (iia), (iiia) oder (iva) substituiert ist; und

Z steht für O oder S, so dass R in Kombination mit R^5 , R^6 , R^7 oder R^8 wie oben definiert genommen werden kann, oder R steht für R^{40} , R^{42} , R^{44} oder R^{54} .

[0077] WO-A-95/10516 und WO-A-96/30363 offenbaren auch Verbindungen mit den Formel:

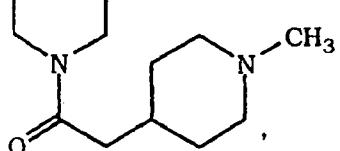
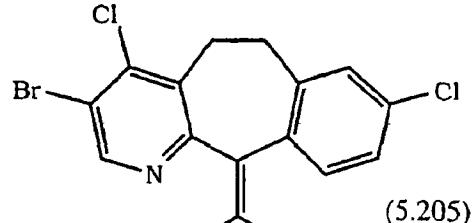
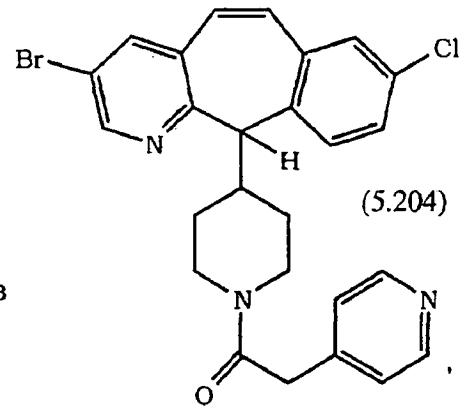
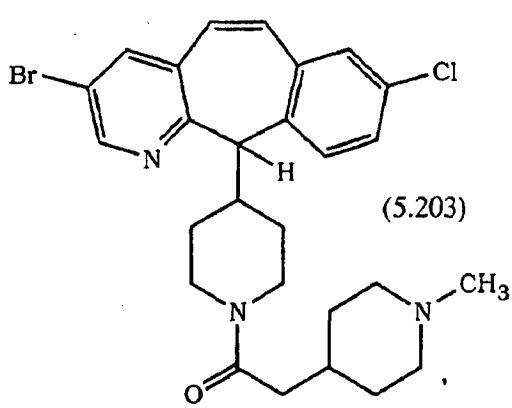
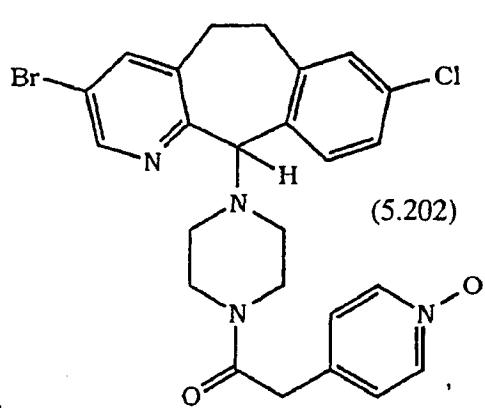
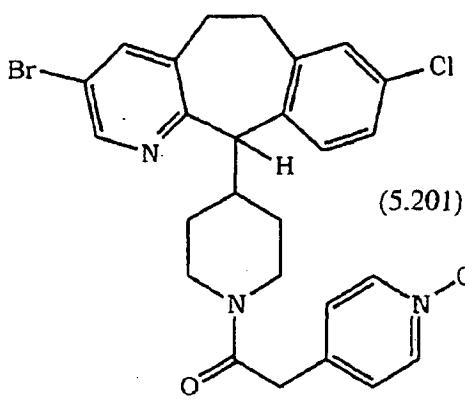
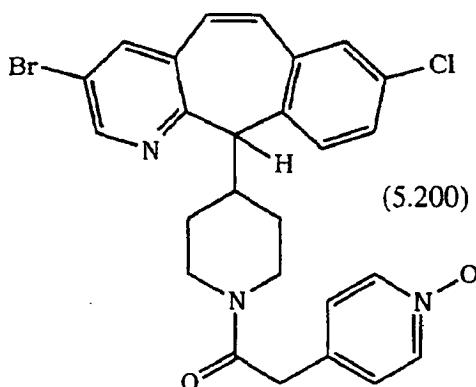


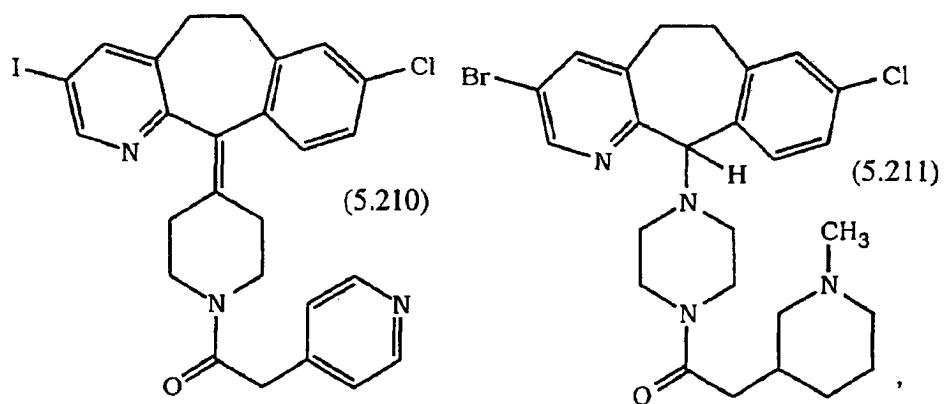
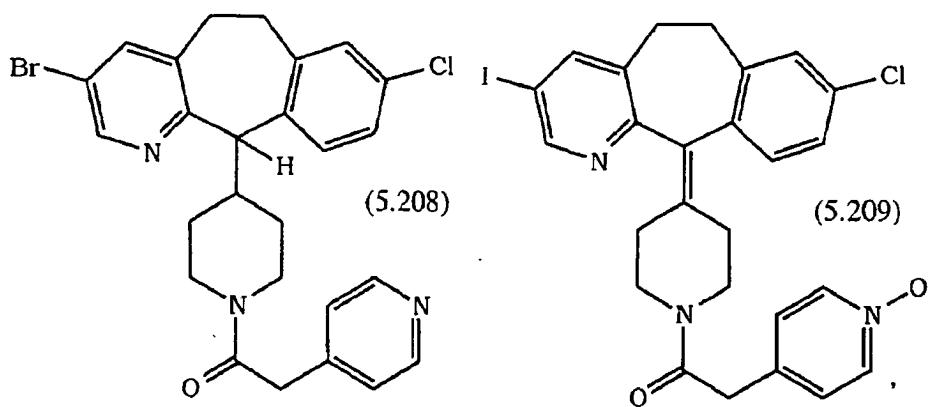
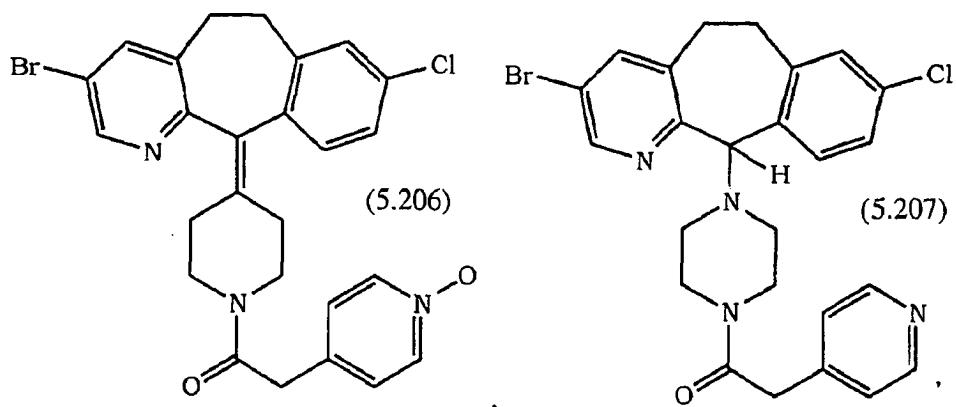
oder

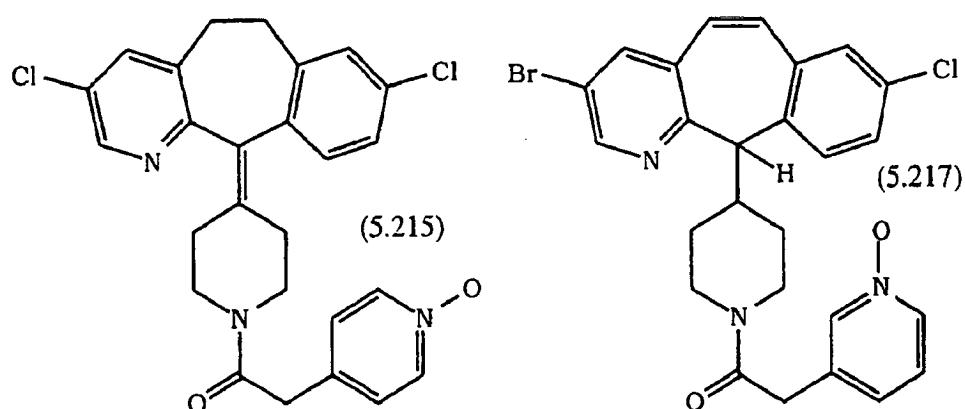
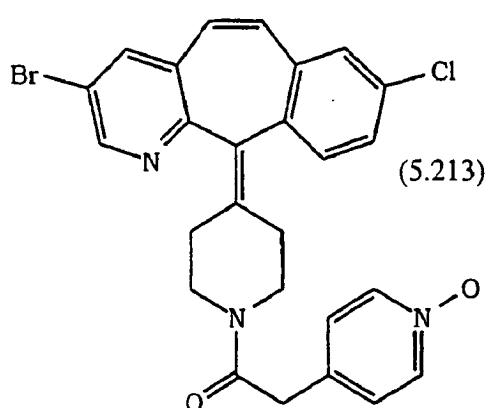
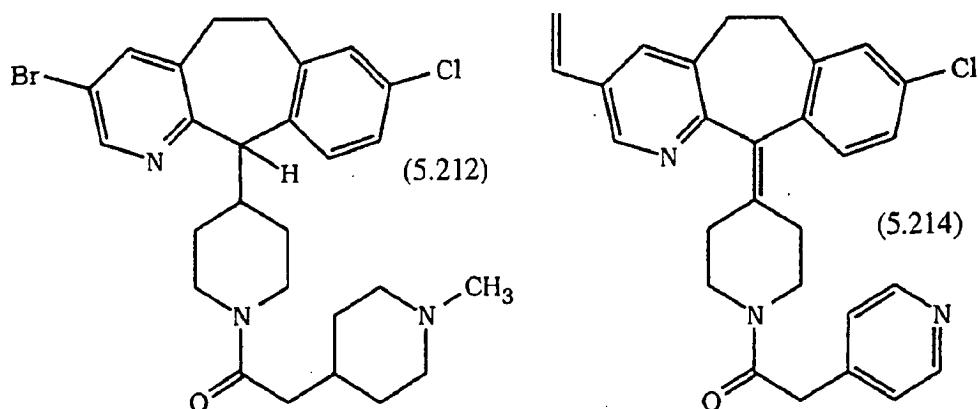
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, wobei alle der Substituenten wie für Formel 1.0 von WO-A-95/10516 und WO-A-96/30363 definiert sind, und wobei für die Verbindungen der Formel 5.2 die Substituenten R²⁰, R²¹ und R⁴⁶ so gewählt sind, dass wenn einer der Substituenten R²⁰, R²¹ und R⁴⁶ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: (1) H, (2) -OH, (3) -NH₂, (4) -NHC(O)OR²², (5) Alkyl, (6) Phenyl, (7) Heteroaryl, (8) Hydroxyalkyl, (9) substituiertem Pyridyl, (10) substituiertem Phenyl und (11) -O-Alkyl, dann die verbleibenden beiden der Substituenten R²⁰, R²¹ und R⁴⁶ nicht beide H sein können, wenn: (a) R¹ und R² beide H sind und (b) die Doppelbindung zwischen C-5 und C-6 fehlt und (c) sowohl A als auch B H₂ sind und (d) R⁴

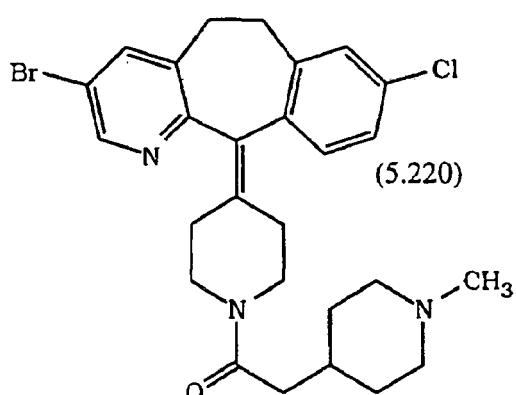
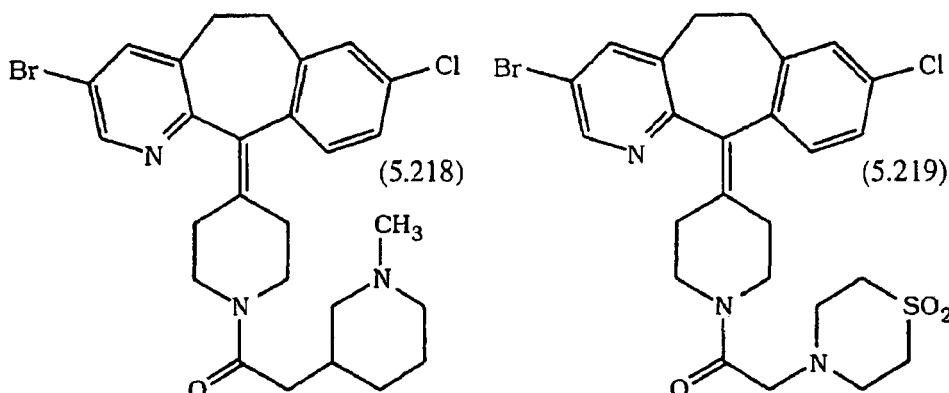
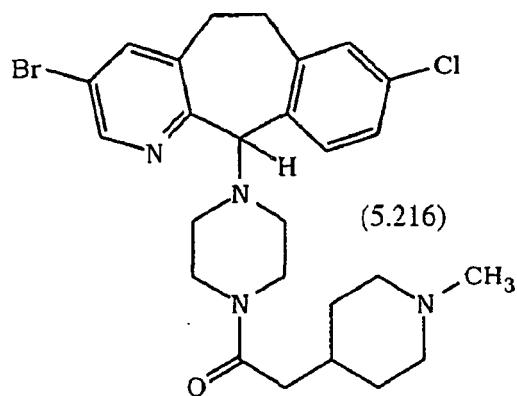
H ist, und (e) R³ H oder Cl am C-8 ist.

[0078] WO-A-96/30363 offenbart auch die Verbindungen:

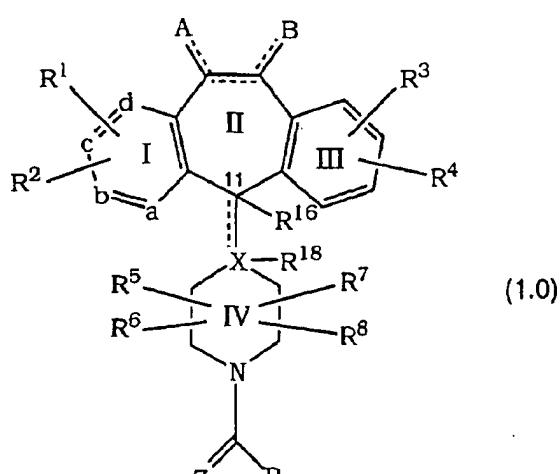








[0079] WO-A-95/10515, veröffentlicht am 20. April 1995, offenbart Verbindungen mit der Formel 1.0:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin

einer von a, b, c und d für N oder NR^9 steht, wobei $\text{R}^9 \text{O}^-$, (d. h. NR^9 ist eine N-Oxidgruppe), $-\text{CH}_3$ oder $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ ist, wobei n 1 bis 3 ist und die verbleibenden a-, b-, c- und d-Gruppen für CR^1 oder CR^2 stehen; jedes R^1 und jedes R^2 unabhängig ausgewählt ist aus H, Halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$, Benzotriazol-1-yloxy, CN, Alkinyl, Alkenyl und Alkyl, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppe gegebenenfalls mit Halogen, $-\text{OR}^{10}$ oder $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ substituiert ist;

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig für H stehen, wobei irgendwelche der Substituenten von R^1 und R^2 oder R^3 und R^4 zusammen für einen gesättigten oder ungesättigten, an den Benzolring (Ring III) kondensierten C_5 - bis C_7 -Ring stehen;

jeder von R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig für H, -CF₃, Alkyl oder Aryl steht, wobei das Alkyl oder Aryl gegebenenfalls mit -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CO₂R¹⁰ oder OPO₃R¹⁰ substituiert ist, oder einer von R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ in Kombination mit R wie nachfolgend definiert genommen werden kann, um -(CH₂)_r- wiederzugeben, wobei r 1 bis 4 ist, und mit niederm Alkyl, niederm Alkoxy, -CF₃ oder Aryl substituiert sein kann;

R¹⁰ für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht;

R^{11} für Alkyl oder Aryl steht:

R^{16} und R^{18} für H beziehungsweise F oder F beziehungsweise H stehen, wenn die Bindung an X eine Einzelbindung ist und X Kohlenstoff ist, oder

jeder von R^{16} und R^{18} für H steht, wenn die Bindung an X eine Einzelbindung ist:

jeder von N und C für P steht, wenn die Bindung an X eine Einzelbindung ist,
 X für N oder C steht, wobei C eine optionale Doppelbindung (dargestellt durch die punktierte Linie) an Kohlenstoffatom 11 enthalten kann:

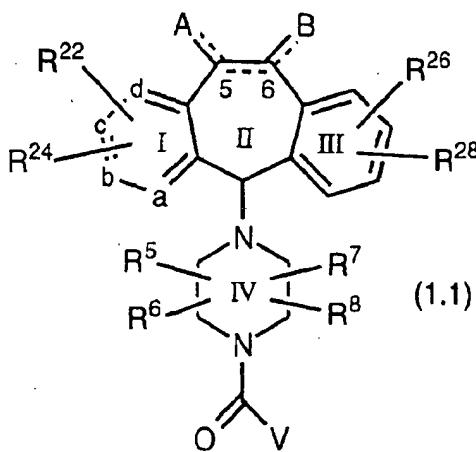
die punktierte Linie zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 für eine optionale Doppelbindung steht, so dass, wenn eine Doppelbindung vorhanden ist, A und B unabhängig für $-R^{10}$, Halogen, $-OR^{11}$, $-OCO_2R^{11}$ oder $-OC(O)R^{10}$ stehen, und wenn keine Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatomen 5 und 6 vorhanden ist, A und B jeweils unabhängig für H_2 , $-(OR^{11})_2$, (H und Halogen), Dihalogen, (Alkyl und H), $(Alkyl)_2$, (H und $-OC(O)R^{10}$), (H und $-OR^{10}$), $=O$, (Aryl und H), $=NOR^{10}$ oder $-O-(CH_2)_p-O-$ stehen, wobei p 2, 3 oder 4 ist;

Z für O steht, und

R für -SR⁶⁵, wobei R⁶⁵ Alkyl, Aryl, Heteraryl ist, 2-, 3- oder 4-Piperidyl oder N-substituiertes Piperidyl, wobei der Substituent an dem N-substituierten Piperidyl C₁- bis C₄-Alkyl ist, Alkylcarbonyl oder -C(O)NH(R¹⁰) steht, wobei R¹⁰ H oder Alkyl ist, oder

R für $-OR^{20}$ steht, wobei R^{20} C_1 - bis C_{12} -Alkyl, substituiertes C_1 - bis C_{12} -Alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, C_7 - bis C_{12} -Phenylalkyl, C_7 - bis C_{12} -Phenylalkyl ist, wenn die Phenyleinheit substituiert, Heteroaryl ist oder R^{20} 2-, 3- oder 4-Piperidyl oder N-substituiertes Piperidyl ist, wobei die Substituenten an dem substituierten C_1 - bis C_{12} -Alkyl ausgewählt sind aus Amino und substituiertem Amino, mit der Maßgabe, dass das Amino oder das substituierte Amino für das C_1 - bis C_{12} -Alkyl nicht an C_1 ist, und die Substituenten an dem substituierten Amino ausgewählt sind aus C_1 - bis C_6 -Alkyl, die Substituierten an dem substituierten Phenyl und an der substituierten Phenyleinheit des C_7 - bis C_{12} -Phenylalkyls ausgewählt sind aus C_1 - bis C_6 -Alkyl und Halogen, und der Substituent an dem N-substituierten Piperidyl C_1 - bis C_4 -Alkyl, Alkylcarbonyl oder $-C(O)NH(R^{10})$ ist, wobei R^{10} H oder Alkyl ist.

[0080] WO-A-95/10515 offenbart auch Verbindungen mit den Formeln 1.1, 1.2 und 1.3:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin

a, b, c, d, A, B, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ wie für Formel 1.0 von WO-A-95/10515 definiert sind;

R²² und R²⁴ gleich oder unterschiedlich sind und jeweils unabhängig für irgendwelche der Substituenten von R¹ und R² für Formel 1.0 von WO-A-95/10515 stehen;

R^{26} und R^{28} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils unabhängig für irgendwelche der Substituenten von

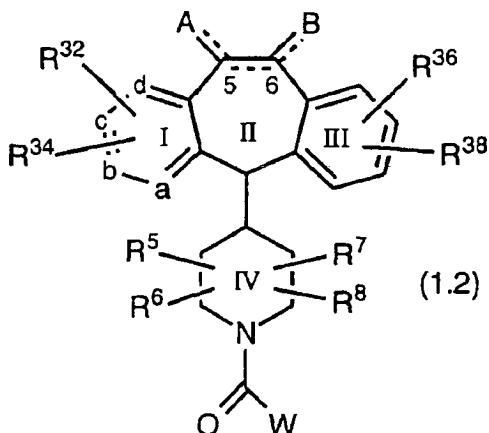
R^3 und R^4 für Formel 1.0 von WO-A-95/10515 stehen;

V für -OR³⁰ oder -SR⁷⁰ steht;

R³⁰ für Aralkyl, Aryl, Heteroaryl, Alkyl, 2-, 3- oder 4-Piperidyl oder N-substituiertes Piperidyl steht, wobei der Substituent an dem N-substituierten Piperidyl C₁- bis C₄-Alkyl, Alkylcarbonyl oder -C(O)NH(R¹⁰) ist, wobei R¹⁰ H oder Alkyl ist;

R⁷⁰ für Aryl, Heteroaryl, 2-, 3- oder 4-Piperidyl oder N-substituiertes Piperidyl steht, wobei der Substituent an dem N-substituierten Piperidyl C₁- bis C₄-Alkyl, Alkylcarbonyl oder -C(O)NH(R¹⁰) ist, wobei R¹⁰ H oder Alkyl ist, und

die punktierte Linie zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 für eine optionale Doppelbindung steht;



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin

a, b, c, d, A, B⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ wie für Formel 1.0 von WO-A-95/10515 definiert sind:

R^32 und R^{34} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils unabhängig für irgendwelche der Substituenten von R^1 und R^2 für Formel 1.0 von WO-A-95/10515 stehen:

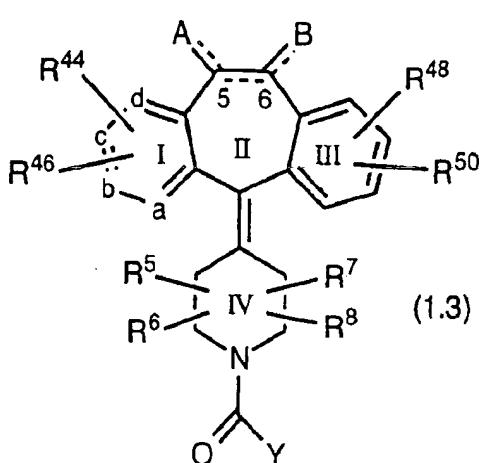
R³⁶ und R³⁸ gleich oder unterschiedlich sind und jeweils unabhängig für irgendwelche der Substituenten von R³ und R⁴ für Formel 1.0 von WO-A-95/10515 stehen;

W für -OR⁴⁰ oder -SR⁷⁰ steht:

R⁴⁰ für Alkyl, Aryl, Heteroaryl oder 2-, 3- oder 4-Piperidyl oder N-substituiertes Piperidyl steht, wobei der Substituent an dem N-substituierten Piperidyl C₁- bis C₄-Alkyl, Alkylcarbonyl oder -C(O)NH(R¹⁰) ist, wobei R¹⁰ H oder Alkyl ist.

R⁷⁰ für Aryl, Heteroaryl, 2-, 3- oder 4-Piperidyl oder N-substituiertes Piperidyl steht, wobei der Substituent an dem N-substituierten Piperidyl C₁- bis C₄-Alkyl, Alkylcarbonyl oder -C(O)NH(R¹⁰) ist, wobei R¹⁰ H oder Alkyl ist, und

die punktierte Linie zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 für eine optionale Doppelbindung steht; und



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin

a, b, c, d, A, B⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ wie für Formel 1.0 von WO-A-95/10515 definiert sind:

R^44 und R^{46} gleich oder unterschiedlich sind und jeweils unabhängig für irgendwelche der Substituenten von R^1 und R^2 für Formel 1.0 von WO-A-95/10515 stehen:

R⁴⁸ und R⁵⁰ gleich oder unterschiedlich sind und jeweils unabhängig für irgendwelche der Substituenten von R³ und R⁴ für Formel 1.0 von WO-A-95/10515 stehen;

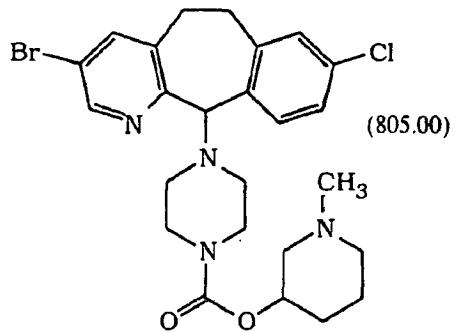
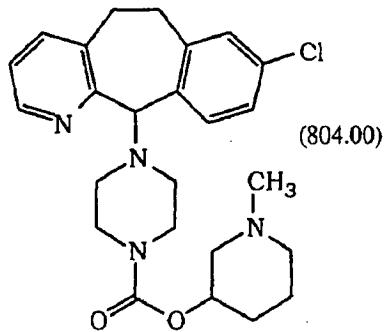
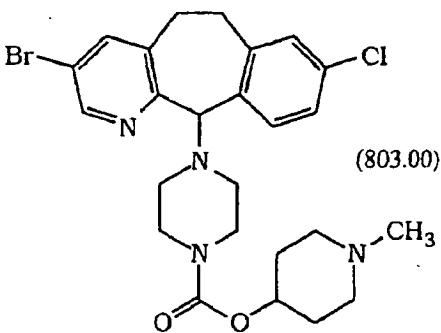
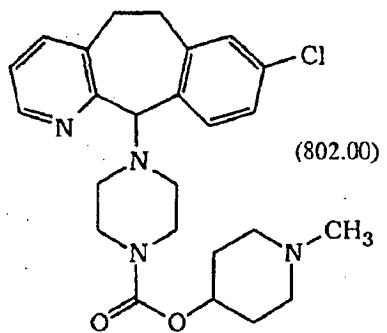
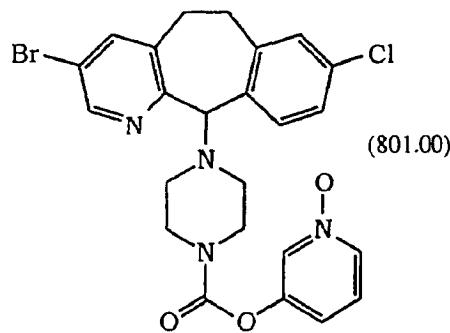
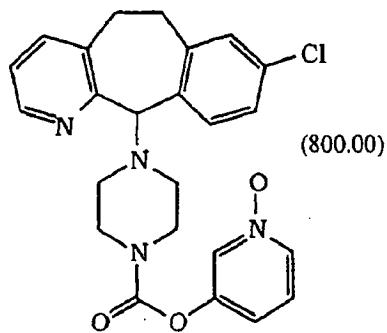
Y für -OR⁵² oder -SR⁷⁰ steht;

R⁵² für Aralkyl, Aryl, Heteraryl, Alkyl oder 2-, 3- oder 4-Piperidyl oder N-substituiertes Piperidyl steht, wobei der Substituent an dem N-substituierten Piperidyl C₁- bis C₄-Alkyl, Alkylcarbonyl oder -C(O)NH(R¹⁰) ist, wobei R¹⁰ H oder Alkyl ist;

R⁷⁰ für Aryl, Heteroarylalkyl, 2-, 3- oder 4-Piperidyl oder N-substituiertes Piperidyl steht, wobei der Substituent an dem N-substituierten Piperidyl C₁- bis C₄-Alkyl, Alkylcarbonyl oder -C(O)NH(R¹⁰) ist, wobei R¹⁰ H oder Alkyl ist, und

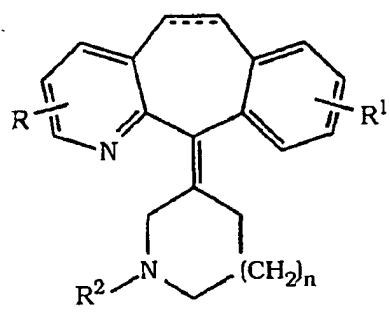
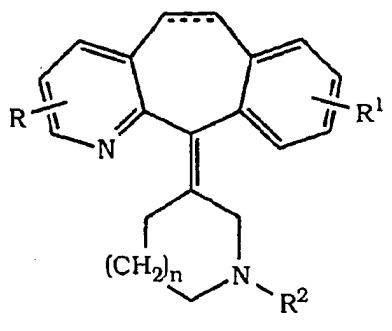
die punktierte Linie zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 für eine optionale Doppelbindung steht; und mit den Maßgaben, dass: (a) wenn Y für $-\text{OR}^{52}$ steht und wenn es eine Einfachbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 gibt, und wenn sowohl R^{44} als auch R^{46} Wasserstoff sind und wenn sowohl R^{48} als auch R^{50} H sind, dann R^{52} nicht Phenyl ist, und (b) wenn Y für $-\text{OR}^{52}$ steht und wenn es eine Einfachbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 gibt, und wenn sowohl R^{44} als auch R^{46} Wasserstoff sind, und wenn R^{48} an der C-8-Position Cl ist und R^{50} H ist, dann R^{52} nicht Ethyl ist.

[0081] WO-A-96/30018, veröffentlicht am 3. Oktober 1996, offenbart Verbindungen mit den Formeln:

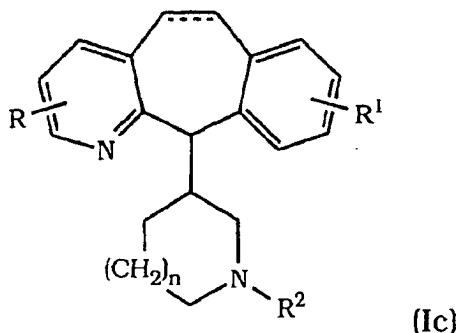


und

[0082] WO-A-96/30017, veröffentlicht am 3. Oktober 1996, offenbart Verbindungen mit den Formeln (Ia), (Ib) und (Ic):



und



worin:

R und R¹ unabhängig ausgewählt sind aus H, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, OH, (C₁-C₆)-Alkoxy, NH₂, (C₁-C₆)-Alkylamino, Di(C₁-C₆)-alkylamino, CF₃, SO₃H, CO₂R³, NO₂, SO₂NH₂ und CONHR⁴;

R² R⁵C(O)-, R⁵CH₂C(O)-, R⁵C(R⁶)₂C(O)-, R⁵SO₂-, R⁵CH₂SO₂-, R⁵SCH₂C(O)-, R⁵OC(O)-, R⁵NHC(O)-, R⁵C(O)C(O)- oder R⁵SC(O)- ist;

R³ (C₁-C₆)-Alkyl oder Aryl ist;

R⁴ (C₁-C₆)-Alkyl ist;

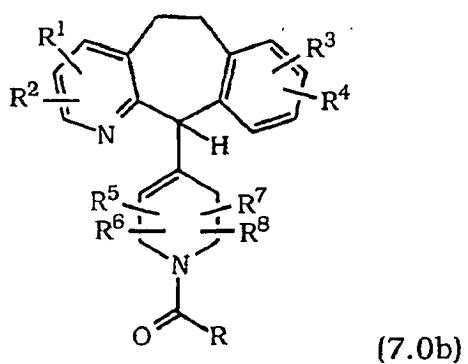
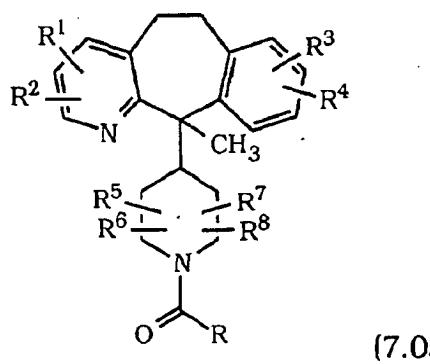
R⁵ (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, Aryl(C₁-C₆)-alkyl, Aryl(C₂-C₆)-alkenyl, Heteroaryl, Heteroaryl (C₁-C₆)-alkyl, Heteroaryl(C₂-C₆)-alkenyl oder Heterocycloalkyl ist;

jedes R⁶ unabhängig für (C₁-C₆)-Alkyl steht, oder beide R⁶-Gruppen zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen carbocyclischen (C₃-C₇)-Ring bilden;

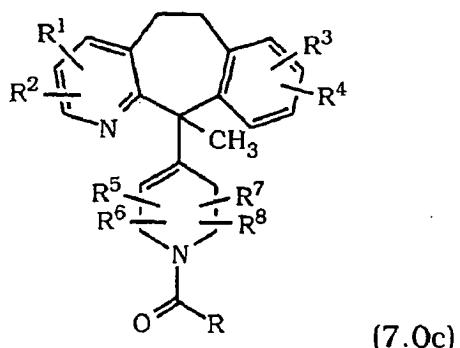
n 0 oder 1 ist; und

die punktierte Linie für eine optionale Doppelbindung steht; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

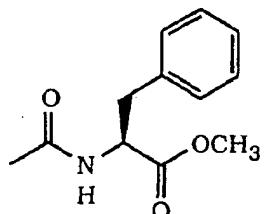
WO-A-96/30362, veröffentlicht am 3. Oktober 1996, offenbart eine Verbindung mit der Formel (7.0a), (7.0b) oder (7.0c):



oder



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin jedes R¹ und jedes R² unabhängig ausgewählt ist aus H, Halogen, -CF₃, -OR¹⁰ (z. B. -OCH₃), =COR¹⁰, -SR¹⁰ (z. B. -SCH₃ und -SCH₂C₆H₅), -S(O)_tR¹¹ (wobei t 0, 1 oder 2 ist, z. B. -SOCH₃ und -SO₂CH₃), -SCN, -N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -OC(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CN, -NHC(O)R¹⁰, -NHSO₂R¹⁰, -CONHR¹⁰, -CONHCH₂CH₂OH, -NR¹⁰COOR¹¹



-SR¹¹C(O)OR¹¹ (z. B. -SCH₂CO₂CH₃), -SR¹¹N(R⁷⁵)₂, wobei jedes

R⁷⁵ unabhängig ausgewählt ist aus H und -C(O)OR¹¹ (z. B. -S(CH₂)₂NHC(O)O-t-Butyl und -S(CH₂)₂NH₂), Benzotriazol-1-yloxy, Tetrazol-5-ylthio oder substituiertem Tetrazol-5-ylthio (z. B. alkylsubstituiertem Tetrazol-5-ylthio wie 1-Methyltetrazol-5-ylthio), Alkenyl, Alkenyl oder Alkyl, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppe gegebenenfalls mit Halogen, -OR¹⁰ oder -CO₂R¹⁰ substituiert ist;

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig für H stehen, wobei irgendwelche der Substituenten von R¹ und R² oder R³ und R⁴ zusammengenommen für einen gesättigten oder ungesättigten, an den Benzolring (Ring III) kondensierten C₅- bis C₇-Ring stehen;

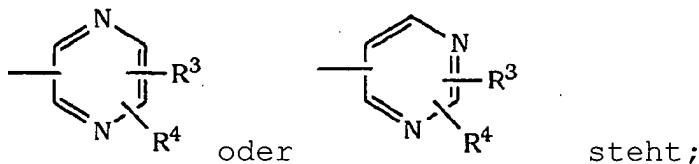
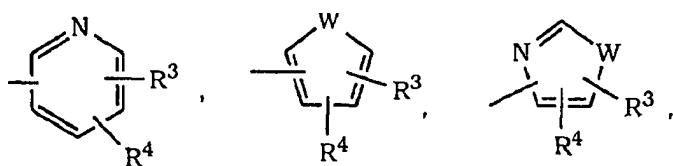
R⁵, R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig für H, -CF₃, -COR¹⁰, Alkyl oder Aryl stehen, wobei das Alkyl oder Aryl gegebenenfalls mit -OR¹⁰, -SR¹⁰, S(O)R_tR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, N(R¹⁰)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CO₂R¹⁰, OPO₃R¹⁰ substituiert ist, oder einer von R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ in Kombination mit R⁴⁰ wie nachfolgend definiert -(CH₂)_r wiedergeben kann, wobei R 1 bis 4 ist, der mit niederem Alkyl, niederem Alkoxy, -CF₃ oder Aryl substituiert sein kann, oder R⁵ mit R⁶ kombiniert ist, um =O oder =S wiederzugeben, und/oder R⁷ mit R⁸ kombiniert ist, um =O oder =S wiederzugeben;

R¹⁰ für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl (z. B. Benzyl) steht;

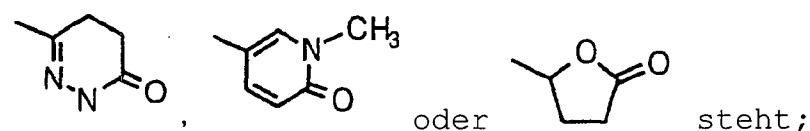
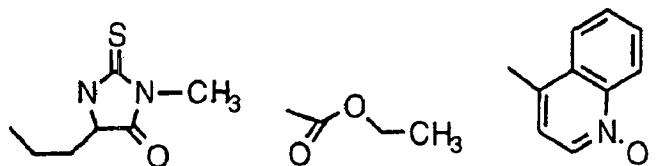
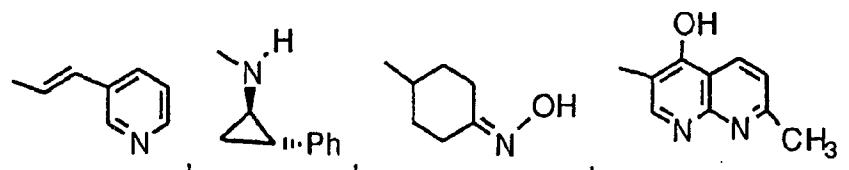
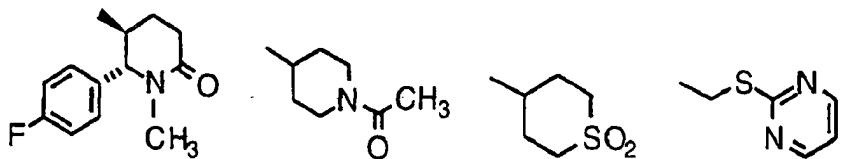
R¹¹ für Alkyl oder Aryl steht;

R für R⁴⁰, R⁴², R⁴⁴ oder R⁴⁴ wie nachfolgend definiert steht;

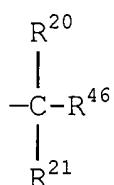
R⁴⁰ für H, Aryl, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkinyl oder -D steht, wobei -D für



wobei R³ und R⁴ wie zuvor definiert sind und W O, S oder NR¹⁰ ist, wobei R¹⁰ wie oben definiert ist; wobei die R⁴⁰ Cycloalkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen gegebenenfalls mit 1 bis 3 Gruppen ausgewählt aus Halogen, -CON(R¹⁰)₂, Aryl, -CO₂R¹⁰, -OR¹², -SR¹², -N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)CO₂R¹¹, -COR¹², -NO₂ oder D substituiert sind, wobei -D, R¹⁰ und R¹¹ wie oben definiert sind und R¹² für R¹⁰, -(CH₂)_mOR¹⁰ oder -(CH₂)_qCO₂R¹⁰ steht, wobei R¹⁰ wie zuvor definiert ist, m 1 bis 4 ist und q 0 bis 4 ist, die Alkenyl- und Alkinyl-R⁴⁰-Gruppen kein -OH, -SH oder -N(R¹⁰)₂ an einem Kohlenstoff enthalten, der eine Doppel- beziehungsweise Dreifachbindung enthält; oder R⁴⁰ für Phenyl substituiert mit einer Gruppe ausgewählt aus -SO₂NH₂, -NHSO₂CH₃, -SO₂NHCH₃, -SO₂CH₃, -SOCH₃, -SCH₃ und -NHSO₂CF₃ steht, wobei sich die Gruppe vorzugsweise in der para- (p)-Position des Phenylrings befindet, oder R⁴⁰ für eine Gruppe ausgewählt aus



R⁴² für



steht, wobei R²⁰, R²¹ und R⁴⁶ jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

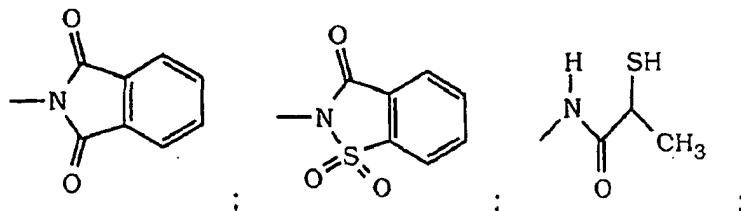
- (1) H;
- (2) -(CH₂)_qSC(O)CH₃, wobei q 1 bis 3 ist; (z. B. -CH₂SC(O)CH₃);
- (3) -(CH₂)_qOSO₂CH₃, wobei q 1 bis 3 ist (z. B. -CH₂OSO₂CH₃);

- (4) -OH;
 (5) -CS(CH₂)_w(substituiertem Phenyl), wobei w 1 bis 3 ist, und die Substituenten an der substituierten Phenylgruppe die gleichen Substituenten wie nachfolgend für das substituierte Phenyl beschrieben sind (z. B. -C-S-CH₂-4-Methoxyphenyl);
 (6) -NH₂;
 (7) -NHCbz (wobei Cbz für Carbonylbenzyloxy steht – d. h. Cbz steht für -C(O)OCH₂C₆H₅);
 (8) -NHC(O)OR²², wobei R²² eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen ist (z. B. ist R²² t-Butyl, wodurch -NHBOC gebildet wird, wobei BOC für tert.-Butyloxycarbonyl steht – d. h. BOC steht für -C(O)OC(CH₃)₃), oder R²² für Phenyl steht, das mit 1 bis 3 Alkylgruppen substituiert ist (z. B. 4-Methylphenyl);
 (9) Alkyl (z. B. Ethyl);
 (10) -(CH₂)_kPhenyl, wobei k 1 bis 6, üblicherweise 1 bis 4 und vorzugsweise 1 ist (z. B. Benzyl);
 (11) Phenyl;
 (12) substituiertem Phenyl (d. h. mit 1 bis 3, vorzugsweise einem Substituenten substituiertes Phenyl), wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Halogen (z. B. Br, Cl oder I, wobei Br bevorzugt ist); NO₂; -OH; -OCH₃; -NH₂; -NHR²²; -N(R²²)₂; Alkyl (z. B. Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wobei Methyl bevorzugt ist); -O(CH₂)_tPhenyl (wobei t 1 bis 3 ist, wobei 1 bevorzugt ist); und -O(CH₂)_t-substituiertem Phenyl (wobei t 1 bis 3 ist, wobei 1 bevorzugt ist); Beispiele für substituierte Phenyle schließen p-Bromphenyl, m-Nitrophenyl, o-Nitrophenyl, m-Hydroxyphenyl, o-Hydroxyphenyl, Methoxyphenyl, p-Methylphenyl, m-Methylphenyl und -OCH₂C₆H₅ ein, sind jedoch nicht darauf begrenzt;
 (13) Naphthyl;
 (14) substituiertem Naphthyl, wobei die Substituenten wie oben für substituiertes Phenyl definiert sind;
 (15) verbrückten polycyclischen Kohlenwasserstoffen mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen (z. B. Adamantyl und Norbornyl);
 (16) Cycloalkyl mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen (z. B. Cyclopentyl und Cyclohexyl);
 (17) Heteroaryl (z. B. Pyridyl und Pyridyl-N-oxid);
 (18) Hydroxyalkyl (z. B. -(CH₂)_vOH, wobei v 1 bis 3 ist, wie beispielsweise -CH₂OH);
 (19) substituiertem Pyridyl oder substituiertem Pyridyl-N-oxid, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Methylpyridyl, Morpholinyl, Imidazolyl, 1-Piperidinyl, 1-(4-Methylpiperazinyl), -S(O)_tR¹¹ und irgendwelchen der oben für das substituierte Phenyl angegebenen Substituenten, und wobei die Substituenten durch Ersatz des an den Kohlenstoff gebundenen Wasserstoffs an einen Ringkohlenstoff gebunden werden;

(20)

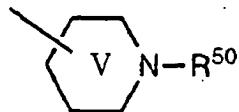
(21)

(22)

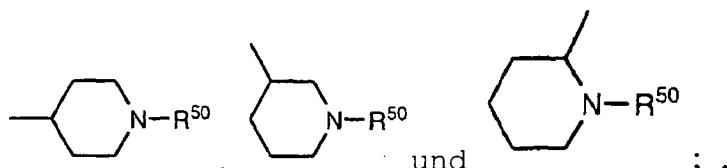


(23) -NHC(O)-(CH₂)_k-Phenyl oder -NH(O)-(CH₂)_k-(substituiertem Phenyl), wobei das k wie oben definiert ist (d. h. 1 bis 6, üblicherweise 1 bis 4 und vorzugsweise 1);

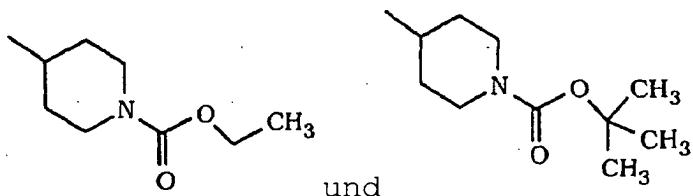
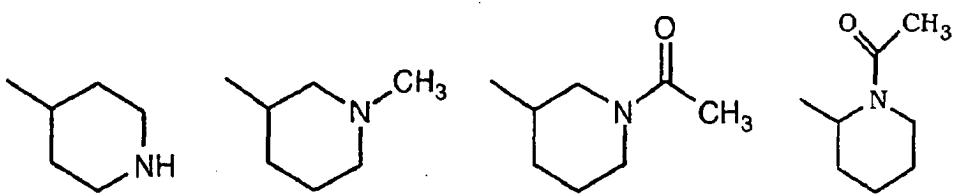
(24) Piperidinring V:



wobei R⁵⁰ für H, Alkyl (z. B. Methyl), Alkylcarbonyl (z. B. CH₃C(O)-), Alkyloxycarbonyl (z. B. -C(O)O-t-C₄H₉, -C(O)OC₂H₅ und -C(O)OCH₃), Halogenalkyl (z. B. Trifluormethyl), oder -C(O)NH(R¹⁰) steht, wobei R¹⁰ H oder Alkyl ist; zu Ring V gehören



Zu Beispielen für Ring V gehören:



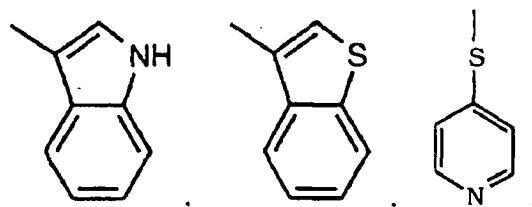
und :

(25) $-\text{NHC(O)CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ oder $-\text{NHC(O)CH}_2$ -substituiertem- C_6H_5 , beispielsweise $-\text{NHC(O)CH}_2\text{-p-Hydroxyphenyl}$, $-\text{NHC(O)CH}_2\text{-m-Hydroxyphenyl}$ und $-\text{NHC(O)CH}_2\text{-o-Hydroxyphenyl}$;
 (26) $-\text{NHC(O)OC}_6\text{H}_5$;

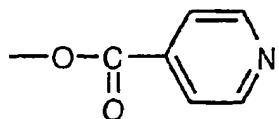
(27)

(28)

(29)



(30) $-\text{OC(O)-Heteraryl}$, beispielsweise

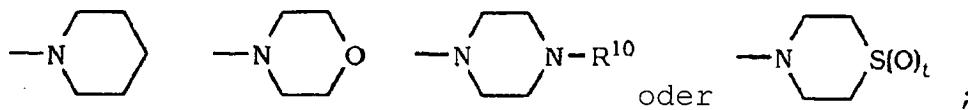


(31) $-\text{O-Alkyl}$ (z. B. $-\text{OCH}_3$);

(32) $-\text{CF}_3$;

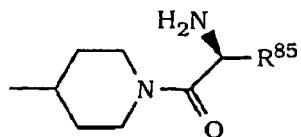
(33) $-\text{CN}$;

(34) einer Heterocycloalkylgruppe mit der Formel

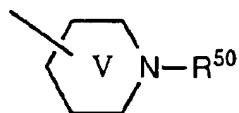


und

(35) einer Piperidinylgruppe mit der Formel



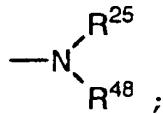
wobei R^{85} H, Alkyl oder mit $-\text{OH}$ oder $-\text{SCH}_3$ substituiertes Alkyl ist, oder R^{20} und R^{21} zusammengenommen eine $=\text{O}$ Gruppe bilden und das verbleibende R^{46} wie oben definiert ist; oder zwei von R^{20} , R^{21} und R^{46} zusammengenommen Piperidinring V bilden



wobei R^{50} und Ring V wie oben definiert sind;

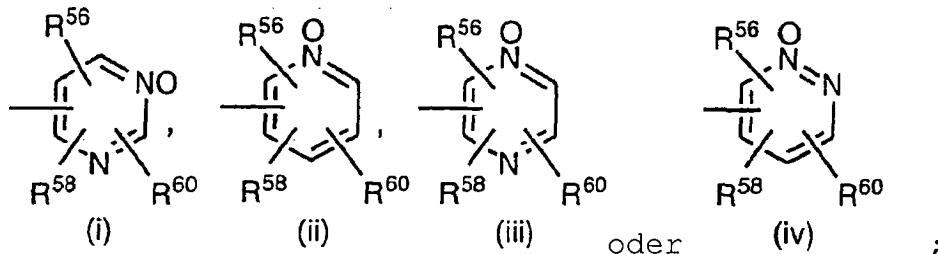
mit der Maßgabe, dass R^{46} , R^{20} und R^{21} so gewählt werden, dass das Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, nicht mehr als ein Heteroatom enthält (d. h. R^{46} , R^{20} und R^{21} werden so gewählt, dass das Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, 0 oder 1 Heteroatom enthält);

R^{44} steht für



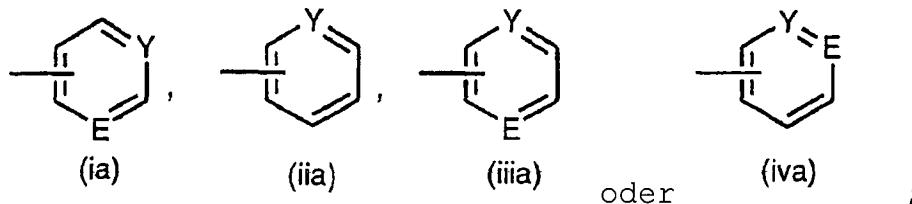
wobei R^{25} für Heteroaryl (z. B. Pyridyl oder Pyridyl-N-oxid) oder Aryl (z. B. Phenyl und substituiertes Phenyl) steht und R^{48} für H oder Alkyl (z. B. Methyl) steht;

R^{54} steht für eine N-Oxid-heterocyclische Gruppe mit der Formel (i), (ii), (iii) oder (iv);



wobei R^{56} , R^{58} und R^{60} gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig ausgewählt sind aus H, Halogen, $-CF_3$, $-OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_eR^{11}$ (wobei e 1 oder 2 ist), $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-OCOR^{10}$, Alkyl, Aryl, Alkenyl oder Alkinyl, wobei das Alkyl mit $-OR^{10}$, $-SR^{10}$ oder $-N(R^{10})_2$ substituiert sein kann und wobei das Alkenyl mit OR^{11} oder SR^{11} substituiert sein kann, oder

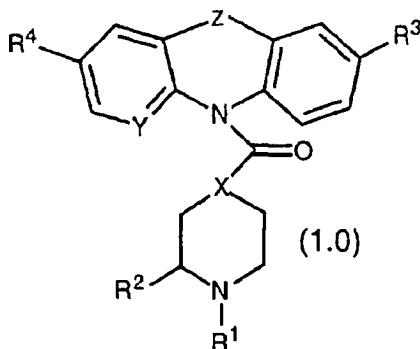
R^{54} für eine N-Oxid-heterocyclische Gruppe mit der Formel (ia), (iia), (iiia) oder (iva) steht:



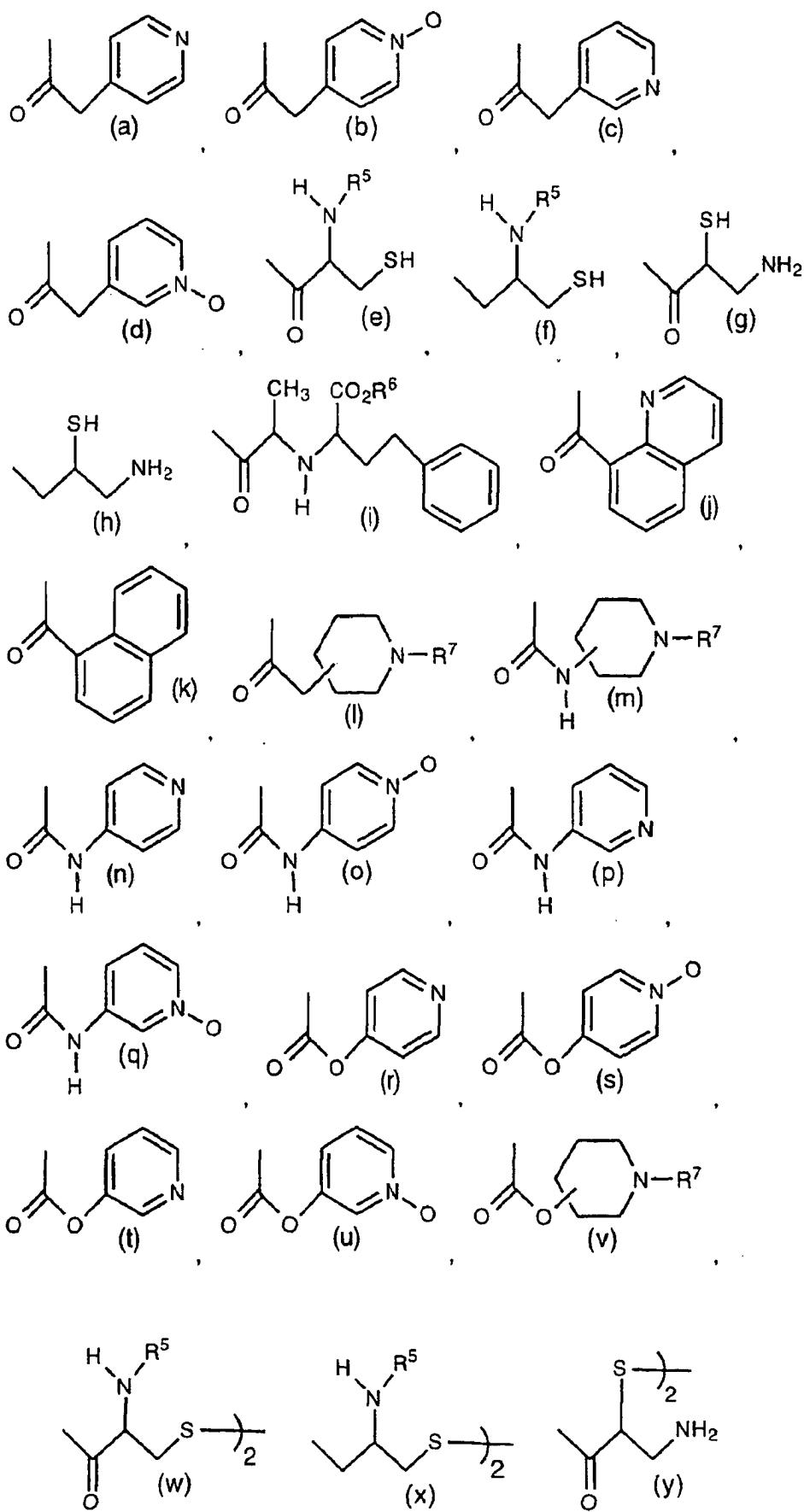
wobei Y für N^+-O^- steht und E für N steht, oder

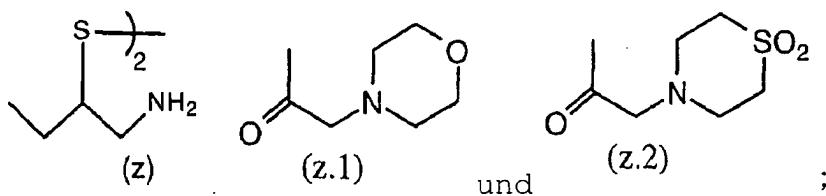
R^{54} für eine Alkylgruppe steht, die mit einer der N-Oxid-heterocyclischen Gruppen (i), (ii), (iii), (iv), (ia), (iia), (iiia) oder (iva) substituiert ist.

[0083] WO-A-96/31111, veröffentlicht am 10.Oktober 1996, offenbart Verbindungen mit den Formeln:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin (1) R^1 eine Gruppe ausgewählt ist aus:





R^2 ausgewählt ist aus:

- (1) H;
- (2) C_1 - bis C_6 -Alkyl;
- (3) C_2 - bis C_8 -Alkenyl;
- (4) C_2 - bis C_8 -Alkinyl;
- (5) $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ und
- (6) $-\text{COOR}^8$;

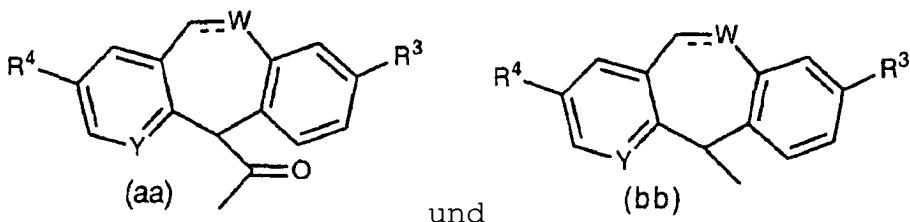
wobei das Alkyl, Alkenyl oder Alkinyl gegebenenfalls mit einer oder mehreren Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus:

- (a) Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl und Heterocycloalkyl, wobei das Aryl, Aralkyl, Heteroarylalkyl, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl gegebenenfalls mit einem oder mehreren der folgenden substituiert ist: C_1 - bis C_4 -Alkyl, $(\text{CH}_2)_t\text{OR}^8$, wobei t 1 bis 4 ist, $(\text{CH}_2)_t\text{NR}^8\text{R}^9$, wobei t 1 bis 4 ist, Halogen;
- (b) C_3 - bis C_6 -Cycloalkyl;
- (c) $-\text{OR}^8$;
- (d) $-\text{SR}^8$;
- (e) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$;
- (f) $-\text{SO}_2\text{R}^8$;
- (g) $-\text{NR}^8\text{R}^9$;
- (h) $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{R}^9$;
- (i) $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$;
- (j) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^8\text{R}^9$;
- (k) $-\text{O}-\text{CO}-\text{OR}^8$;
- (l) $-\text{CO}-\text{NR}^8\text{R}^9$;
- (m) $-\text{SO}_2-\text{NR}^8\text{R}^9$;
- (n) $-\text{NR}^8-\text{SO}_2-\text{OR}^9$ und
- (o) $-\text{CO}-\text{R}^8$;

R^3 ist ausgewählt aus H, Halogen und C_1 - bis C_6 -Alkyl;

R^4 ist ausgewählt aus H, Halogen und C_1 - bis C_6 -Alkyl;

R^5 ist ausgewählt aus H, C_1 - bis C_6 -Alkyl,



R^6 ist ausgewählt aus H oder C_1 - bis C_6 -Alkyl;

R^7 ist ausgewählt aus H, C_1 - bis C_6 -Alkyl, Halogenalkyl und $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, wobei R^{11} ausgewählt ist aus C_1 - bis C_6 -Alkyl, C_1 - bis C_6 -Alkoxy oder $-\text{NHR}^{12}$ (wobei R^{12} C_1 - bis C_6 -Alkyl oder H ist), oder R^7 ist ein Acylrest einer natürlich vorkommenden Aminosäure;

R^8 , R^9 und R^{10} sind unabhängig ausgewählt aus H, C_1 - bis C_4 -Alkyl, C_3 - bis C_6 -Cycloalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Aralkyl und Aryl, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Aralkyl oder Aryl gegebenenfalls mit C_1 - bis C_4 -Alkoxy, Aralkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Cyclopropyl, Heterocycloalkyl, Halogen, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ oder $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ substituiert ist, wobei R^{13} ausgewählt ist aus C_1 - bis C_4 -Alkyl und Aralkyl und wobei R^{14} und R^{15} unabhängig ausgewählt sind aus H, C_1 - bis C_4 -Alkyl und Aralkyl, mit den Maßgaben, dass

R^8 in Substituent (e), (f) oder (k) nicht H sein darf,

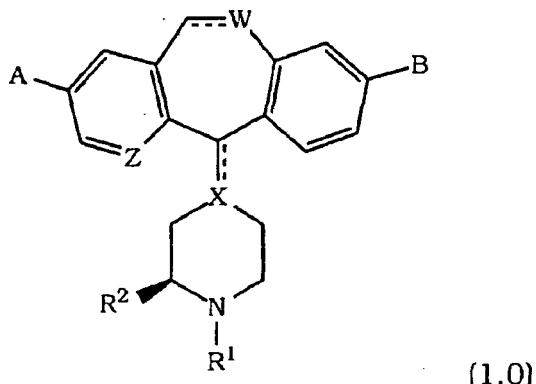
R^9 in Substituent (h) oder (n) nicht H sein darf, und R^8 , R^9 oder R^{10} nicht CH_2OH oder $\text{CH}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ sein dürfen, wenn R^{10} direkt an ein Heteroatom gebunden ist, das O, S oder N ist;

R^{16} ausgewählt ist aus H, Arylalkyl und C_1 - bis C_6 -Alkyl;

gegebenenfalls, wenn R^8 und R^9 an denselben Stickstoff gebunden sind, R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocycloalkylring bilden;

gegebenenfalls, wenn R^9 und R^{10} an denselben Stickstoff gebunden sind, R^9 und R^{10} zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocycloalkyrring bilden;
 --- für eine optionale Bindung steht;
 W CH ist, wenn die optionale Bindung vorhanden ist, oder CH_2 , O oder S, wenn die optionale Bindung fehlt;
 X ausgewählt ist aus CH und N;
 Y ausgewählt ist aus N und CH; und
 Z ausgewählt ist aus $-CO-NR^{16}-$, $-NR^{16}-CO-$, $-CH_2-CH_2-$ und $-CH=CH-$.

[0084] WO-A-96/31478, veröffentlicht am 10. Oktober 1996, offenbart Verbindungen mit der Formel (1.0):



worin:

A und B unabhängig ausgewählt sind aus H, Halogen oder C_1-C_6 -Alkyl;

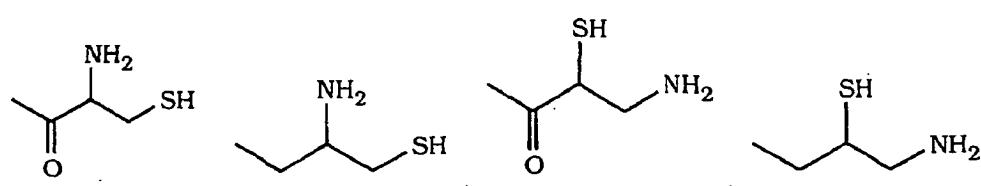
Z N oder CH ist;

W CH, CH_2 , O oder S ist, wobei die punktierte Linie an W für eine Doppelbindung steht, die vorhanden ist, wenn W CH ist;

X C, CH oder N ist, wobei die punktierte Linie, die X mit dem tricyclischen Ringsystem verbindet, für eine Doppelbindung steht, die vorhanden ist, wenn X C ist;

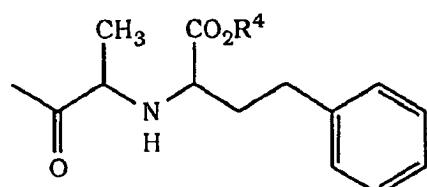
R^1 ausgewählt ist aus:

(1) einer Gruppe mit der Formel:

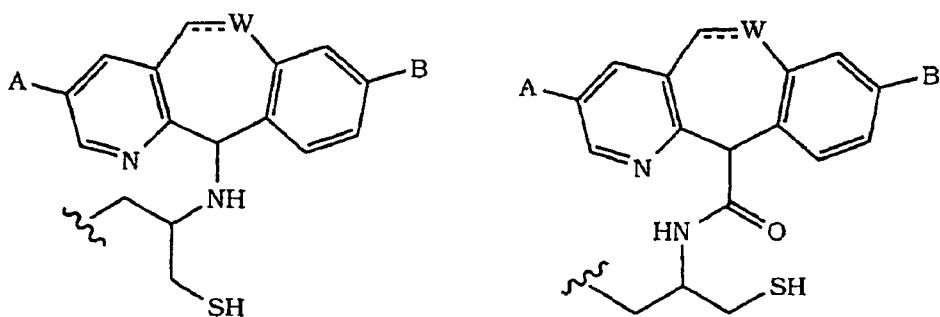


oder Disulfiddimeren davon;

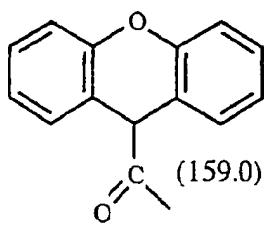
2) einer Gruppe mit der Formel:



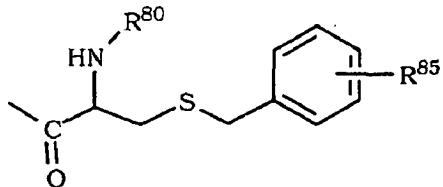
3) einer Gruppe mit der Formel:



wobei W, A und B wie oben definiert sind;
4) einer Gruppe mit der Formel:

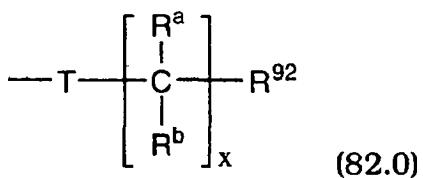


5) einer Gruppe mit der Formel:



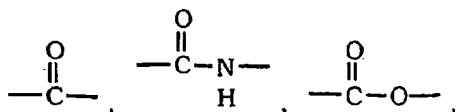
wobei R⁸⁰ ausgewählt ist aus H oder -C(O)OR⁹⁰, wobei R⁹⁰ eine C₁-C₈-Alkylgruppe ist (z. B. -C(CH₃)₃) und R⁸⁵ eine C₁-C₆-Alkoxygruppe ist (z. B. p-OCH₃); und

6) einer Gruppe mit der Formel:



worin:

(a) T ausgewählt ist aus:



-SO₂⁻ oder einer Einfachbindung;

(b) x 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

(c) jedes R^a und jedes R^b unabhängig ausgewählt ist aus H, Aryl, Alkyl, Alkoxy, Aralkyl, Amino, Alkylamino, Heterocycloalkyl, -COOR⁶⁰, -NH{C(O)}_zR⁶⁰ (wobei z 0 oder 1 ist), oder -(CH)_wS(O)_mR⁶⁰ (wobei w 0, 1, 2 oder 3 ist und m 0, 1 oder 2 ist); oder R^a und R^b zusammengenommen für Cycloalkyl, =N-O-Alkyl, =O oder Heterocycloalkyl stehen können, mit der Maßgabe, dass R^a an demselben Kohlenstoffatom nicht ausgewählt ist aus Alkoxy, Amino, Alkylamino oder -NH{C(O)}_zR⁶⁰, wenn R^b ausgewählt ist aus Alkoxy, Amino, Alkylamino oder -NH{C(O)}_zR⁶⁰, und mit der Maßgabe, dass, wenn T eine Einfachbindung ist, bei dem ersten Kohlenstoffatom, das R^a und R^b enthält, R^a und R^b nicht ausgewählt sind aus Alkoxy, Alkylamino, Amino oder -NHR⁶⁰ (d. h. -NH{C(O)}_zR⁶⁰, wobei z 0 ist) (d. h. R^a und R^b sind an dem ersten Kohlenstoff, der an T gebunden ist, wenn T eine Einfachbindung ist, nicht Alkoxy, Alkylamino, Amino oder -NHR⁶⁰); und

(d) R⁹² für H, Alkyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Aralkoxy, Aralkyl, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl stehen kann; R⁶⁰ steht für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl;

R^4 ist H oder (C_1 - C_6)-Alkyl;

R^2 ist ausgewählt aus: H, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, C_1 - C_8 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, C_2 - C_8 -Alkinyl, substituiertem (C_1 - C_8)-Alkyl, substituiertem (C_2 - C_8)-Alkenyl, substituiertem (C_2 - C_8)-Alkinyl, wobei die substituierten Gruppen einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus:

1) Aryl, Arylalkyl, Heteroarylalkyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl, B-substituiertem Aryl, B-substituiertem Arylalkyl, B-substituiertem Heteroarylalkyl, B-substituiertem Heteroaryl oder B-substituiertem Heterocycloalkyl, wobei B ausgewählt ist aus C_1 - C_4 -Alkyl, $-(CH_2)_nOR^6$, $-(CH_2)_nNR^6R^7$ und Halogen aufweisen;

2) C_3 - C_6 -Cycloalkyl;

3) $-OR^6$;

4) $-SH$ oder $-S(O)R^6$;

5) $-NR^6R^7$;

6) $-N(R^6)-C(O)R^7$;

7) $-N(R^6)-C(O)NR^7R^{12}$;

8) $-O-C(O)NR^6R^7$;

9) $-O-C(O)OR^6$;

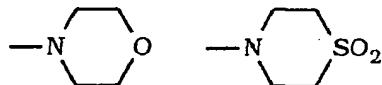
10) $-SO_2NR^6R^7$;

11) $-N(R^6)-SO_2-R^7$;

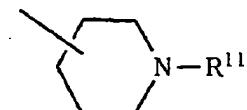
12) $-C(O)NR^6R^7$;

13) $-C(O)OR^6$ und

mit der Maßgabe, dass, wenn R^1 D ist, R^2 nicht H ist, und wobei R^1 D ist und R^2 C_1 - C_8 -Alkyl ist, wobei die Substituenten an der Alkylgruppe nicht Substituenten 3), 4), 5), 9) oder 13) sind; D $-C(O)-CH_2-R^5$, $-C(O)-O-R^5$ oder $-C(O)-NH-R^5$ ist, wobei R^5 Pyridyl, Pyridyl-N-oxid,



oder eine Piperidinylgruppe mit der folgenden Formel ist:



wobei R^{11} für H, C_1 - C_6 -Alkyl, Halogenalkyl oder $-C(O)-R^9$ steht, wobei R^9 C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy oder $-NH(R^{10})$ ist, wobei R^{10} H oder Alkyl ist, oder die Gruppe $-C(O)-R^9$ für einen Acylrest einer natürlich vorkommender Aminosäure steht;

R^6 , R^7 und R^{12} unabhängig ausgewählt sind aus H, C_1 - C_4 -Alkyl, (C_3 - C_6)-Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl (d. h. Aralkyl), Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, substituiertem (C_1 - C_4)-Alkyl, substituiertem (C_3 - C_6)-Cycloalkyl, substituiertem Aryl, substituiertem Arylalkyl, substituiertem Heteroaryl, substituiertem Heteroarylalkyl oder substituiertem Heterocycloalkyl, wobei die substituierten Gruppen einen oder mehrere Substituenten (z. B. 1-3) ausgewählt aus: C_1 - C_4 -Alkoxy, Aralkyl, Heteroarylalkyl, $-NO_2$, C_3 - C_{10} -Alkoxyalkoxy (z. B. $-O-(C_1-C_4)-Alkyl-O-(C_1-C_4)alkyl$), (C_3 - C_6)-Cycloalkyl (z. B. Cyclopropyl oder Cyclohexyl), Aryl, $-CN$, Nitrophenyl, Methylendioxyphenyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl, Halogen, $-OH$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)NR^6R^7$, $-N(R^6)C(O)R^{14}$, $-S(O)R^{14}$ (z. B. $-S-(C_1-C_4)-Alkyl$ und $-SO_2R^{14}$) oder $-NR^{95}R^{15}$ mit der Maßgabe aufweisen, dass R^6 , R^7 und R^{12} nicht $-CH_2OH$ oder $-CH_2NR^{95}R^{15}$ sind, wenn das R^6 , R^7 oder R^{12} direkt an ein Heteroatom gebunden sind, und ferner mit der Maßgabe, dass R^6 für die Gruppen 4) und 9) nicht H ist, und R^7 für Gruppe 6) nicht H ist;

gegebenenfalls, wenn R^6 und R^7 an denselben Stickstoff gebunden sind, R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocycloalkyrring bilden, der gegebenenfalls O, NR^6 oder $S(O)_t$ enthält, wobei t 0, 1 oder 2 ist;

gegebenenfalls, wenn R^7 und R^{12} an denselben Stickstoff gebunden sind, R^7 und R^{12} zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocycloalkyrring bilden, der gegebenenfalls O, NR^6 oder $S(O)_t$ enthält, wobei t 0, 1 oder 2 ist;

R^{95} und R^{15} unabhängig H, C_1 - C_4 -Alkyl oder Arylalkyl sind;

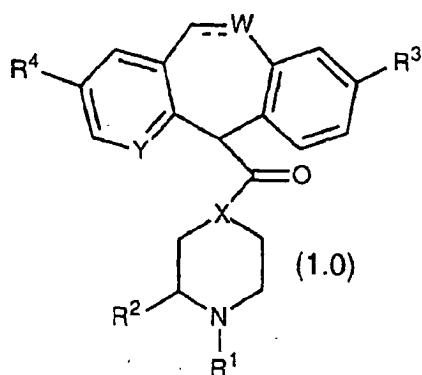
R^{14} C_1 - C_4 -Alkyl, Aryl oder Arylalkyl ist;

n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist, und

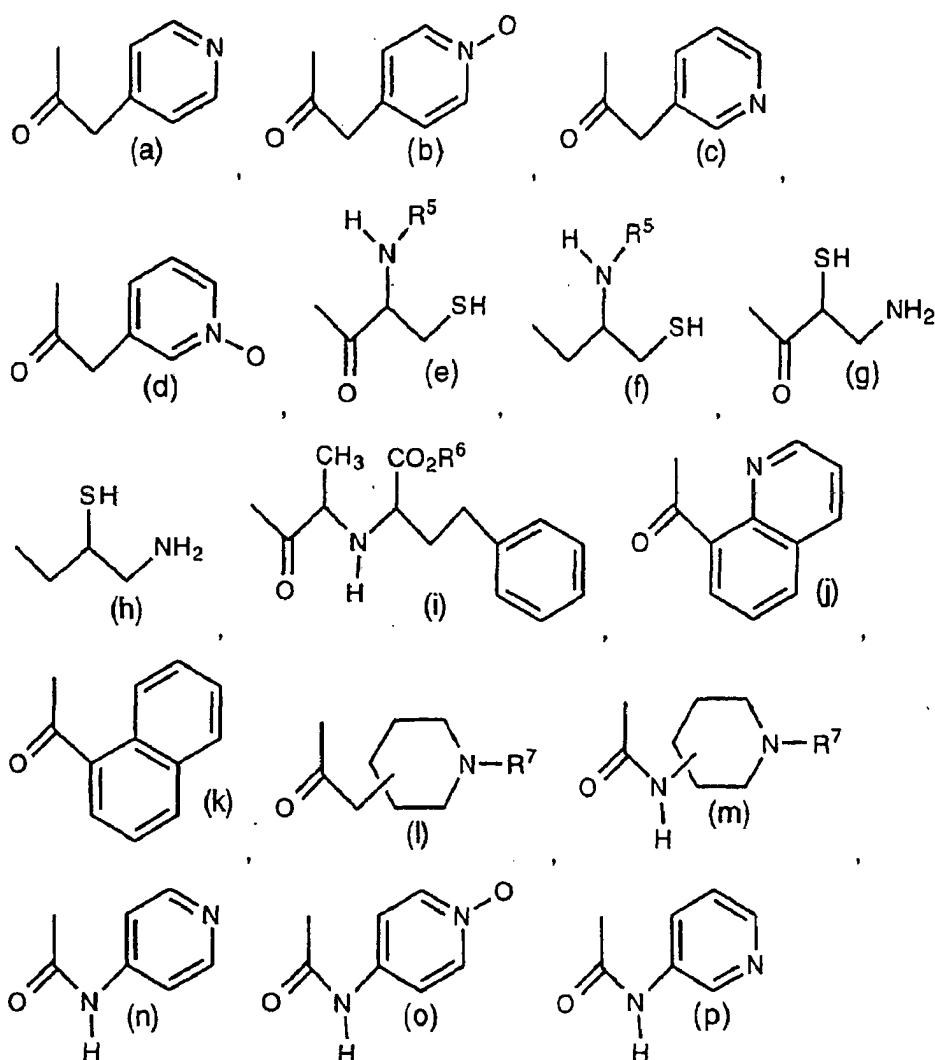
t 0, 1 oder 2 ist,

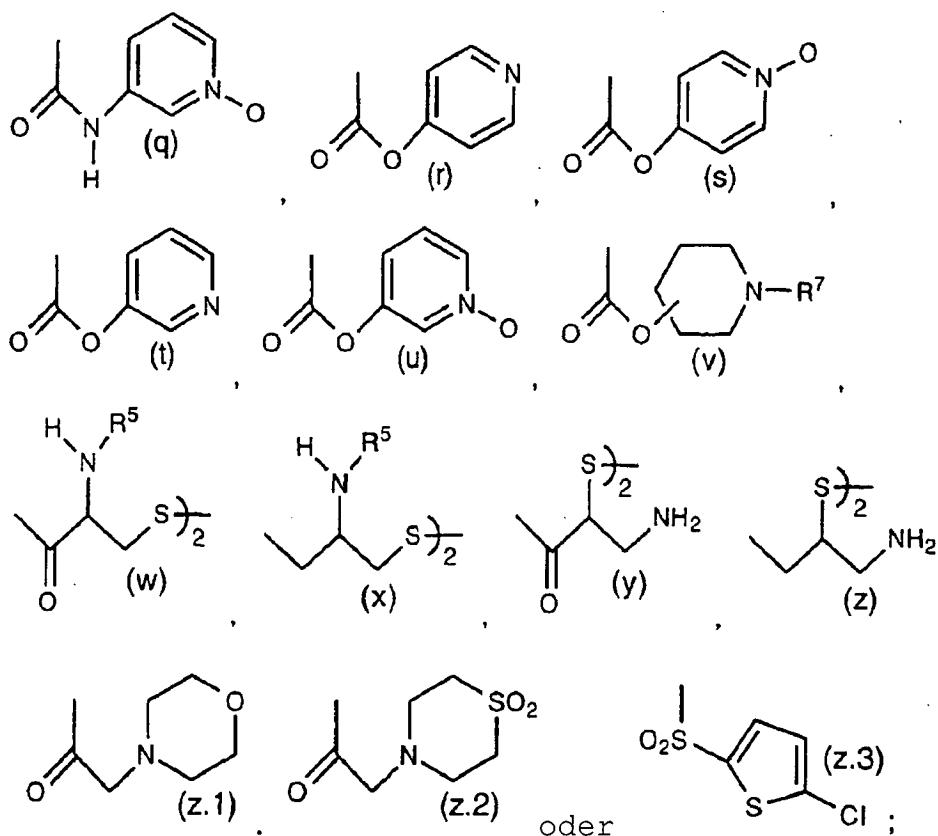
oder pharmazeutisch annehmbare Salz davon.

[0085] WO-A-96/31477, veröffentlicht am 10. Oktober 1996, offenbart Verbindungen mit der Formel (1.0):



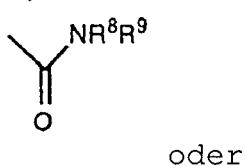
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin (1) R¹ eine Gruppe ausgewählt ist aus:



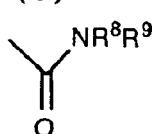


R² ausgewählt ist aus: (1) H, (2) C₁- bis C₈-Alkyl, (3) C₂- bis C₈-Alkenyl, (4) C₂- bis C₈-Alkynyl,

(5)

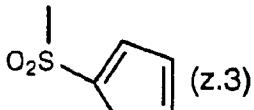


(6)



oder

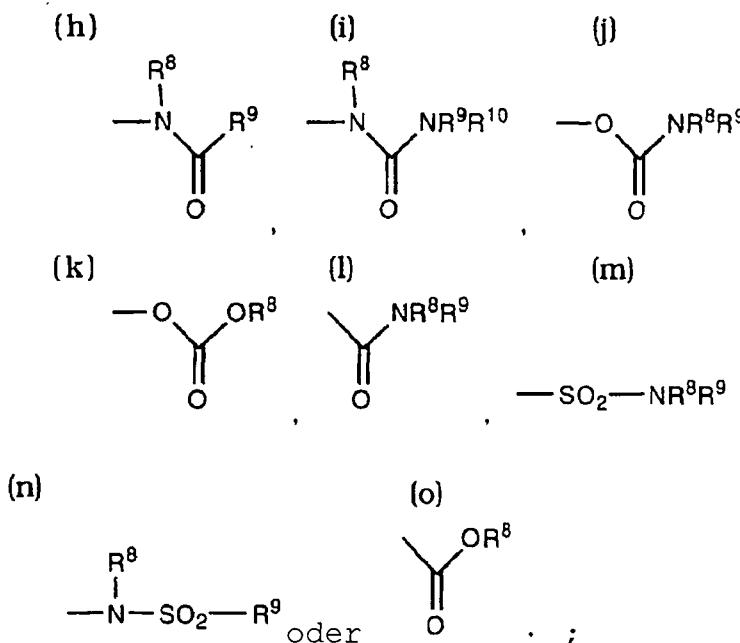
oder



wobei das Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl gegebenenfalls mit einer oder mehreren Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus:

(a) Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl oder Heterocycloalkyl, wobei das Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl oder Heterocycloalkyl gegebenenfalls mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen substituiert ist:

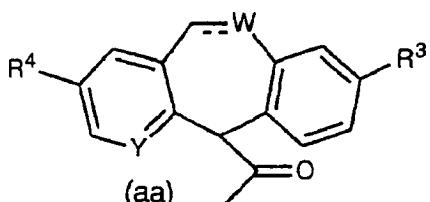
- (1) C₁- bis C₄-Alkyl;
- (2) (CH₂)_tOR⁸, wobei t 1 bis 4 ist,
- (3) (CH₂)_tNR⁸R⁹, wobei t 1 bis 4 ist, oder
- (4) Halogen;
- (b) C₃- bis C₈-Cycloalkyl;
- (c) -OR⁸;
- (d) -SR⁸;
- (e) -S(O)R⁸;
- (f) -SO₂R⁸;
- (g) -NR⁸R⁹;



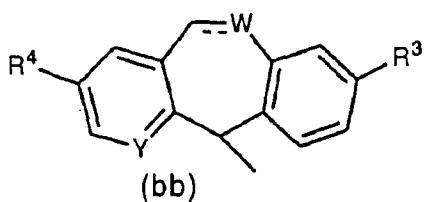
R^3 ausgewählt ist aus H, Halogen oder C_1 - bis C_6 -Alkyl; (z. B. Methyl);

R^4 ausgewählt ist aus H, Halogen oder C_1 - bis C_8 -Alkyl; (z. B. Methyl);

R^5 ist ausgewählt aus: H



oder



R^6 ausgewählt ist aus H oder C_1 - bis C_6 -Alkyl (vorzugsweise Methyl oder Ethyl);

R^7 ausgewählt ist aus H, C_1 - bis C_6 -Alkyl, Halogenalkyl oder $-C(O)R^{11}$, wobei R^{11} ausgewählt ist aus C_1 - bis C_6 -Alkyl, C_1 - bis C_6 -Alkoxy oder $-NHR^{12}$ (wobei R^{12} C_1 - bis C_6 -Alkyl oder H ist), oder R^7 ein Acylrest einer natürlich vorkommenden Aminosäure ist;

R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig ausgewählt sind aus H, C_1 - bis C_4 -Alkyl, C_3 - bis C_8 -Cycloalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl oder Aralkyl; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl oder Aralkyl gegebenenfalls mit C_1 - bis C_4 -Alkoxy, Aryl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl, Cyclopropyl, Halogen, $-OH$, $-C(O)R^{13}$, $-SO_2R^{13}$ oder $-NR^{14}R^{15}$ substituiert ist, wobei R^{13} ausgewählt ist aus C_1 - bis C_4 -Alkyl oder Aralkyl, und wobei R^{14} und R^{15} unabhängig ausgewählt sind aus H, C_1 - bis C_4 -Alkyl oder Aralkyl; mit der Maßgabe, dass R^8 in den Substituenten (e), (f) oder (k) nicht H ist, und mit der Maßgabe, dass R^9 in Substituent (h) oder (n) nicht H ist, und mit der Maßgabe, dass R^8 , R^9 oder R^{10} nicht $-CH_2OH$ oder $-CH_2NR^{14}R^{15}$ ist, wenn R^8 , R^9 oder R^{10} direkt an ein Heteroatom gebunden ist (z. B. O, S oder N);

gegebenenfalls, wenn R^8 und R^9 an denselben Stickstoff gebunden sind, R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocycloalkylring bilden;

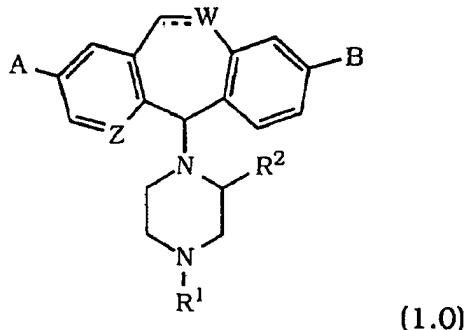
gegebenenfalls, wenn R^9 und R^{10} an denselben Stickstoff gebunden sind, R^9 und R^{10} zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocycloalkylring bilden;

--- für eine optionale Bindung steht;

W ausgewählt ist aus CH, wenn die optionale Bindung vorhanden ist, oder O, S oder CH_2 , wenn die optio-

nale Bindung fehlt;
 X ausgewählt ist aus CH oder N, und Y ausgewählt ist aus N oder CH.

[0086] WO-A-96/31505, veröffentlicht am 10. Oktober 1996, offenbart Verbindungen mit der Formel (1.0):



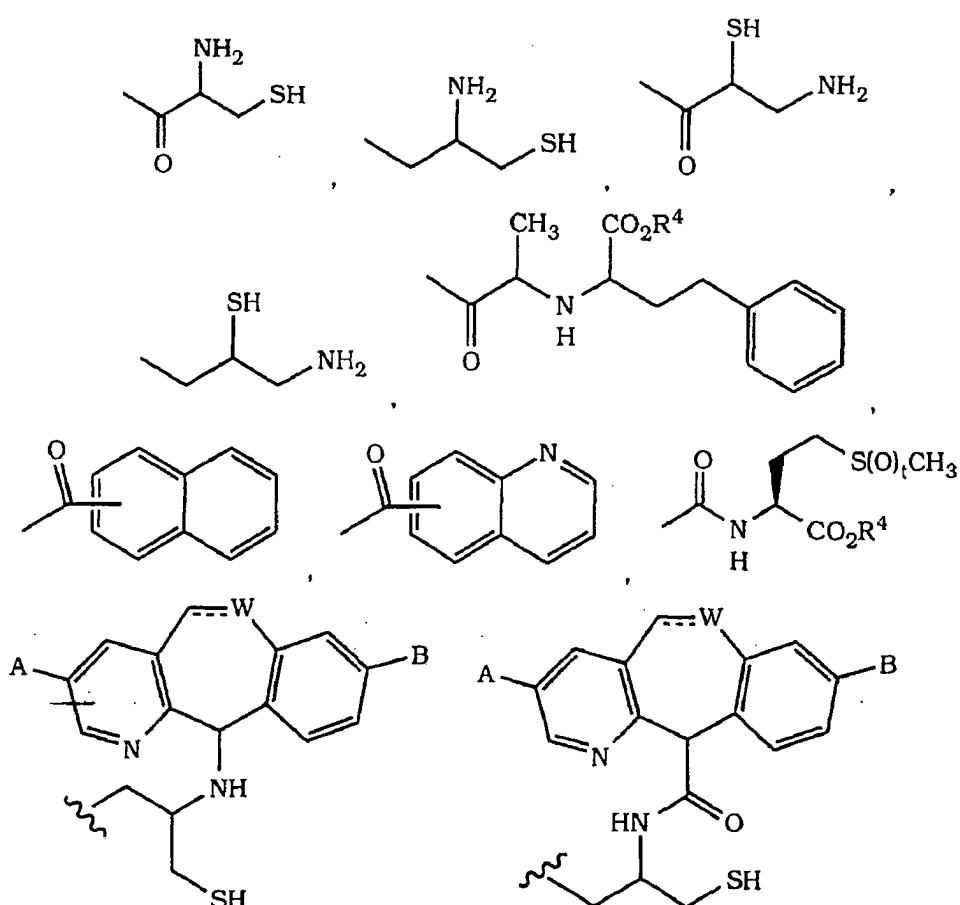
worin:

A und B unabhängig ausgewählt sind aus H, Halogen oder C₁-C₆-Alkyl;

Z N oder CH ist;

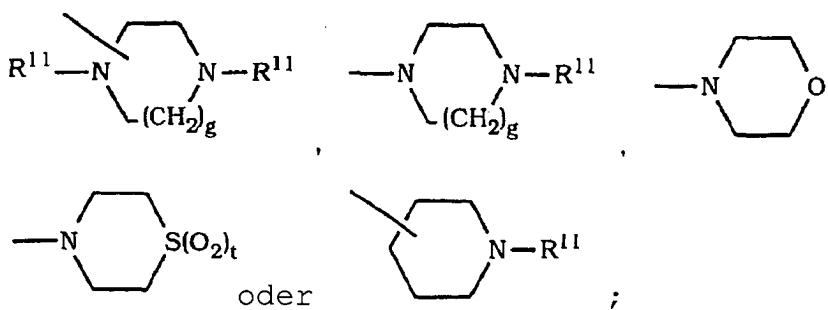
W CH, CH₂, O oder S ist, wobei die punktierte Linie an W für eine Doppelbindung steht, die vorhanden ist, wenn W CH ist;

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

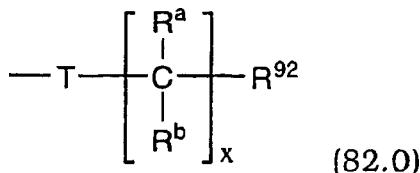


wobei W, A und B wie oben definiert sind, oder

R¹ eine Gruppe D ist, wobei D -C(O)-(CH₂)_s-R⁵, -C(O)O-(CH₂)_m-R⁵ oder -C(O)NH-(CH₂)_m-R⁵ ist, wobei R⁵ Aryl, (wie Phenyl, B-substituiertes Phenyl, wobei B wie nachfolgend definiert ist), Heteroaryl, (wie Pyridyl oder Pyridyl-N-oxid), Heterocycloalkyl oder eine Gruppe mit der folgenden Formel ist

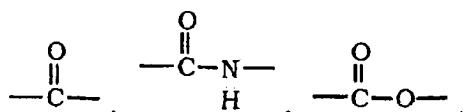


wobei g 1 oder 2 ist, R¹¹ für H, C₁-C₆-Alkyl, Halogenalkyl oder -C(O)-R⁹ steht, wobei R⁹ C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder -NH(R^{10A}) ist, wobei R^{10A} H oder Alkyl ist, oder die Gruppe -C(O)-R⁹ für einen Acylrest einer natürlich vorkommender Aminosäure steht; R¹ eine Gruppe mit der folgenden Formel ist:



worin:

(a) T ausgewählt ist aus:



-SO₂- oder einer Einfachbindung;

(b) x 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

(c) jedes R^a und jedes R^b unabhängig ausgewählt ist aus H, Aryl, Alkyl, Alkoxy, Aralkyl, Amino, Alkylamino, Heterocyloalkyl, -COOR⁶⁰, -NH{C(O)}_zR⁶⁰ (wobei z 0 oder 1 ist), oder -(CH)_wS(O)_mR⁶⁰ (wobei w 0, 1, 2 oder 3 ist und m 0, 1 oder 2 ist); oder R^a und R^b zusammengenommen für Cycloalkyl, =N-O-Alkyl, =O oder Heterocyloalkyl stehen können, mit der Maßgabe, dass R^a an demselben Kohlenstoffatom nicht ausgewählt ist aus Alkoxy, Amino, Alkylamino oder -NH{C(O)}_zR⁶⁰, wenn R^b ausgewählt ist aus Alkoxy, Amino, Alkylamino oder -NH{C(O)}_zR⁶⁰; und mit der Maßgabe, dass, wenn T eine Einfachbindung ist, bei dem ersten Kohlenstoffatom, das R^a und R^b enthält, R^a und R^b nicht ausgewählt sind aus Alkoxy, Alkylamino, Amino oder -NHR⁶⁰ (d. h. -NH{C(O)}_zR⁶⁰, wobei z 0 ist) (d. h. R^a und R^b sind an dem ersten Kohlenstoff, das an T gebunden ist, wenn T eine Einfachbindung ist, nicht Alkoxy, Alkylamino, Amino oder -NHR⁶⁰); und

(d) R⁹² kann für H, Alkyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Aralkoxy, Aralkyl, Heteroaryl oder Heterocyloalkyl stehen; R⁶⁰ steht für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl;

R⁴ ist H oder C₁-C₆-Alkyl;

R² ist ausgewählt aus: -C(O)OR⁶, -C(O)NR⁶R⁷, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkinyl, substituiertem (C₁-C₈)-Alkyl, substituiertem (C₂-C₈)-Alkenyl, substituiertem (C₂-C₈)-Alkinyl, wobei die substituierten Gruppen einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus:

1) Aryl, Heteroaryl, Heterocyloalkyl, B-substituiertem Aryl, B-substituiertem Heteroaryl oder B-substituiertem Heterocyloalkyl, wobei B ausgewählt ist aus C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, -(CH₂)_nOR⁶, -(CH₂)_nNR⁶R⁷ und Halogen;

2) C₃-C₆-Cycloalkyl;

3) -OR⁶;

4) -S(O)_tR⁶;

5) -NR⁶R⁷;

6) -N(R⁶)-C(O)R⁷;

7) -N(R⁶)-C(O)NR⁷R¹²;

8) -O-C(O)NR⁶R⁷;

9) -O-C(O)OR⁶;

10) -SO₂NR⁶R⁷;

11) -N(R⁶)-SO₂-R⁷;

12) -C(O)NR⁶R⁷;

13) -C(O)OR⁶ aufweisen, und

mit der Maßgabe, dass, wenn R¹ D ist, R² nicht H ist; wenn R¹ D ist und R² C₁-C₈-Alkyl ist, die Substituenten an der Alkylgruppe nicht Substituenten 4), 5), 9) oder 13) sind; und wenn R¹ D ist und R² C₁-C₈-Alkyl ist, das durch die Gruppe -OR⁶ substituiert ist, R⁶ nicht H, Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, arylsubstituiertes Alkyl oder nitrophenylsubstituiertes Alkyl ist;

R⁶, R⁷ und R¹² sind unabhängig ausgewählt aus H, C₁-C₄-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl (d. h. Aralkyl), Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, substituiertem (C₁-C₄)-Alkyl, substituiertem (C₃-C₆)-Cycloalkyl, substituiertem Aryl, substituiertem Arylalkyl, substituiertem Heteroaryl, substituiertem Heteroarylalkyl oder substituiertem Heterocycloalkyl, wobei die substituierten Gruppen einen oder mehrere Substituenten (z. B. 1-3) ausgewählt aus: C₁-C₄-Alkoxy, Aralkyl, Heteroarylalkyl, -NO₂, (C₃-C₁₀)-Alkoxyalkoxy (z. B. -O-(C₁-C₄)Alkyl-O-(C₁-C₄)alkyl), (C₃-C₆)-Cycloalkyl (z. B. Cyclopropyl oder Cyclohexyl), Aryl, -CN, Nitrophenyl, Methylendioxyphenyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl, Halogen, -OH, -COOH, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)NR⁶R⁷ (z. B. -C(O)NR¹⁰R¹⁵), N(R⁶)C(O)R¹⁴, -S(O)_tR¹⁴ (z. B. -S-(C₁-C₄) und -SO₂R¹⁴) oder -NR¹⁰R¹⁵ mit der Maßgabe aufweisen, dass R⁶, R⁷ und R¹² nicht -CH₂OH oder -CH₂NR¹⁰R¹⁵ sind, wenn das R⁶, R⁷ oder R¹² direkt an ein Heteroatom gebunden sind, und ferner mit der Maßgabe, dass R⁶ für die Gruppen 4) und 9) nicht H ist, und R⁷ für Gruppe 6) nicht H ist;

gegebenenfalls, wenn R⁶ und R⁷ an denselben Stickstoff gebunden sind, R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocycloalkyrring bilden, der gegebenenfalls O, NR⁶ (z. B. NR⁸) oder S(O)_t (z. B. S) enthält, wobei t 0, 1 oder 2 ist;

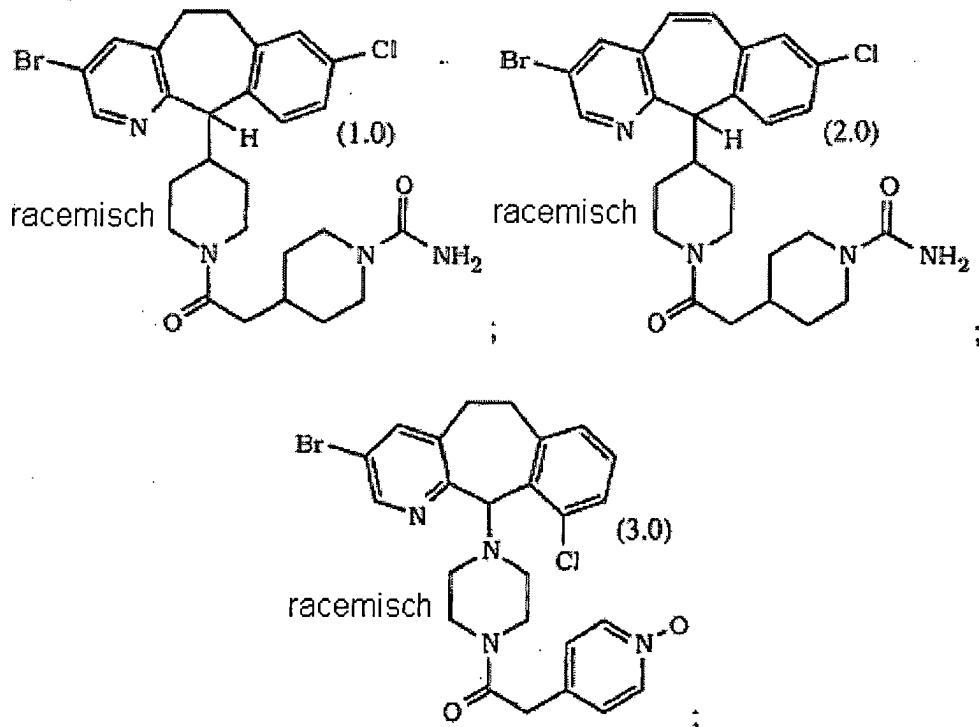
gegebenenfalls, wenn R⁷ und R¹² an denselben Stickstoff gebunden sind, R⁷ und R¹² zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocycloalkyrring bilden, der gegebenenfalls O, NR⁶ (z. B. NR⁸) oder S(O)_t (z. B. S) enthält, wobei t 0, 1 oder 2 ist;

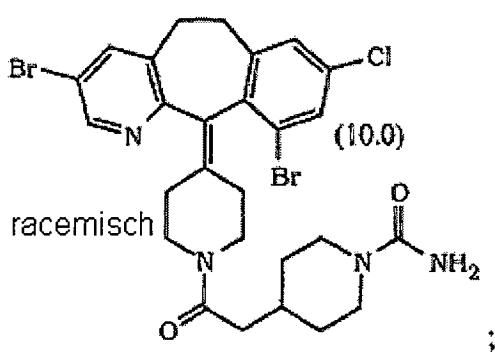
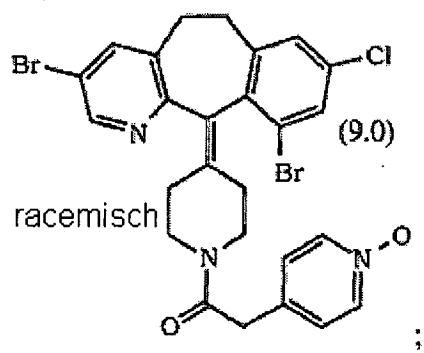
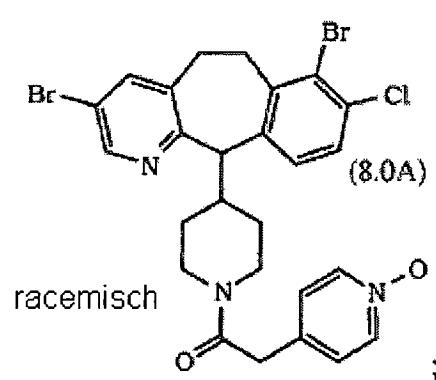
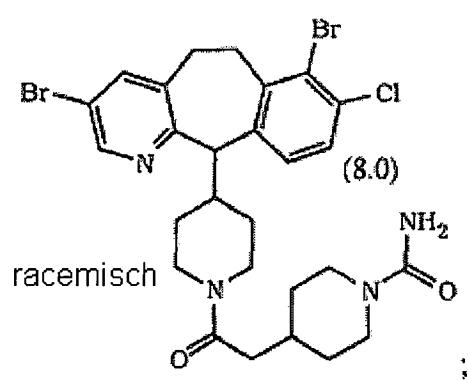
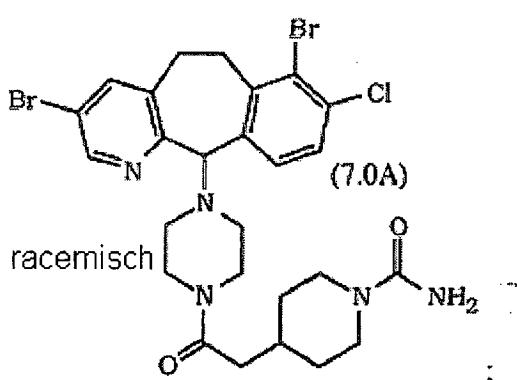
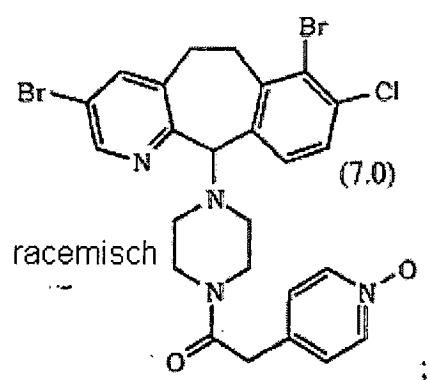
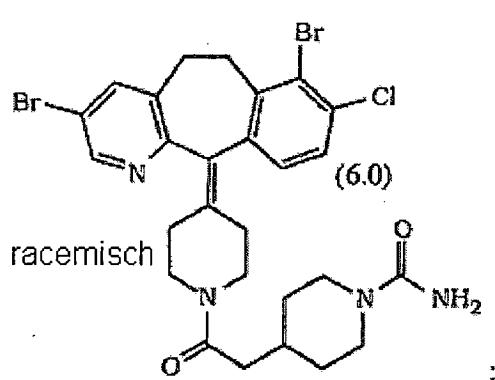
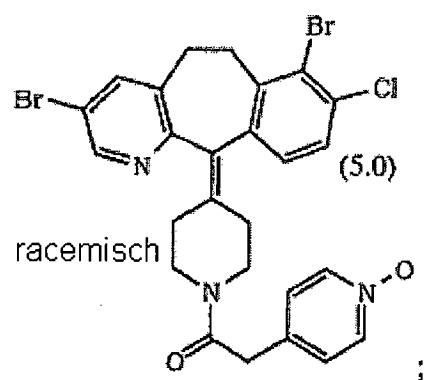
R⁸, R¹⁰ und R¹⁵ unabhängig H, C₁-C₄-Alkyl oder Arylalkyl sind;

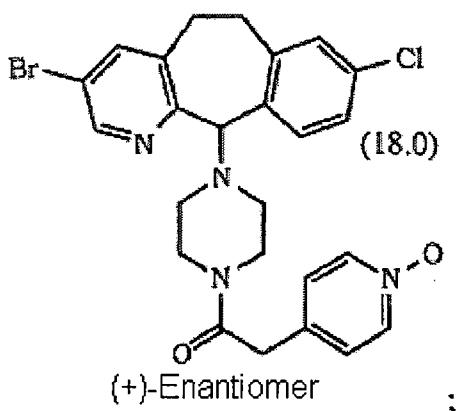
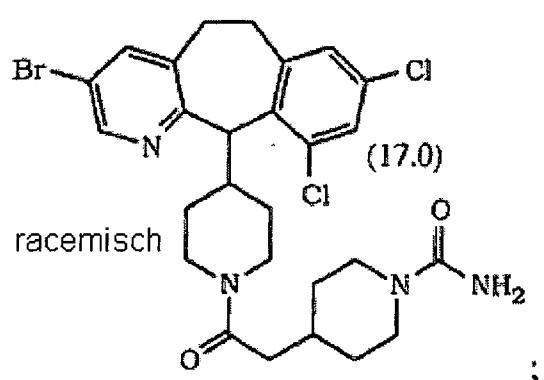
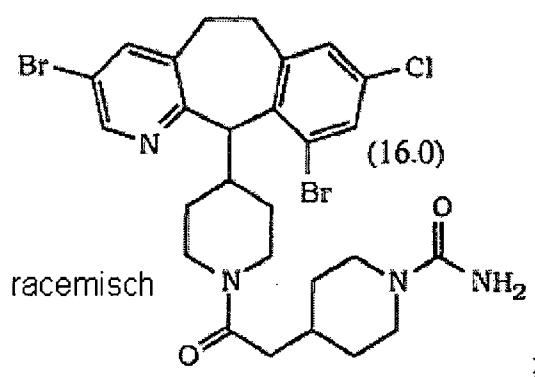
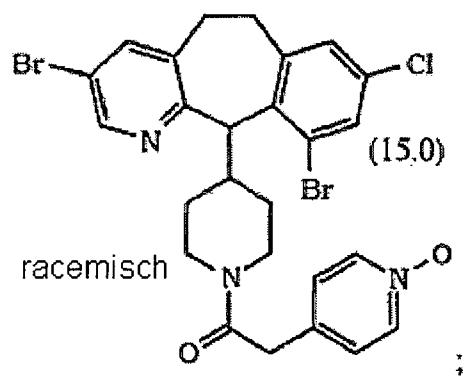
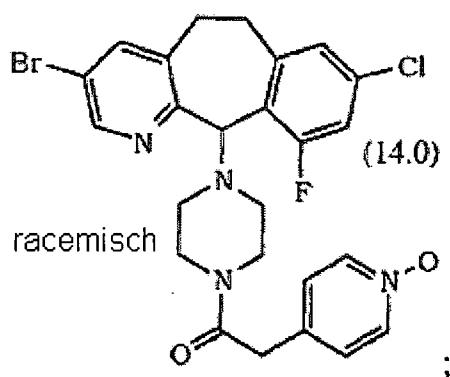
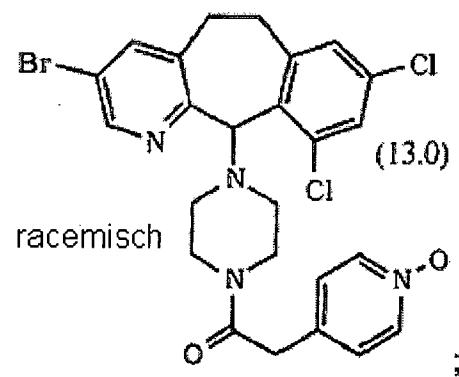
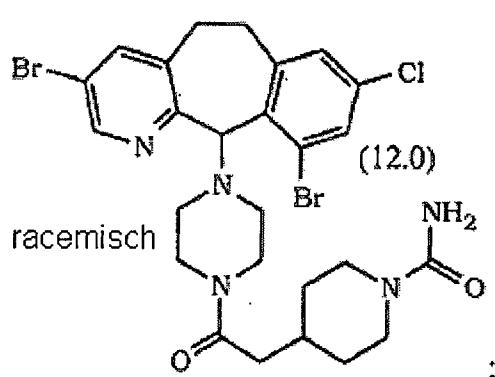
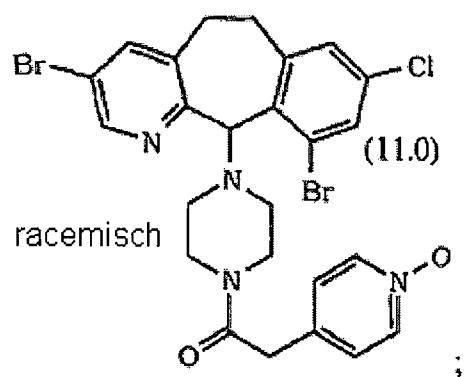
R¹⁴ C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder Heteroaryl ist;

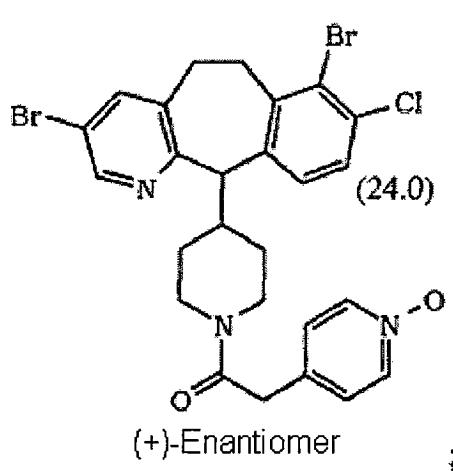
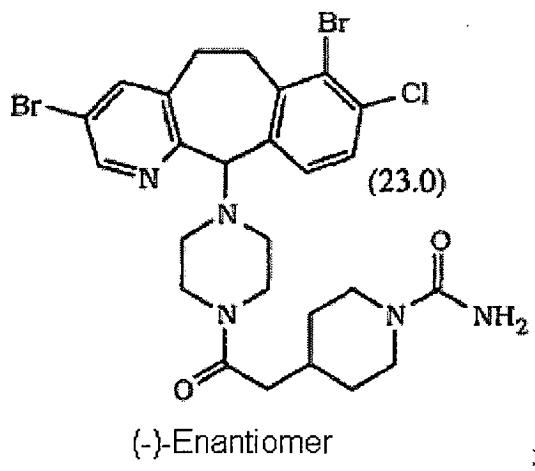
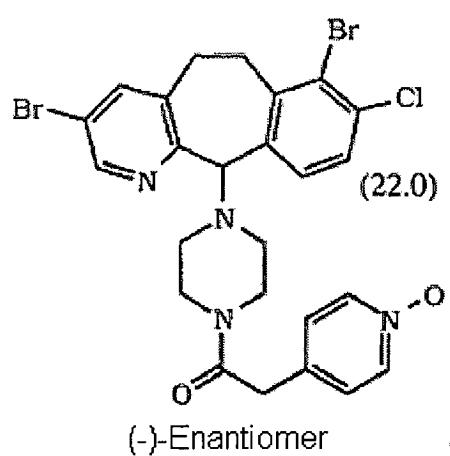
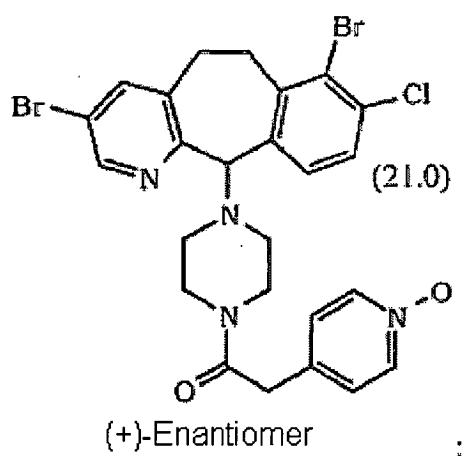
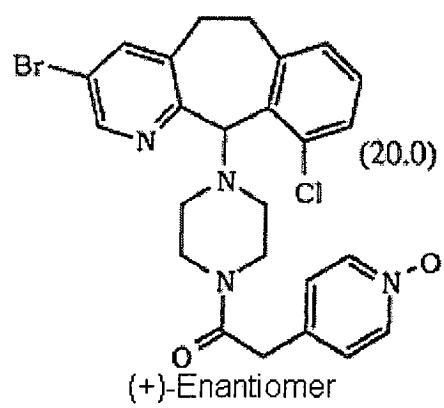
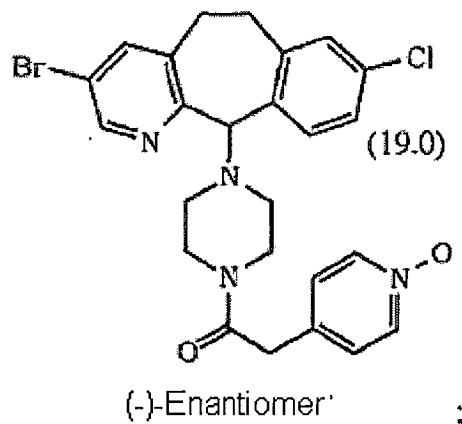
m 0, 1, 2 oder 3 ist; n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist; s 1, 2 oder 3 ist; und t 0, 1 oder 2 ist;
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

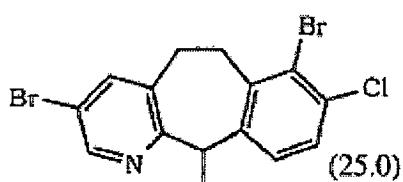
[0087] WO-A-97/23478, veröffentlicht am 3. Juli 1997, offenbart die Verbindungen:



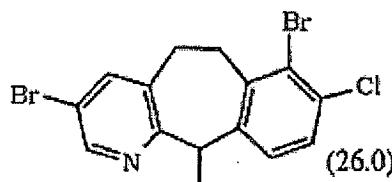




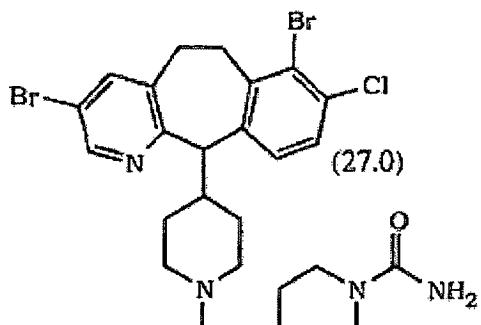




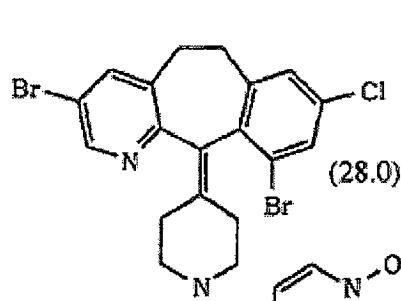
(-)-Enantiomer



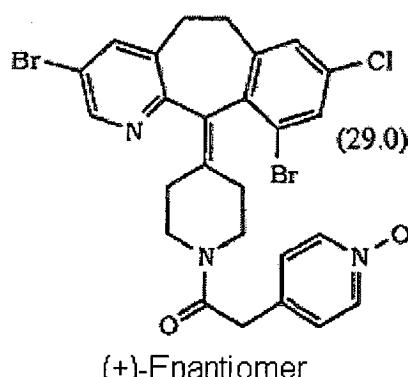
(+)-Enantiomer



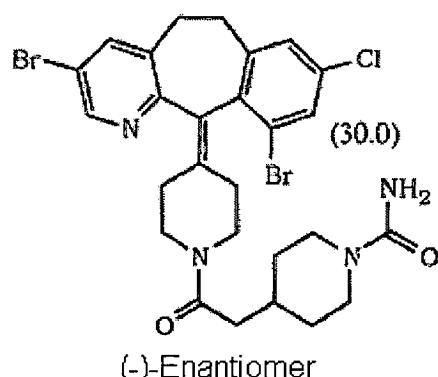
(-)-Enantiomer



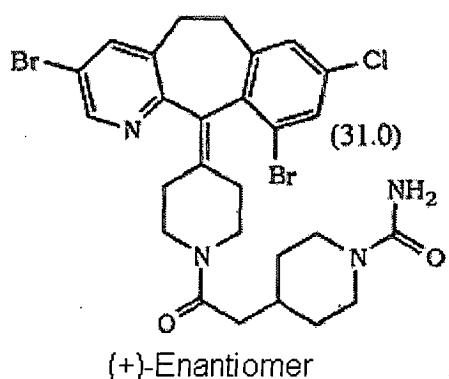
(-)-Enantiomer



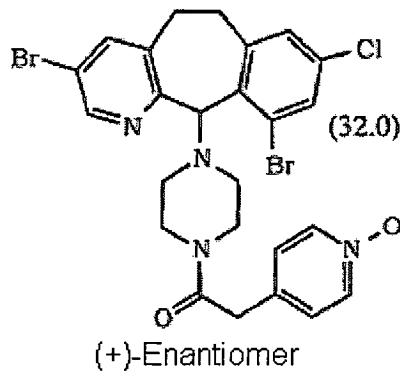
(+)-Enantiomer



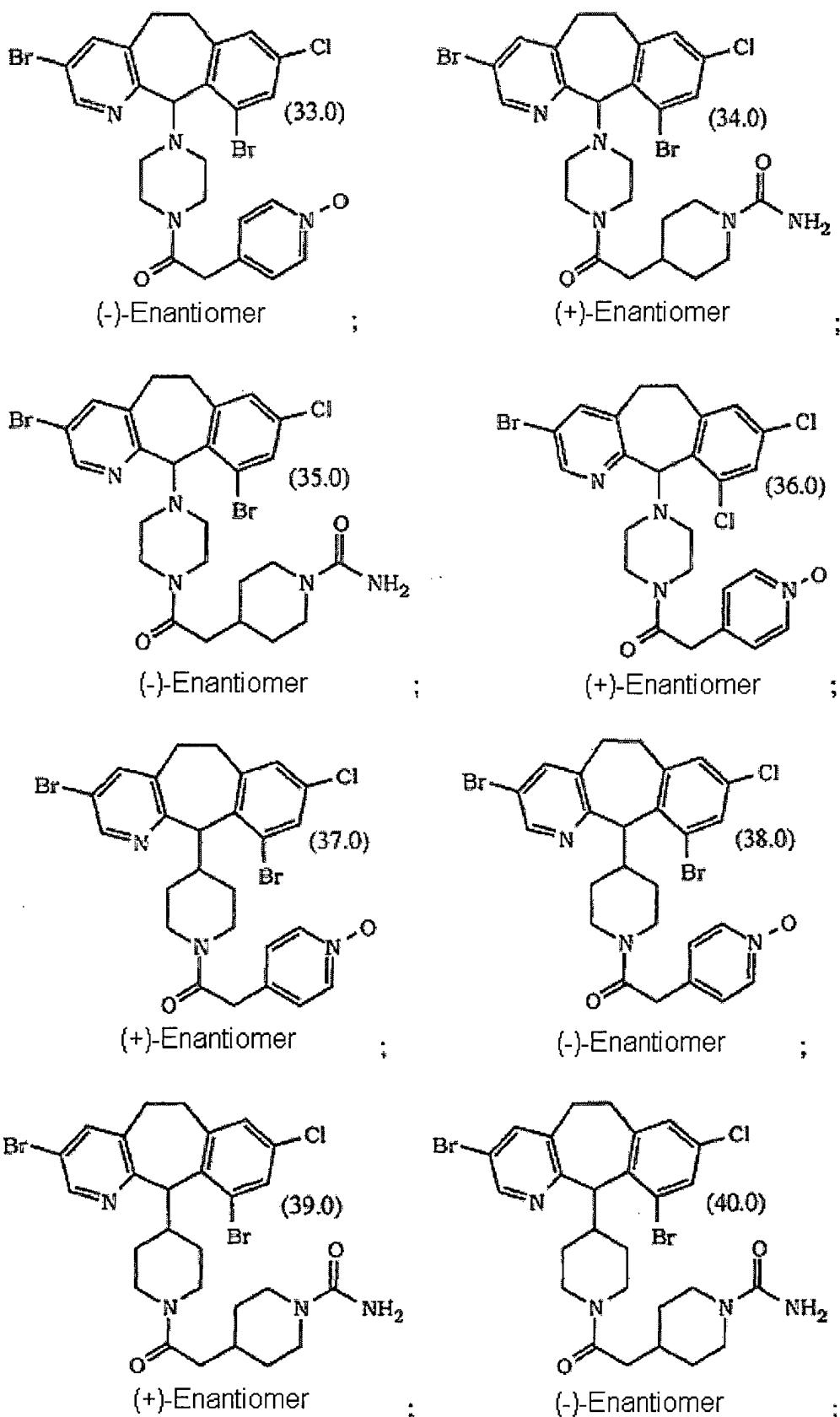
(-)-Enantiomer

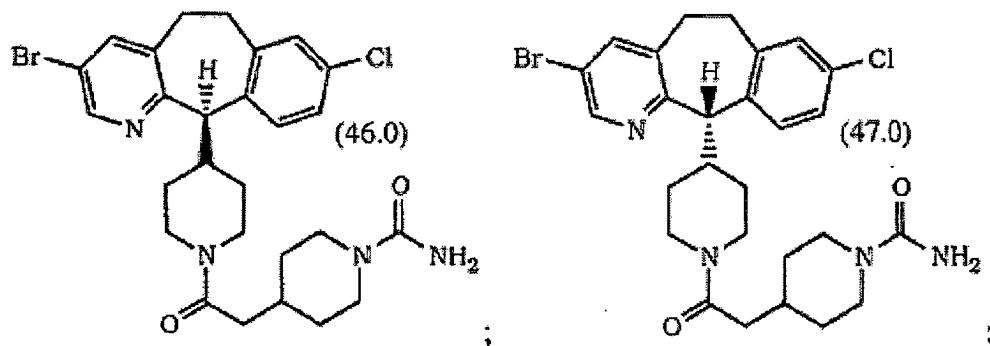
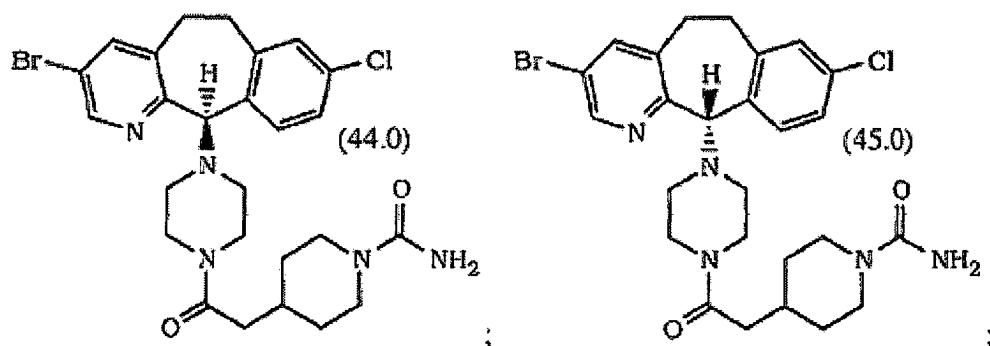
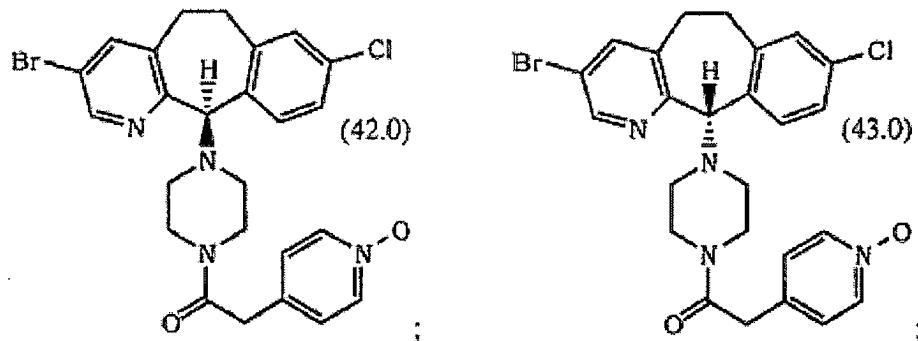
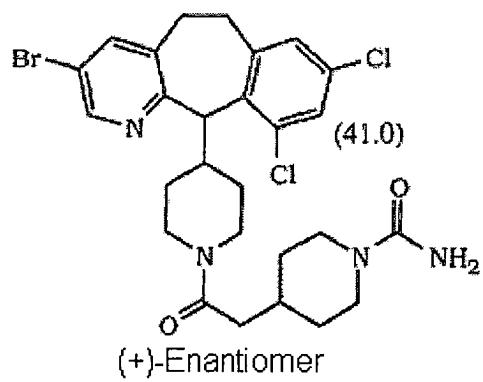


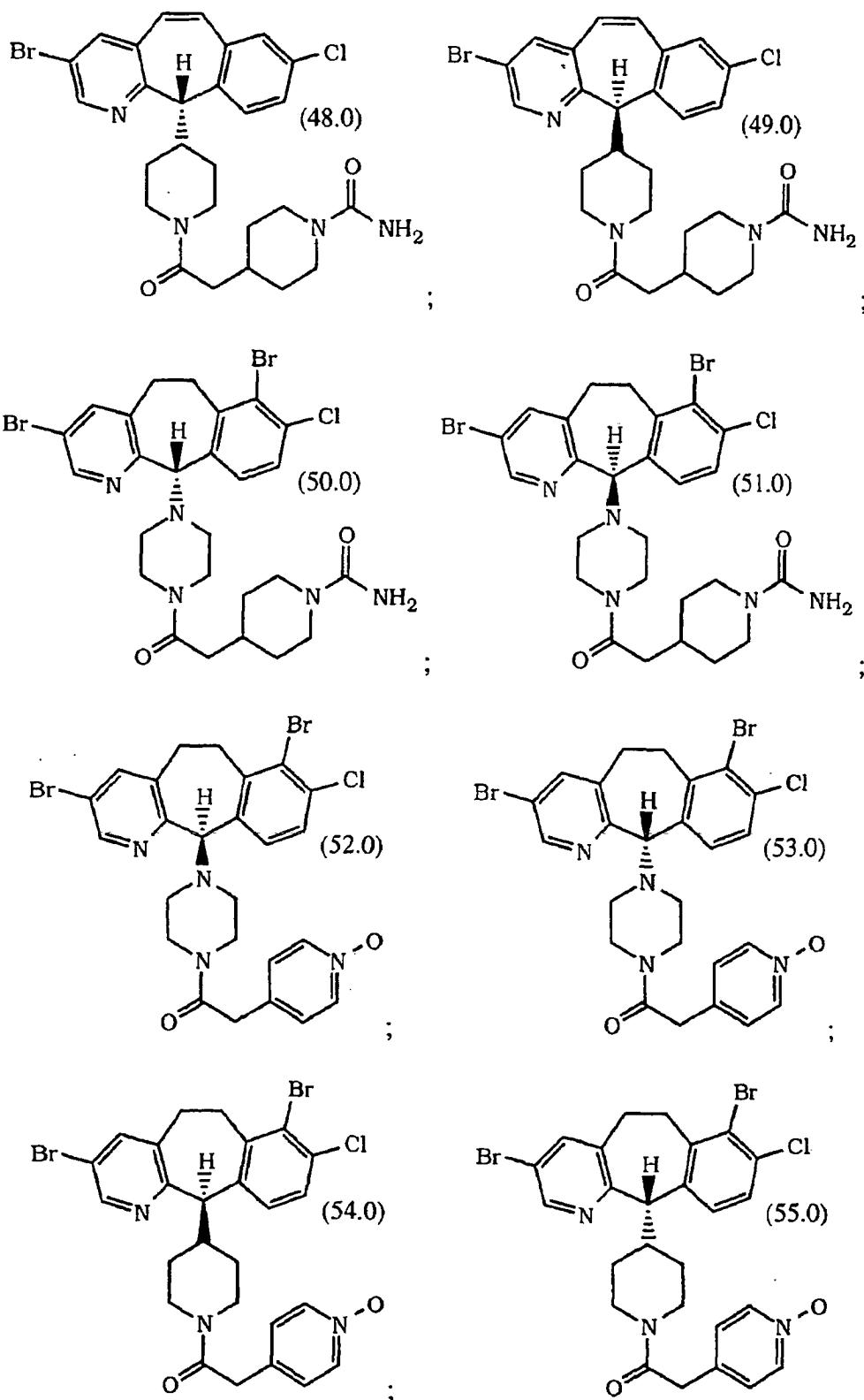
(+)-Enantiomer

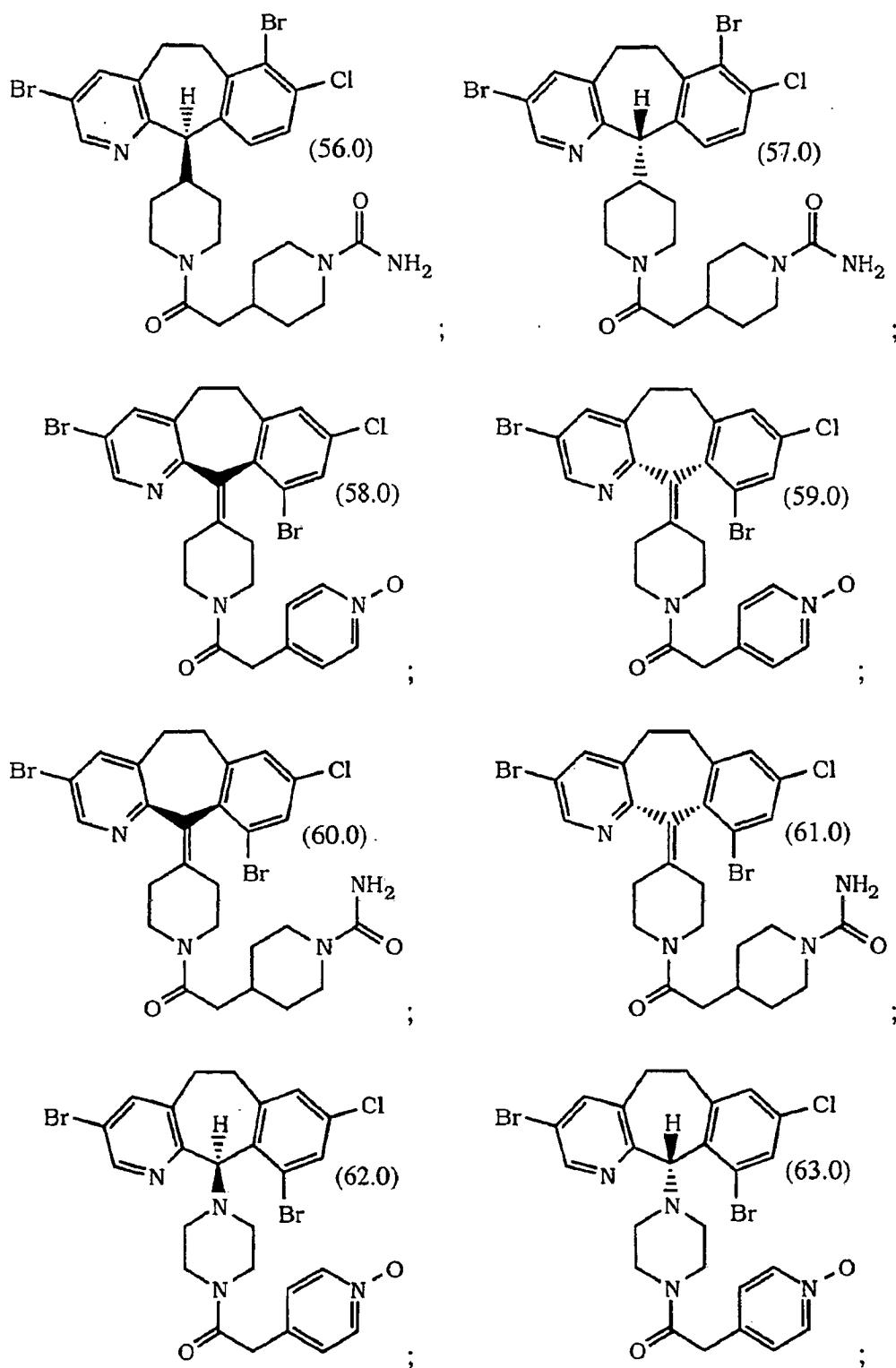


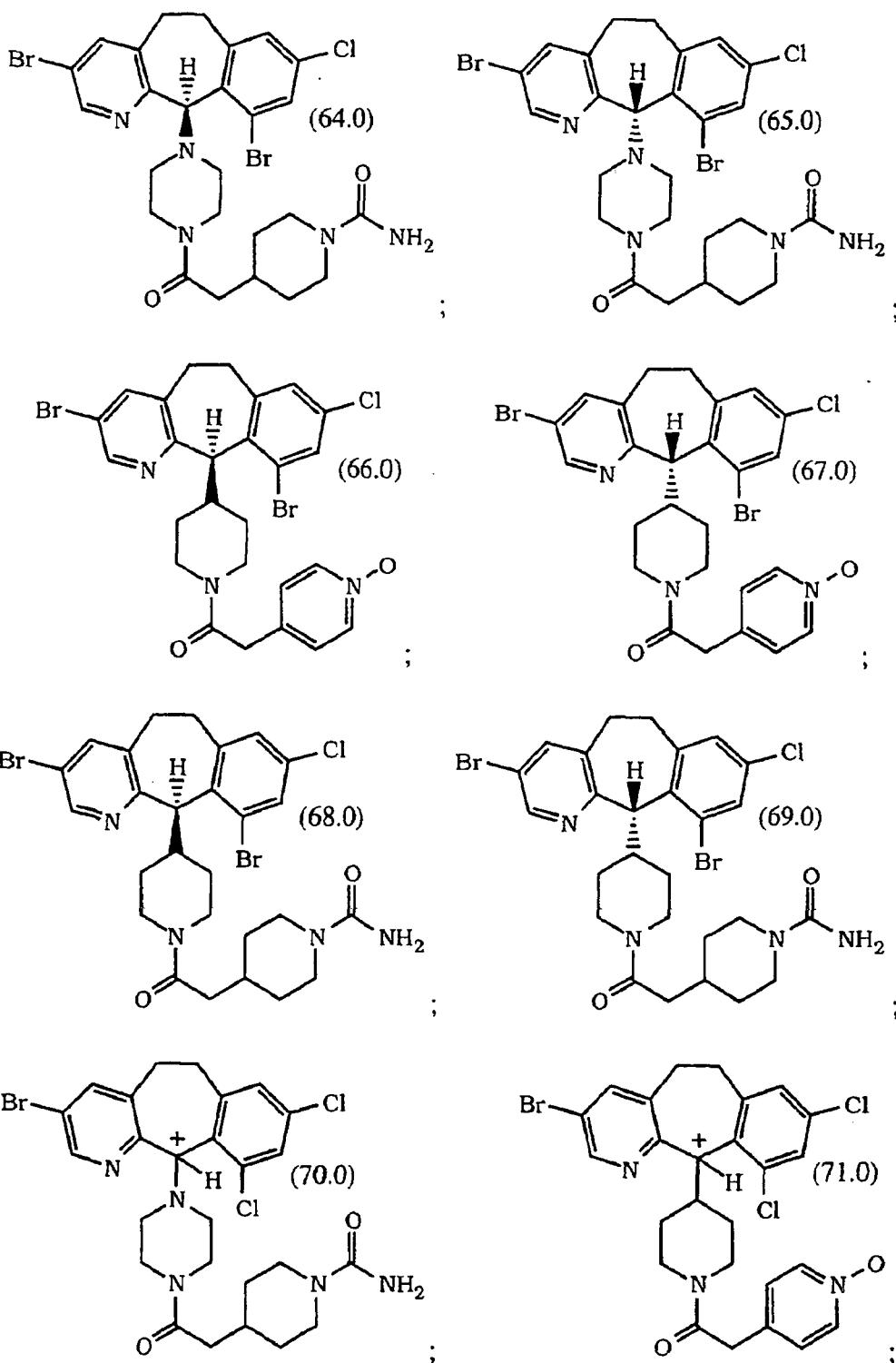
(+)-Enantiomer

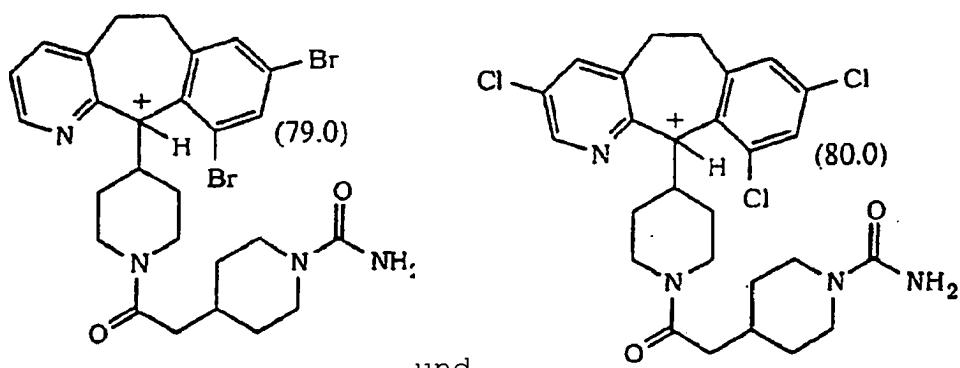
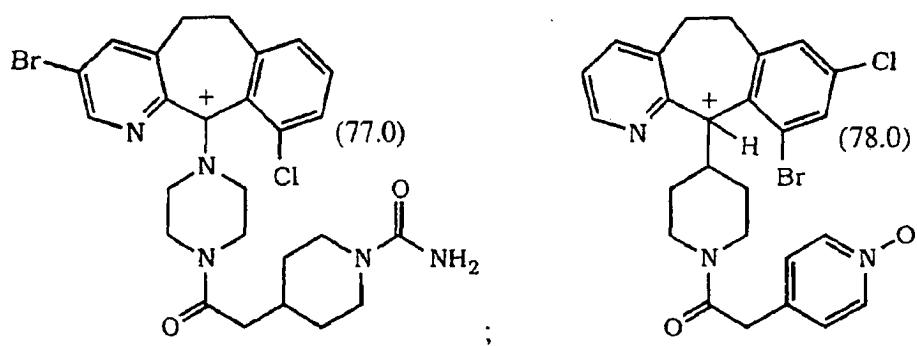
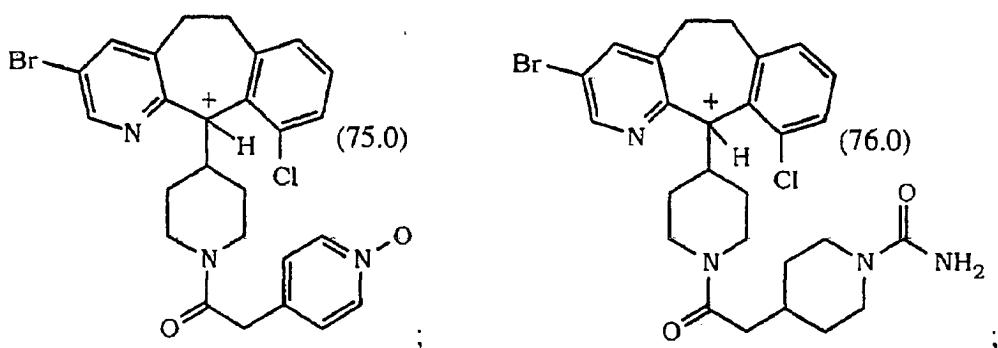
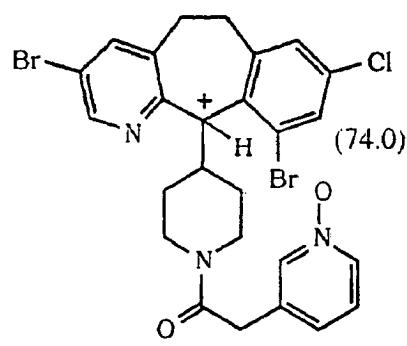
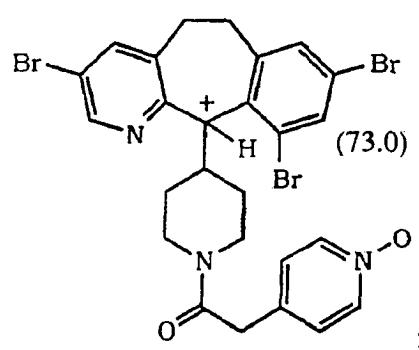
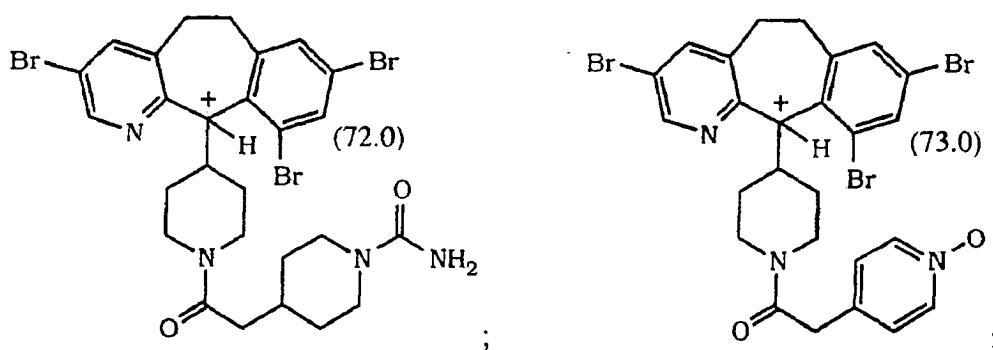






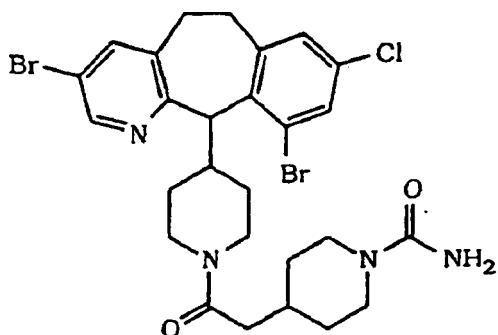




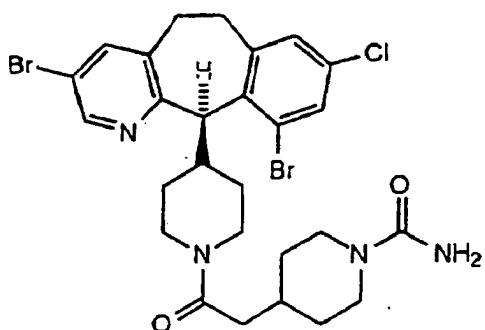


und
oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0088] Die Verbindung zur Verwendung als FPT-Inhibitor in dem erfindungsgemäßen Verfahren hat die Formel:

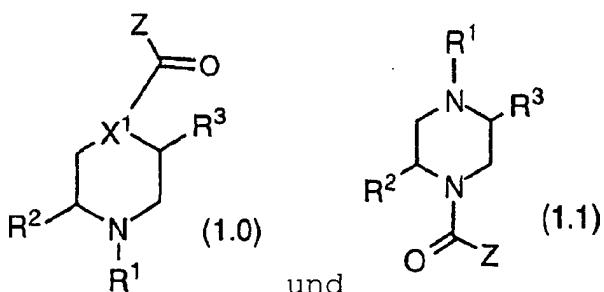


d. h. die Verbindung 4-[2-[4-[(8-Chlor-3,10-dibrom-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-bipyridin-11-yl]-1-piperidinyl]-2-oxoet-10-yl]-1-piperidincarboxamid, in der Tat ihr (+)-Isomer, das die folgende Struktur hat:

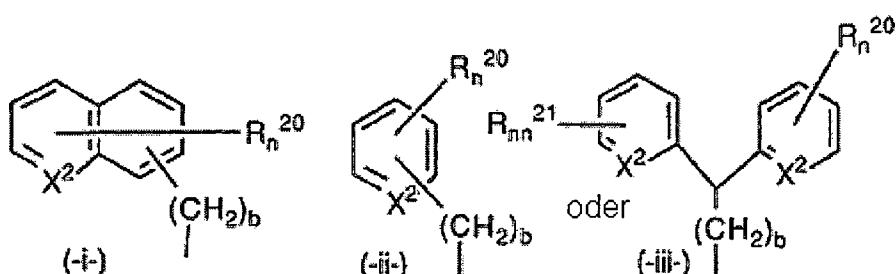


[0089] Siehe auch US-A-5 719 148, ausgegeben am 18. Februar 1998.

[0090] WO-A-96/31501, veröffentlicht am 10. Oktober 1996, offenbart Verbindungen mit der Formel (1.0):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin (1) Z eine Gruppe ist, die



ist,

wobei X¹ CH oder N ist;

X² gleich oder verschieden sein kann und CH, N oder N-O sein kann;

b 0, 1, 2, 3 oder 4 ist,

n und nn unabhängig für 0, 1, 2, 3, 4 stehen oder, wenn X² CH ist, n und nn 5 sein können;

R²⁰ und R²¹ die gleiche Gruppe oder unterschiedliche Gruppen sein können, wenn n oder nn 2, 3, 4 oder 5 ist, und die Folgenden sein können:

(a) Wasserstoff, C₁- bis C₈-Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl oder Heterocycloalkyl, wobei jedes von dem C₁- bis C₆-Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl oder Heterocycloalkyl gegebenenfalls mit einem oder mehreren der Folgenden substituiert sein kann:

C₁- bis C₄-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, (CH₂)_tOR⁸, wobei t 0, 1, 2, 3 oder 4 ist, (CH₂)_tNR⁸R⁹, wobei t 0, 1, 2, 3 oder 4 ist, oder Halogen;

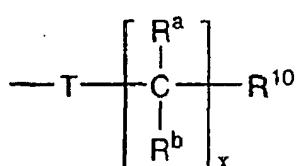
(b) C₃- bis C₆ (c) -OR⁸; (d) SR⁸; (e) -S(O)R⁸; Cycloalkyl; (f) -SO₂R⁸; (g) -NR⁸R⁹; (h) -CN; (i) -NO₂, (j) -CF₃ oder (k) Halogen (l) -CONR⁸R⁹ oder (m) -COR¹³, wobei R⁸ und R⁹ unabhängig für die die Folgenden stehen können:

(a) H, C₁- bis C₄-Alkyl, C₃- bis C₆-Cycloalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl oder Aralkyl, und jedes von dem Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl oder Aralkyl gegebenenfalls mit einem oder mehreren der Folgenden substituiert sein kann:

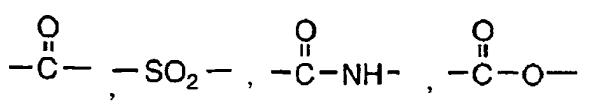
C₁- bis C₄-Alkoxy, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Halogen, -OH, -C(O)R¹³ -NR¹⁴R¹⁵; -CONR⁸R⁹ oder -N(R⁸)COR¹³, -CN; C₃-C₆-Cycloalkyl, S(O)_qR¹³; oder C₃-C₁₀-Alkoxyalkoxy, wobei q 0, 1 oder 2 ist; wobei R¹³ ausgewählt ist aus C₁- bis C₄-Alkyl, Aryl oder Aralkyl, und R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig ausgewählt sind aus H, C₁- bis C₄-Alkyl oder Aralkyl;

und gegebenenfalls, wenn R⁸ und R⁹ an denselben Stickstoff gebunden sind, R⁸ und R⁹ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocycloalkyrring bilden, der gegebenenfalls O, NR⁸, S(O)_q enthält, wobei q 0, 1 oder 2 ist;

mit der Maßgabe, dass R⁸ in den Substituenten (e) und (f) nicht H ist, und mit der Maßgabe, dass R⁸ oder R⁹ nicht -CH₂OH oder -CH₂NR¹⁴R¹⁵ ist, wenn R⁸ oder R⁹ direkt an ein Heteroatom gebunden sind; (2) R¹ eine Gruppe ist, die wie folgt ist:



worin T



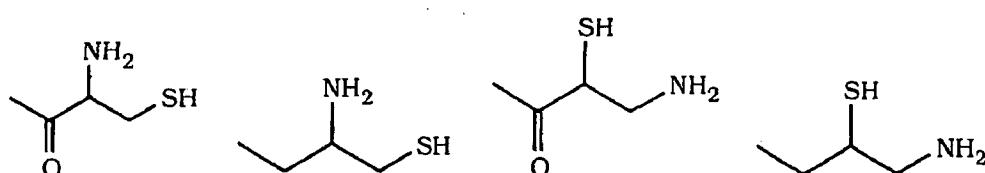
oder eine Einfachbindung sein kann,

x 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

R^a und R^b unabhängig für H, Aryl, Alkyl, Amino, Alkylamino, Alkoxy, Aralkyl, Heterocycloalkyl, -COOR¹⁶, -NH(CO)_zR¹⁶, wobei z 0 oder 1 ist, -(CH₂)_wS(O)_mR¹⁶ stehen, wobei w 0, 1, 2 oder 3 ist, so dass, wenn x größer als 1 ist, dann R^a und R^b unabhängig von den Substituenten an einem benachbarten Kohlenstoffatom sein können, vorausgesetzt, dass R^a und R^b nicht beide ausgewählt sind aus Alkoxy, Amino, Alkylamino und -NH(CO)_zR¹⁶;

m 0, 1 oder 2 ist, wobei R¹⁶ für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht,

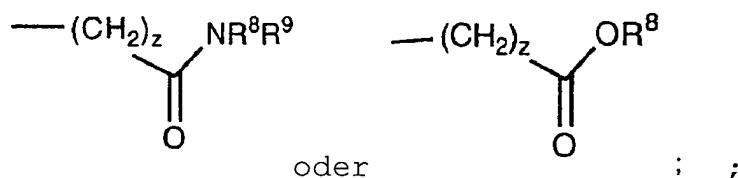
oder R^a und R^b zusammen für Cycloalkyl, =O, =N-O-Alkyl oder Heterocycloalkyl stehen können, und R¹⁰ für H, Alkyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Aralkoxy, Aralkthio, Aralkyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl stehen kann, oder R¹ auch



oder Disulfiddimere davon sein kann;

(3) R² und R³ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die wie folgt ist:

Wasserstoff, C₁- bis C₈-Alkyl, C₂- bis C₈-Alkenyl, C₂- bis C₈-Alkinyl,



wobei z 0, 1, 2, 3 oder 4 ist, und die Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe gegebenenfalls mit einer oder mehreren Gruppen substituiert ist, die unabhängig wiedergegeben werden können als:

(a) Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl oder Heterocycloalkyl, wobei jede der Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Heteroarylalkyl- oder Heterocycloalkylgruppe gegebenenfalls mit einer oder mehreren der Folgenden substituiert sein kann:

C_1 - bis C_4 -Alkyl;

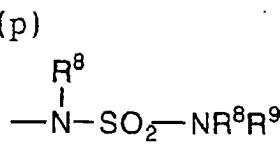
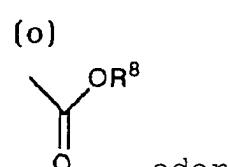
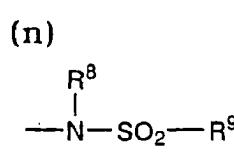
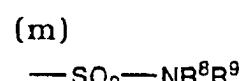
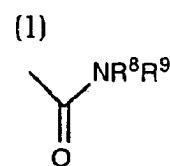
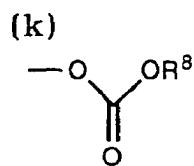
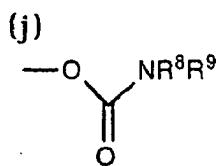
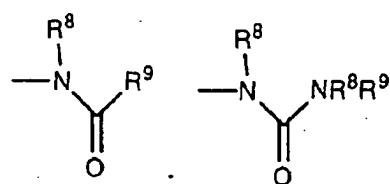
$(CH_2)_t OR^8$, wobei t 0, 1, 2, 3 oder 4 ist,

$(CH_2)_t NR^8R^9$, wobei t 0, 1, 2, 3 oder 4 ist, oder Halogen;

(b) C_3 - bis C_6 (c) - OR^8 ; (d) SR^8 ; (e) - $S(O)R^8$; Cycloalkyl; (f) - SO_2R^8 ; (g) - $NRSR^9$,

(h)

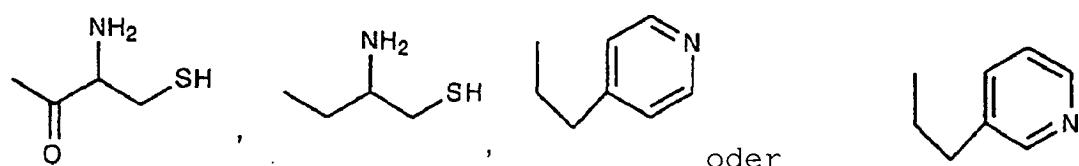
(i.)



wobei R^8 und R^9 hier definiert sind, und

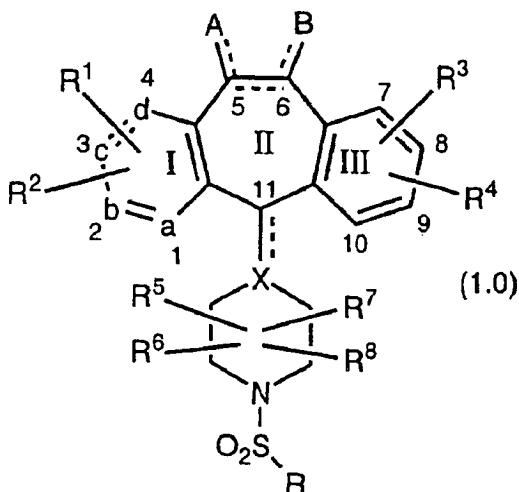
gegebenenfalls, wenn R^8 und R^9 an denselben Stickstoff gebunden sind, R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocycloalkyrring bilden können, der gegebenenfalls O, NR^8 , $S(O)_q$ enthält, wobei q 0, 1 oder 2 ist;

mit der Maßgabe, dass bei Verbindung (1.0) R^3 Wasserstoff ist, wenn X^1 CH ist,
und mit der weiteren Maßgabe, dass R^2 und R^3 nicht beide Wasserstoff sein können;
und mit der Maßgabe, dass, wenn X^1 N ist, R^1 nicht



ist.

[0091] WO-A-95/10514, veröffentlicht am 20. April 1995, offenbart Verbindungen mit der Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin einer von a, b, c und d für N oder NR⁹ steht, wobei R⁹ O⁻, -CH₃ oder -(CH₂)_nCO₂H ist, wobei n 1 bis 3 ist und die verbleibenden a-, b-, c- und d-Gruppen für CR¹ oder CR² stehen;

R¹ und R² gleich oder unterschiedlich sind und jeweils unabhängig für H, Halogen, Benzotriazol-lyloxy, -CF₃, -OR¹⁰, -COR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹¹ (wobei t 0, 1 oder 2 ist), -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -OC(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CN, -NR¹⁰COOR¹¹, Alkinyl, Alkenyl oder Alkyl steht, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppe mit Halogen, -OR¹⁰ oder -CO₂R¹⁰ substituiert sein kann;

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig für stehen, wobei irgendwelche der Substituenten von R¹ und R² oder R³ und R⁴ zusammen für einen gesättigten oder ungesättigten, an den Benzolring (Ring III) kondensierten C₅- bis C₇-Ring stehen;

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig für H, -CF₃, -COR¹⁰, Alkyl oder Aryl stehen, wobei das Alkyl oder Aryl gegebenenfalls mit -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CO₂R¹⁰, OPO₃R¹⁰ substituiert sein kann, oder einer von R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ in Kombination mit R wie nachfolgend definiert zur Bildung von -(CH₂)_r dienen kann, wobei r 1 bis 4 ist, das mit niederem Alkyl, niederem Alkoxy, -CF₃ oder Aryl substituiert sein kann;

R¹⁰ für H, Alkyl oder Aryl steht;

R¹¹ für Alkyl oder Aryl steht;

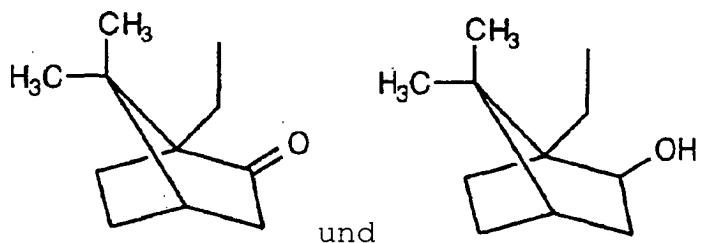
X für N oder C steht, wobei C eine optionale Doppelbindung an Kohlenstoffatom 11 enthalten kann;

die punktierten Linien für optionale Doppelbindungen stehen;

die punktierte Linie zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 für eine optionale Doppelbindung steht, so dass, wenn eine Doppelbindung vorhanden ist, A und B unabhängig für -R¹⁰, -OR¹¹, -OCO₂R¹¹ oder -OC(O)R¹⁰ stehen, und wenn keine Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatomen 5 und 6 vorhanden ist, A und B jeweils unabhängig für H₂, -(OR¹¹)₂, H und Halogen, Dihalogen, Alkyl und H, (Alkyl)₂, H und -OC(O)R¹⁰, H und -OR¹⁰, =O, Aryl und H, =NOR¹⁰ oder -O-(CH₂)_p-O- stehen, wobei p 2, 3 oder 4 ist;

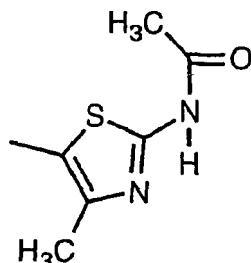
R ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

- (1) C₁- bis C₄-Alkyl (z. B. Methyl, Ethyl und Butyl);
- (2) Phenyl, das mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus R¹, R² oder C(O)OR²⁰ substituiert ist, wobei R²⁰ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: C₁- bis C₆-Alkyl (z. B. Methyl) und H;
- (3) verbrückten polycyclischen Kohlenwasserstoffen mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen (z. B. Adamantyl, Norbornyl, Norcamphoryl – d. h. dem Rest, der aus 2-Norbornanon und 2-Norboranol gebildet ist);
- (4) substituierten verbrückten polycyclischen Kohlenwasserstoffen, wobei der verbrückte unsubstituierte polycyclische Kohlenwasserstoff 5 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C₁- bis C₆-Alkyl (z. B. Methyl), wobei der substituierte verbrückte polycyclische Kohlenwasserstoff 1 bis 8 Substituenten hat, wobei zwei bevorzugt sind, und jeder Substituent gleich oder verschieden ist (wobei gleich bevorzugt ist);
- (5) -CH₂R²¹, wobei R²¹ Aryl (z. B. Phenyl oder substituiertes Phenyl ist – d. h. Phenyl, das mit 1 bis 3, vorzugsweise 1 Gruppe ausgewählt aus Halogen, Alkyl, Halogenalkyl oder Alkoxy substituiert ist, Heteroaryl (z. B. Thiophen, Thiazol, Pyridyl, wie 3- oder 4-Pyridyl oder Pyridyl-N-oxid, wie 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid), 2-, 3- oder 4-Piperidyl oder N-substituiertes Piperidyl, wobei der Substituent an dem N-substituierten Piperidyl C₁- bis C₄-Alkyl ist, Alkylcarbonyl oder -C(O)NH(R¹⁰), wobei R¹⁰ H oder Alkyl ist, ein verbrückter polycyclischer Kohlenwasserstoff oder ein verbrückter polycyclischer Kohlenwasserstoff wie oben beschrieben ist, z. B.



(6) Heteroaryl (z. B. Thiophen, Thiazol, Pyridyl, wie 3- oder 4-Pyridyl oder Pyridyl-N-oxid, wie 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid);

(2) substituiertem Heteroaryl, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: C₁-bis C₆-Alkyl (z. B. Methyl) und -NHC(O)R²², wobei R²² ein C₁-bis C₈-Alkyl ist (z. B. Methyl), z. B.

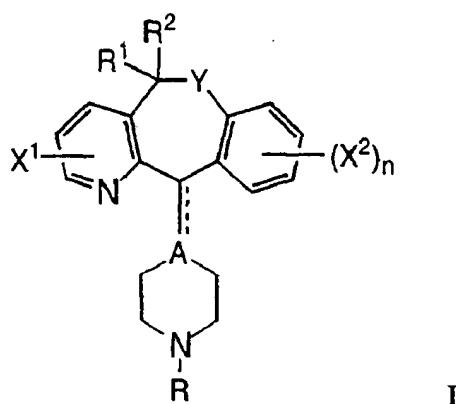


(8) C₂-bis C₆-Alkenyl (z. B. -CH=CH₂);

(9) Benzyl und

(1) -N(R²³)₂, wobei jedes R²³ unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₁-bis C₆-Alkyl, H, Aryl (z. B. Phenyl und substituiertem Phenyl), 2-, 3- oder 4-Piperidyl oder N-substituiertem Piperidyl, wobei der Substituent an dem N-substituierten Piperidyl C₁-bis C₄-Alkyl, Alkylcarbonyl oder -C(O)NH(R¹⁰) ist, wobei R¹⁰ H oder Alkyl ist (vorzugsweise 3- oder 4-N-substituiertes Piperidyl, wobei der Substituent an dem Stickstoff C₁-bis C₄-Alkyl, am meisten bevorzugt Methyl ist), Heteroaryl (z. B. Pyridyl, wie 3- oder 4-Pyridyl oder 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid), vorzugsweise ist jedes R²³ so gewählt, dass nicht mehr als ein H an den Stickstoff gebunden ist (d. h. vorzugsweise 0 oder 1 H an den Stickstoff gebunden sind), am meisten bevorzugt ist einer der beiden R²³-Substituenten H, insbesondere ist einer der beiden R²³-Substituenten H und der andere R²³-Substituent ist von H verschieden.

[0092] Die internationale Patentanmeldung Nr. PCT/US97/17314, eingereicht am 7. Oktober 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



worin:

X¹ Wasserstoff, Halogen, CF₃, Nitro, NH₂ oder niederes Alkyl ist;

jedes X² unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, niederm Alkoxy und niederm Alkyl;

n 1 oder 2 ist;

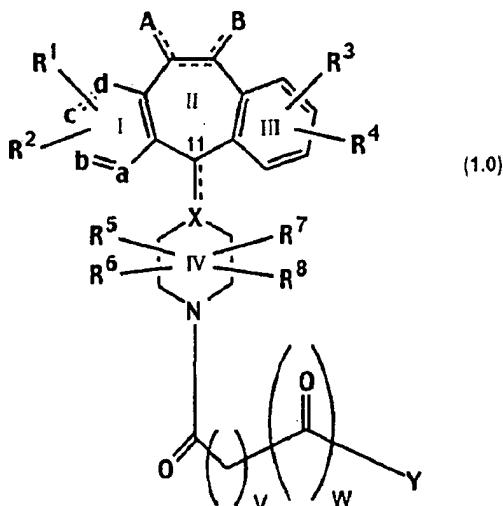
Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus S(O)_p, O und

NR⁵, wobei p 0, 1 oder 2 ist und R⁵ Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, niederes Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl oder Acyl ist;

R¹ und R² gleich oder unterschiedlich sind und ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und niederen Alkylgruppen oder zusammengenommen ein Sauerstoffatom sein können, wenn Y NR⁵ ist;

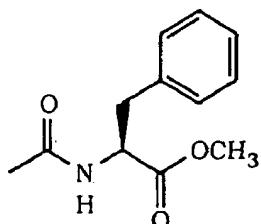
die punktierte Linie eine Einfach- oder Doppelbindung zeigt, d. h. die punktierte Linie zeigt, dass eine Bindung von A zu C-11 des tricyclischen Rings eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung sein kann; A ein C-Atom (wenn die punktierte Linie eine Doppelbindung zeigt, d. h. wenn es eine Doppelbindung von A zu dem C-11 des tricyclischen Rings gibt) oder CH oder ein N-Atom ist (wenn die punktierte Linie eine Einfachbindung zeigt, d. h. wenn es eine Einfachbindung von A zu dem C-11 des tricyclischen Rings gibt); R -CZ-Y¹-Y²-R³ ist, wobei Z O, =CH-CN, oder =N-CN ist; eines von Y¹ und Y² eine Bindung, -CO-O, S oder -NR⁴- ist, und das andere (CH₂)_m ist, wobei m 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, und R⁴ H oder Alkyl ist, mit der Maßgabe, dass, wenn Z O ist und m 0 ist, dann Y¹ oder Y² ausgewählt sind aus -CO-O, S oder -NR⁴; R³ Aryl, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl ist, mit der Maßgabe, dass R³ auch niederes Alkyl sein kann, wenn Z =N-CN ist; und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze.

[0093] Die internationale Patentanmeldung Nr. PCT/US97/15899, eingereicht am 11. September 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



worin:

X N, CH oder C ist, wenn die Doppelbindung an der C-11-Position vorhanden ist; einer von a, b, c und d für N oder NR⁹ steht, wobei R⁹ O⁻, -CH₃ oder -(CH₂)_nCO₂H ist, wobei n 1 bis 3 ist und die verbleibenden a-, b-, c- und d-Gruppen für CR¹ oder CR² stehen; oder jeder von a, b, c und d unabhängig ausgewählt ist aus CR¹ oder CR²; jedes R¹ und jedes R² unabhängig ausgewählt ist aus H, Halogen, -CF₃, -OR¹⁰ (z. B. -OCH₃), -COR¹⁰, -SR¹⁰ (z. B. -SCH₃ und -SCH₂C₆H₅), -S(O)_tR¹¹ (wobei t 0, 1 oder 2 ist, z. B. -SOCH₃ und -SO₂CH₃), -SCN, -N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -OC(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CN, -NHC(O)R¹⁰, -NHSO₂R¹⁰, -CONHR¹⁰, -CONHCH₂CH₂OH, -NR¹⁰COOR¹¹,



-SR¹¹C(O)OR¹¹ (z. B. -SCH₂CO₂CH₃), -SR¹¹N(R¹²)₂, wobei jedes R¹² unabhängig ausgewählt ist aus H und -C(O)OR¹¹ (z. B. -S(CH₂)₂NHC(O)O-t-Butyl und -S(CH₂)₂NH₂), Benzotriazol-1-ylmethoxy, Tetrazol-5-ylthio oder substituiertem Tetrazol-5-ylthio (z. B. alkylsubstituiertem Tetrazol-5-ylthio, wie 1-Methyltetrazol-5-ylthio), Alkinyl, Alkenyl oder Alkyl, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppe gegebenenfalls durch Halogen, -OR¹⁰ oder -CO₂R¹⁰ substituiert ist;

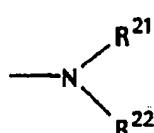
R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig für H stehen, wobei irgendwelche der Substituenten von R¹ und R² oder R³ und R⁴ zusammengenommen für einen gesättigten oder ungesättigten, an den Benzolring (Ring III) kondensierten C₅- bis C₇-Ring stehen;

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig für H, -CF₃, -COR¹⁰, Alkyl oder Aryl stehen, wobei das Alkyl oder Aryl gegebenenfalls mit -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹¹,

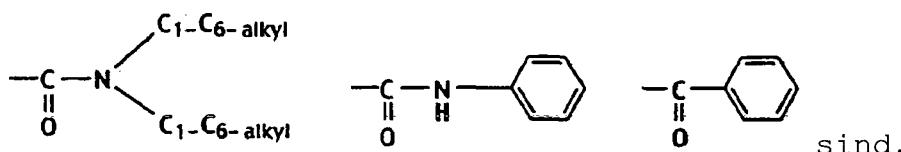
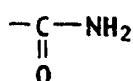
$-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $\text{OPO}_3\text{R}^{10}$ substituiert ist, oder R^5 mit R^6 kombiniert ist, um $=\text{O}$ oder $=\text{S}$ wiederzugeben, und/oder R^7 mit R^8 kombiniert ist, um $=\text{O}$ oder $=\text{S}$ wiederzugeben;
 R^{10} für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl (z. B. Benzyl) steht;
 R^{11} für Alkyl oder Aryl steht;

die punktierte Linie zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 für eine optionale Doppelbindung steht, so dass, wenn eine Doppelbindung vorhanden ist, A und B unabhängig für $-\text{R}^{10}$, Halogen, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ oder $-\text{OC(O)R}^{10}$ stehen, und wenn keine Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatomen 5 und 6 vorhanden ist, A und B jeweils unabhängig für H_2 , $-(\text{OR}^{11})_2$; H und Halogen, Dihalogen, Alkyl und H, $(\text{Alkyl})_2$, $-\text{H}$ und $-\text{OC(O)R}^{10}$, H und $-\text{OR}^{10}$, $=\text{O}$, Aryl und H, $=\text{NOR}^{10}$ oder $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$ stehen, wobei p 2, 3 oder 4 ist;
 v 0 bis 5 ist; w 0 oder 1 ist;

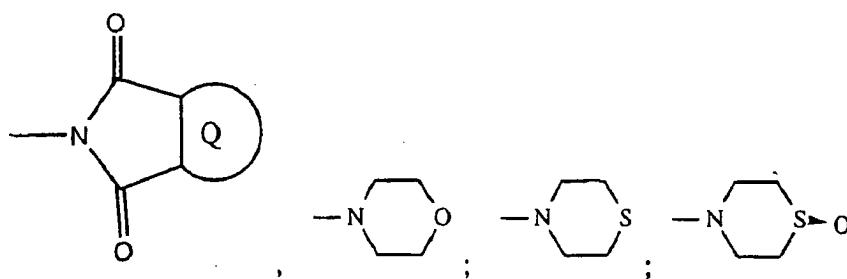
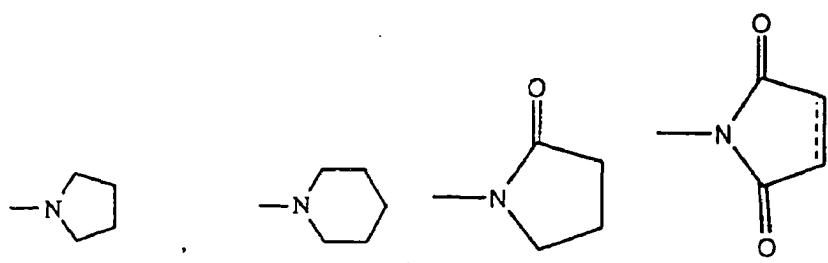
Y



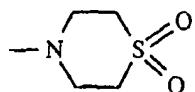
$-\text{O-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder $-\text{OM}^+$ ist, wobei M^+ ein Alkalimetallkation ist;
 R^{21} und R^{22} jeweils unabhängig H, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, Phenyl, Benzyl, $-\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl)}$, $-\text{NH-Phenyl}$, Acyl, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$, Pyridyl, Chlorphenyl,



oder R^{21} und R^{22} zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind,



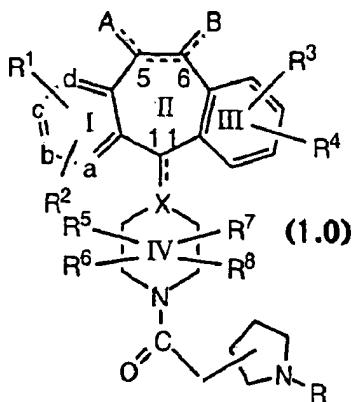
oder



bilden; eine gestrichelte Linie eine optionale chemische Bindung bedeutet;
wobei Q Benzol oder ein heterocyclischer Ring ist, wie Pyridin, Pyrazin oder Thiophen;
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0094] Die internationale Patentanmeldung Nr. PCT/US97/15900, eingereicht am 11. September 1997, offen-

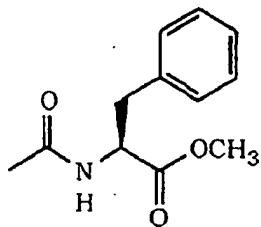
bart Verbindungen mit der Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin einer von a, b, c und d für N oder NR⁹ steht, wobei R⁹ O⁻, -CH₃ oder -(CH₂)_nCO₂H ist, wobei n 1 bis 3 ist und die verbleibenden a-, b-, c- und d-Gruppen für CR¹ oder CR² stehen; oder

jeder von a, b, c und d unabhängig ausgewählt ist aus CR¹ oder CR²;

jedes R¹ und jedes R² unabhängig ausgewählt ist aus H, Halogen, -CF₃, -OR¹⁰ (z. B. -OCH₃), -COR¹⁰, -SR¹⁰ (z. B. -SCH₃ und -SCH₂C₆H₅), -S(O)_tR¹¹ (wobei t 0, 1 oder 2 ist, z. B. -SOCH₃ und -SO₂CH₃), -SCN, -N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -OC(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CO₂R¹¹, -CN, -NHC(O)R¹⁰, -NHSO₂R¹⁰, -CONHR¹⁰, -CONHCH₂CH₂OH, -NR¹⁰COOR¹¹



-SR¹¹C(O)OR¹¹ (z. B. -SCH₂CO₂CH₃), -SR¹¹N(R⁷⁵)₂, wobei jedes

R⁷⁵ unabhängig ausgewählt ist aus H und -C(O)OR¹¹ (z. B. -S(CH₂)₂NHC(O)O-t-Butyl und -S(CH₂)₂NH₂), Benzotriazol-1-yloxy, Tetrazol-5-ylthio oder substituiertem Tetrazol-5-ylthio (z. B. alkylsubstituiertem Tetrazol-5-ylthio wie 1-Methyltetrazol-5-ylthio), Alkanyl, Alkenyl oder Alkyl, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppe gegebenenfalls mit Halogen, -OR¹⁰ oder -CO₂R¹⁰ substituiert ist;

R³ und R⁴ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, R¹ und R², oder R³ und R⁴ zusammenommen für einen gesättigten oder ungesättigten, an den Benzolring (Ring III) kondensierten C₅- bis C₇-Ring stehen;

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, -CF₃, -COR¹⁰, Alkyl oder Aryl, wobei das Alkyl oder Aryl gegebenenfalls mit -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CO₂R¹⁰ oder OPO₃R¹⁰ substituiert ist, oder R⁵ mit R⁶ kombiniert ist, um =O oder =S wiederzugeben, und/oder R⁷ mit R⁸ kombiniert wird, um =O oder =S wiederzugeben;

R¹⁰ für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl (z. B. Benzyl) steht;

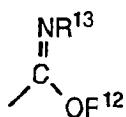
R¹¹ für Alkyl oder Aryl steht;

X für N, CH oder C steht, wobei C eine optionale Doppelbindung (dargestellt durch die punktierte Linie) an Kohlenstoffatom 11 enthalten kann;

die punktierte Linie zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 für eine optionale Doppelbindung steht, so dass, wenn eine Doppelbindung vorhanden ist, A und 3 unabhängig für -R¹⁰, Halogen, -OR¹¹, -OCO₂R¹¹ oder -OC(O)R¹⁰ stehen, und wenn keine Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatomen 5 und 6 vorhanden ist, A und B jeweils unabhängig für (H, H), (-OR¹¹, -OR¹¹); (H, Halogen, (Halogen, Halogen), (Alkyl, H), (Alkyl, Alkyl), -H, -OC(O)R¹⁰), (H, -OR¹⁰), =O, (Aryl, H), =NOR¹⁰ stehen, oder A und B zusammen oder -O-(CH₂)_p-O- sind, wobei p 2, 3 oder 4 ist;

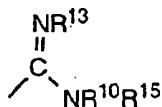
R steht für:

- (1) -C(O)-N(R¹⁰)₂;
- (2) -CH₂C(O)N(R¹⁰)₂;
- (3) -SO₂-Alkyl, -SO₂-Aryl, -SO₂-Aralkyl, -SO₂-Heteroaryl oder -SO₂-Heterocycloalkyl;
- (4) Cyano (d. h. CN);
- (5) ein Imidat mit der Formel:



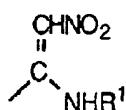
wobei R¹³ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, CN, -SO₂-Alkyl (z. B. -SO₂CH₃), -C(O)-Aryl (z. B. -C(O)C₆H₅, d. h. -C(O)Phenyl), -SO₂NR¹⁰R¹⁴ (d. h. -SO₂NH₂), -C(O)NR¹⁰R¹⁴ (z. B. -C(O)NH₂) und -OR¹⁰ (z. B. OH und -OCH₃); R¹² Aryl ist und R¹⁴ unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, Aryl und Aralkyl;

(6) einer Imidamidogruppe mit der Formel:



wobei R^{10} und R^{13} wie oben definiert sind; R^{15} Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl oder Heterocycloalkyl ist;

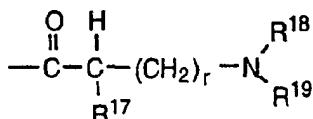
(7) ein 1-Amino-2-nitroethylenderivat mit der Formel



(8) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, wobei R^{16} Alkyl, Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl ist;

(9) -C(O)-O-R¹⁶;

(10)



wobei R¹⁷ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, Aralkyl (z. B. Benzyl) und Heteroaralkyl (z. B. -CH₂-Imidazolyl);

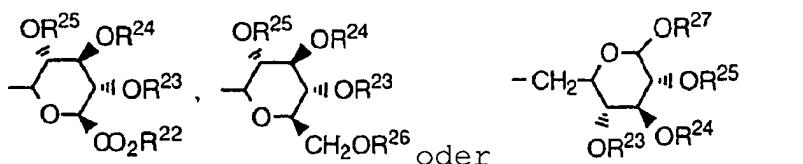
R^{18} und R^{19} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: H; $-C(O)OR^{20}$, wobei R^{20} für Alkyl, Aralkyl und Heteroaralkyl steht; $-SO_2R^{21}$, wobei R^{21} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl (z. B. C_1-C_6 -Alkyl, wie Methyl), Aryl, Aralkyl, Heteroaryl und Heteroaralkyl; $-C(O)R^{21}$; C_1-C_6 -Alkyl; Alkaryl und C_2-C_6 -Cycloalkyl; und r 0, 1 oder 2 ist;

(11) Alkyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl oder Heteroaryl;

(11) Aryl, Aryl, Ar

(12) $\text{CO}_2\text{NR}_2\text{R}$
 (13) $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{10})_2$:

(14) einer Zuckergruppe mit der Formel



wobei R²² und R²⁶ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl und Aryl (C₁-C₆)-alkyl; und R²³, R²⁴, R²⁵ und R²⁷ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl (C₁-C₆)-alkyl, -C(O)(C₁-C₆)-Alkyl und -C(O)-Aryl, oder

(15) -CH₂(O)OR²⁸, wobei R28 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl (z. B. -C(CH₃)₃), Aryl und Heteroaryl.

[0095] Die internationale Patentanmeldung Nr. PCT/US97/15901, eingereicht am 11. September 1997, offenbart die Verbindungen:

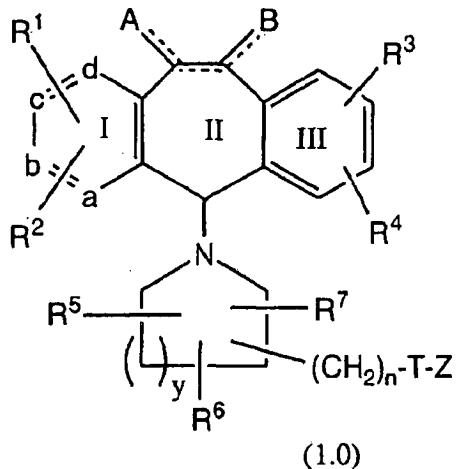
4-[8-Chlor-3,7-dibrom-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl]-1-(4-thiomorpholinylaceetyl)-piperidin

4-[8-Chlor-3,7-dibrom-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl]-1-(4-thiomorpholinylace-tyl)piperidin-S-oxid;

(+,-)-1-(3-Brom-8-10-dichlor-5-ethyl-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-4-(4-pyridinylacetyl)pinerazin-N4-oxid

(+)-4-(3-Brom-8,10-dichlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-1-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxoethyl]piperidin und
 (+)-4-(3,10-Dibrom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11(R)-yl)-1-[(1-oxopropyl-4-piperidinyl)acetyl]piperidin;
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

[0096] Die internationale Patentanmeldung Nr. PCT/US97/15902, eingereicht am 11. September 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin einer von a, b, c und d für N oder NR⁹ steht, wobei R⁹ O⁻, -CH₃ oder -(CH₂)_nCO₂H ist, wobei n 1 bis 3 ist und die verbleibenden a-, b-, c- und d-Gruppen für CR¹ oder CR² stehen; oder

jeder von a, b, c und d unabhängig ausgewählt ist aus CR¹ oder CR²;

jedes R¹ und jedes R² unabhängig ausgewählt ist aus H, Halogen, -CF₃, -OR¹⁰ (z. B. -OCH₃), -COR¹⁰, -SR¹⁰ (z. B. -SCH₃ und -SCH₂C₆H₅), -S(O)_tR¹¹ (wobei t 0, 1 oder 2 ist, z. B. -SOCH₃ und -SO₂CH₃), -SCN, -N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -OC(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CN, -NHC(O)R¹⁰, -NHSO₂R¹⁰, -CONHR¹⁰, -CONHCH₂CH₂OH, -NR¹⁰COOR¹¹, -SR¹¹C(O)OR¹¹ (z. B. -SCH₂CO₂CH₃), -SR¹¹N(R⁷⁵)₂, wobei jedes R⁷⁵ unabhängig ausgewählt ist aus H und -C(O)OR¹¹ (z. B. -S(CH₂)₂NHC(O)O-t-Butyl und -S(CH₂)₂NH₂), Benzotriazol-1-yloxy, Tetrazol-5-ylthio oder substituiertem Tetrazol-5-ylthio (z. B. alkylsubstituiertem Tetrazol-5-ylthio wie 1-Methyl-tetrazol-5-ylthio), Alkinyl, Alkenyl oder Alkyl, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppe gegebenenfalls mit Halogen, -OR¹⁰ oder -CO₂R¹⁰ substituiert ist;

R³ und R⁴ sind gleich oder verschieden und stehen jeweils unabhängig für H, irgendwelche der Substituenten von R¹ und R² oder R³ und R⁴ stehen zusammengenommen für einen gesättigten oder ungesättigten, an den Benzolring (Ring III) kondensierten C₅- bis C₇-Ring;

R⁵ und R⁶ (y = 0) oder R⁵, R⁶ und R⁷ (y = 1) stehen jeweils unabhängig für H, -CF₃, -COR¹⁰, Alkyl oder Aryl, wobei das Alkyl, oder Aryl gegebenenfalls mit -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CO₂R¹⁰, OPO₃R¹⁰ substituiert ist, oder einer von R⁵, R⁶ und R⁷ kann in Kombination mit R⁴⁰ wie nachfolgend definiert -(CH₂)_r wiedergeben, wobei r 1 bis 4 ist, und mit niederem Alkyl, niederem Alkoxy, -CF₃ oder Aryl substituiert sein, oder R⁵ ist mit R⁶ oder R⁷ kombiniert, um = O oder = S wiederzugeben; R¹⁰ steht unabhängig für H, Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heteroaryl, Aryl, Aralkyl oder -NR⁴⁰R⁴², wobei R⁴⁰ und R⁴² unabhängig für H, Aryl, Alkyl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkylalkyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Alkenyl und Alkinyl stehen;

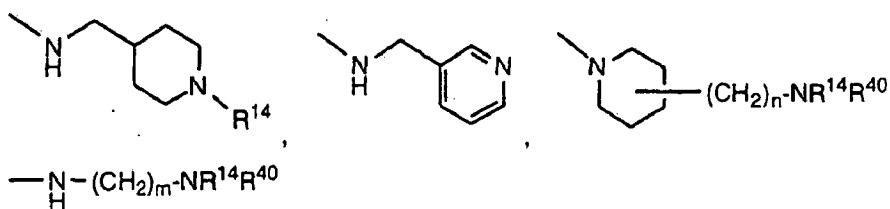
R¹¹ steht für Alkyl oder Aryl;

die punktierte Linie zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 steht für eine optionale Doppelbindung, so dass, wenn eine Doppelbindung vorhanden ist, A und B unabhängig für -NO₂, -R¹⁰, Halogen, -OR¹¹, -OCO₂R¹¹ oder -OC(O)R¹⁰ stehen, und wenn keine Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatomen 5 und 6 vorhanden ist, stehen A und B jeweils unabhängig für H₂, -(OR¹¹)₂, H und Halogen, Dihalogen, Alkyl und H, (Alkyl)₂, -H und -OC(O)R¹⁰, H und -OR¹⁰, Oxy, Aryl und H, =NOR¹⁰ oder -O-(CH₂)_p-O-, wobei p 2, 3 oder 4 ist; und y ist 0 (Null) oder 1;

n ist 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

T ist -CO-; -SO-; -SO₂-; oder -CR³⁰R³¹-, wobei R³⁰ und R³¹ unabhängig für H, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkylalkyl stehen;

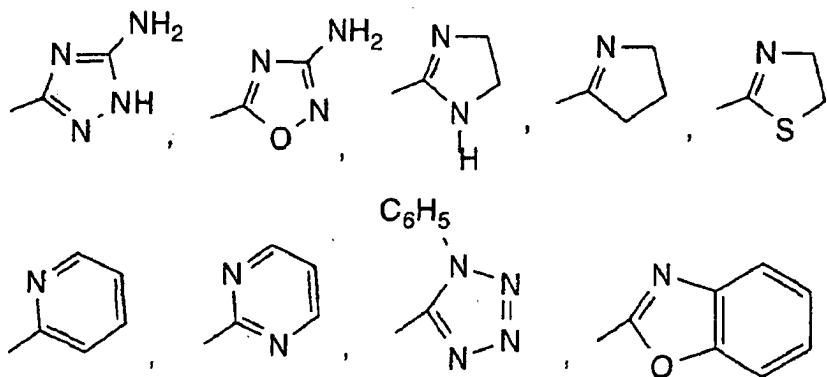
Z steht für Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkylalkyl, -OR⁴⁰, -SR⁴⁰, -CR⁴⁰R⁴² oder -NR⁴⁰R⁴², wobei R⁴⁰ und R⁴² hier zuvor definiert wurden,



wobei n, R⁴⁰ und R⁴² hier zuvor definiert wurden,

m ist 2, 3 4, 5, 6, 7 oder 8;

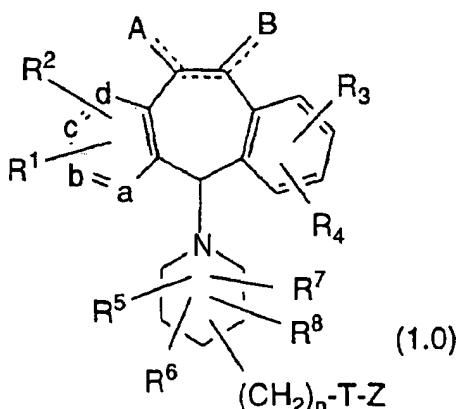
und R¹⁴ steht für H, C₁-C₆-Alkyl, Aralkyl, Acyl, Carboxamido, Cyano, Alkoxy carbonyl, Aralkyloxycarbonyl, D- und L-Aminosäuren, die kovalent über die Carboxylgruppe gebunden sind, Imido, Imidamido, Sulfamoyl, Sulfonyl, Dialkylphosphinyl, N-Glycosyl,



und $-C(NHCH_3)=CHNO_2$;

mit der Maßgabe, dass Z nicht $-NR^{40}R^{42}$ ist, wenn T $-SO-$ ist.

[0097] Die internationale Patentanmeldung Nr. PCT/US97/15903, eingereicht am 11. September 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel 1.0:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin einer von a, b, c und d für N oder NR⁹ steht, wobei R⁹ O⁻, -CH₃ oder $-(CH_2)_nCO_2H$ ist, wobei n 1 bis 3 ist und die verbleibenden a-, b-, c- und d-Gruppen für CR¹ oder CR² stehen; oder

jeder von a, b, c und d unabhängig ausgewählt ist aus CR¹ oder CR²;

jedes R¹ und jedes R² unabhängig ausgewählt ist aus H, Halogen, -CF₃, -OR¹⁰, -COR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹¹ (wobei t 0, 1 oder 2 ist), -SCN, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -OC(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CN, -NHC(O)R¹⁰, -NHSO₂R¹⁰, -CONHR¹⁰, CONHCH₂CH₂OH, -NR¹⁰COOR¹¹, -SR¹¹(O)OR¹¹, -SR¹¹N(R⁷⁵)₂ (wobei jedes R⁷⁵ unabhängig ausgewählt ist aus H und $-C(O)OR^{11}$), Benzotriazol-1-yl-oxy, Tetrazol-5-yl-thio oder substituiertem Tetrazol-5-yl-thio, Alkinyl, Alkenyl oder Alkyl, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppe gegebenenfalls durch Halogen, -OR¹⁰ oder -CO₂R¹⁰ substituiert ist;

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig für H stehen, wobei irgendwelche der Substituenten von R¹ und R² oder R³ und R⁴ zusammengenommen für einen gesättigten oder ungesättigten, an den Benzolring (Ring III) kondensierten C₅- bis C₇-Ring stehen;

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig für H, -CF₃, -COR¹⁰, Alkyl oder Aryl stehen, wobei das Alkyl oder Aryl gegebenenfalls mit -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CO₂R¹⁰, OPO₃R¹⁰ substituiert ist, oder R⁵ mit R⁶ kombiniert ist, um =O oder =S wiederzugeben, und/oder R⁷

mit R^8 kombiniert wird, um $=O$ oder $=S$ wiederzugeben;

R^{10} für H, Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heteroaryl, Aryl, Aralkyl oder $-NR^{40}R^{42}$ steht, wobei R^{40} und R^{42} unabhängig für H, Aryl, Alkyl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkylalkyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Alkenyl und Alkinyl stehen;

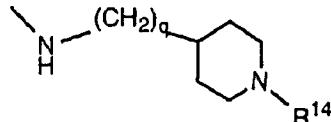
R^{11} für Alkyl oder Aryl steht;

die punktierte Linie zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 für eine optionale Doppelbindung steht, so dass, wenn eine Doppelbindung vorhanden ist, A und B unabhängig für $-NO_2$, $-R^{10}$, Halogen, $-OR^{11}$, $-OCO_2R^{11}$ oder $-OC(O)R^{10}$ stehen, und wenn keine Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatomen 5 und 6 vorhanden ist, A und B jeweils unabhängig für H_2 , $-(OR^{11})_2$, H und Halogen, Dihalogen, Alkyl und H, $(Alkyl)_2$, $-H$ und $-OC(O)R^{10}$, H und $-OR^{10}$, $=O$, Aryl und H, $=NOR^{10}$ oder $-O-(CH_2)_p-O-$ stehen, wobei p 2, 3 oder 4 ist;

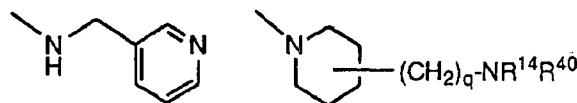
n 0 (Null), 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,

T $-CO-$, $-SO-$, $-SO_2-$ oder $-CR^{30}R^{31}-$ ist, wobei R^{30} und R^{31} unabhängig für H, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkylalkyl stehen;

Z für Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkylalkyl, $-OR^{40}$,



$-SR^{40}$, $-CR^{40}R^{42}$, $-NR^{40}R^{42}$,



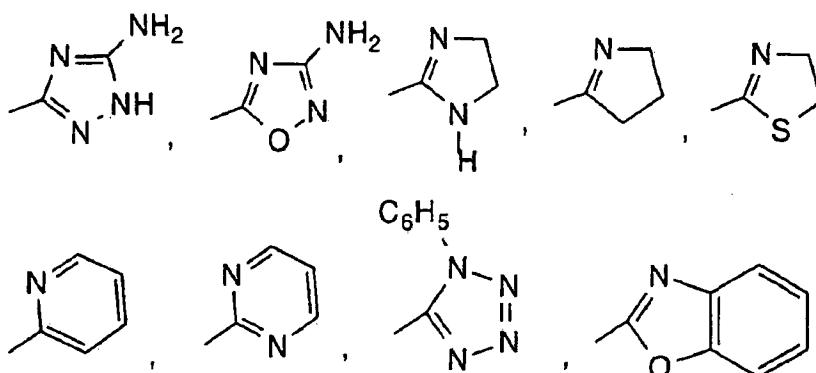
$-\overset{H}{N}-(CH_2)_m-NR^{14}R^{40}$ und $\overset{NH_2}{\overset{O}{C}}-\overset{H}{N}-$ steht,

wobei n , R^{40} und R^{42} hier zuvor definiert wurden,

m 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 ist;

y 0 (Null), 1 oder 2 ist;

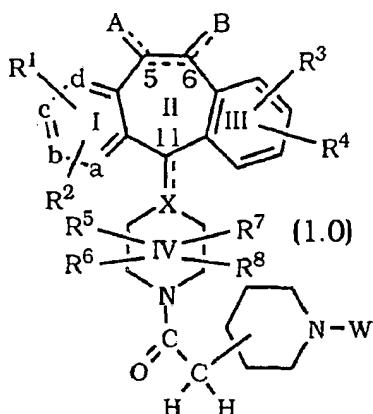
und R^{14} für H, C_1-C_6 -Alkyl, Aralkyl, Heteroaryl, Acyl, Carboxamido, Carboxamidoalkyl, Cyano, Alkoxy carbonyl, Aralkyloxycarbonyl, D- und L-Aminosäuren, die kovalent über die Carboxylgruppe gebunden sind, Imido, Imidamido, Sulfamoyl, Sulfonyl, Dialkylphosphinyl, N-Glycosyl,



und $-C(NHCH_3)=CHNO_2$ steht;

mit der Maßgabe, dass Z nicht $-NR^{40}R^{42}$ ist, wenn T $-SO-$ ist.

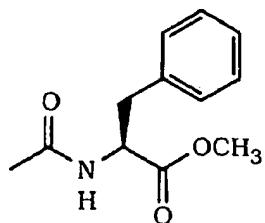
[0098] Die internationale Patentanmeldung Nr. PCT/US97/15904, eingereicht am 11. September 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin einer von a, b, c und d für N oder NR⁹ steht, wobei R⁹ O⁻, -CH₃ oder -(CH₂)_nCO₂H ist, wobei n 1 bis 3 ist und die verbleibenden a-, b-, c- und d-Gruppen für CR¹ oder CR² stehen; oder

jeder von a, b, c und d unabhängig ausgewählt ist aus CR¹ oder CR²;

jedes R¹ und jedes R² unabhängig ausgewählt ist aus H, Halogen, -CF₃, -OR¹⁰ (z. B. -OCH₃), -COR¹⁰, -SR¹⁰ (z. B. -SCH₃ und -SCH₂C₆H₅), -S(O)_tR¹¹ (wobei t 0, 1 oder 2 ist, z. B. -SOCH₃ und -SO₂CH₃), -SCN, -N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -OC(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CN, -NHC(O)R¹⁰, -NHSO₂R¹⁰, -CONHR¹⁰, -CONHCH₂CH₂OH, -NR¹⁰COOR¹¹,



-SR¹¹C(O)OR¹¹ (z. B. -SCH₂CO₂CH₃), -SR¹¹N(R⁷⁵)₂, wobei jedes

R⁷⁵ unabhängig ausgewählt ist aus H und -C(O)OR¹¹ (z. B. -S(CH₂)₂NHC(O)O-t-Butyl und -S(CH₂)₂NH₂), Benzotriazol-1-yloxy, Tetrazol-5-ylthio oder substituiertem Tetrazol-5-ylthio (z. B. alkylsubstituiertem Tetrazol-5-ylthio wie 1-Methyltetrazol-5-ylthio), Alkinyl, Alkenyl oder Alkyl, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppe gegebenenfalls mit Halogen, -OR¹⁰ oder -CO₂R¹⁰ substituiert ist;

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig für H stehen, wobei irgendwelche der Substituenten von R¹ und R² oder R³ und R⁴ zusammengenommen für einen gesättigten oder ungesättigten, an den Benzolring (Ring III) kondensierten C₅- bis C₇-Ring stehen;

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig für H, -CF₃, -COR¹⁰, Alkyl oder Aryl stehen, wobei das Alkyl oder Aryl gegebenenfalls mit -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CO₂R¹⁰, OPO₃R¹⁰ substituiert ist, oder R⁵ mit R⁶ kombiniert ist, um =O oder =S wiederzugeben, und/oder R⁷ mit R⁸ kombiniert wird, um =O oder =S wiederzugeben;

R¹⁰ für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl (z. B. Benzyl) steht;

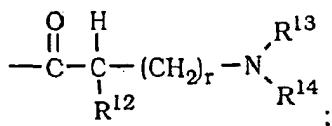
R¹¹ für Alkyl oder Aryl steht;

X für N, CH oder C steht, wobei C eine optionale Doppelbindung (dargestellt durch die punktierte Linie) an Kohlenstoffatom 11 enthalten kann;

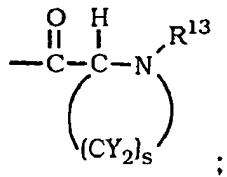
die punktierte Linie zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 für eine optionale Doppelbindung steht, so dass, wenn eine Doppelbindung vorhanden ist, A und B unabhängig für -R¹⁰, Halogen, -OR¹¹, -OCO₂R¹¹ oder -OC(O)R¹⁰ stehen, und wenn keine Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatomen 5 und 6 vorhanden ist, A und B jeweils unabhängig für H₂, -(OR¹¹)₂, H und Halogen, Dihalogen, Alkyl und H, (Alkyl)₂, -H und -OC(O)R¹⁰, H und -OR¹⁰, =O, Aryl und H, =NOR¹⁰ oder -O-(CH₂)_p-O- stehen, wobei p 2, 3 oder 4 ist;

W steht für eine Gruppe ausgewählt aus:

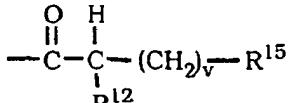
(1)



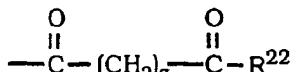
(2)



(3)



(4)



und

,

worin:

R^{12} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: (a) H; (b) Alkyl; (c) Aralkyl (z. B. Benzyl) und (d) Heteroarylalkyl (Heteroaralkyl) (z. B. $-\text{CH}_2\text{-Imidazolyl}$);

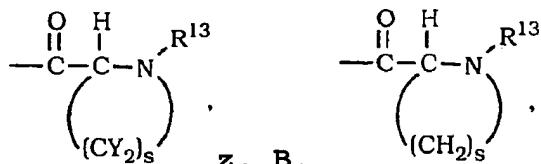
R^{13} und R^{14} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: (a) H; (b) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, wobei R^{16} für Alkyl, Aralkyl und Heteroaralkyl steht; (c) $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$, wobei R^{17} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{Alkyl})_2$, wobei jedes Alkyl gleich oder verschieden ist (z. B. $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), Alkyl (z. B. C_1 - bis C_6 -Alkyl, wie Methyl), Aryl, Aralkyl, Heteroaryl und Heteroaralkyl;

(d) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, wobei R^{18} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Aryl (z. B. Phenyl), Alkyl, Aralkyl, Heteroaryl und Heteroaralkyl;

(e) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl; (f) Alkaryl und (g) $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl;

r 0, 1 oder 2 ist;

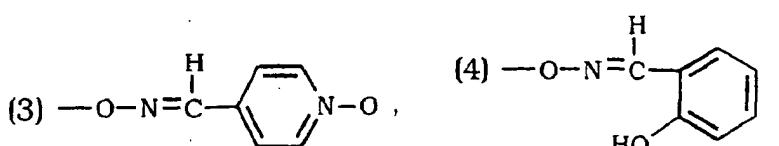
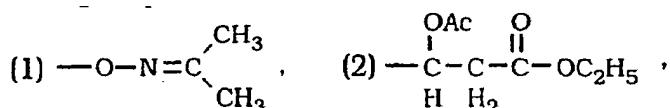
s für 1, 2, 3, 4, oder 5 (vorzugsweise 3 oder 4) steht, und jedes Y für jede $-\text{CY}_2$ - Gruppe unabhängig ausgewählt ist aus H oder $-\text{OH}$ mit der Maßgabe, dass nicht beide Y -Substituenten für die $-\text{CY}_2$ - Gruppe $-\text{OH}$ sind, und mit der Maßgabe, dass für die $-\text{CY}_2$ - Gruppe in α -Stellung zu dem Stickstoff beide Y -Substituenten H sind, vorzugsweise ist jedes Y H, so dass jede $-\text{CY}_2$ - eine $-\text{CH}_2$ - Gruppe ist, so dass die Gruppe



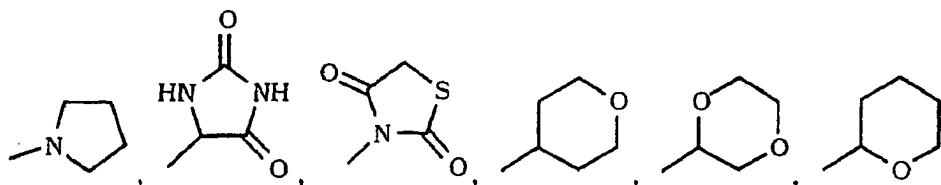
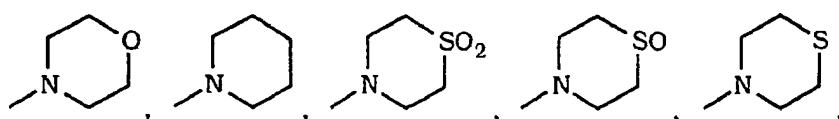
einen 3-, 4-, 5-, 6 oder 7- (vorzugsweise 5- oder 6-) gliedrigen Ring bildet (z. B. Piperidyl oder Pyrrolidinyl); v 0, 1 oder 2 ist;

R^{15} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

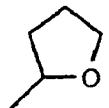
- (a) Heteroaryl (z. B. Imidazolyl);
 (b) einer Gruppe ausgewählt aus:



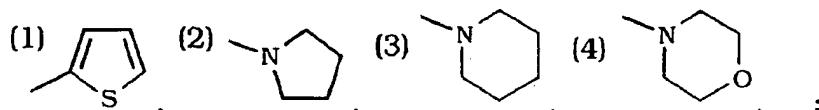
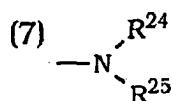
- (5) $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$,
 (6) $-\text{OH}$ und
 (7) $-\text{CN}$; und
 (c) Heterocycloalkyl ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



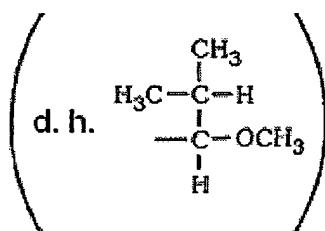
und



z ist 0, 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei jede $-\text{CH}_2-$ Gruppe gegebenenfalls mit einer $-\text{OH}$ Gruppe substituiert ist, d. h. jedes H von jeder $-\text{CH}_2-$ Gruppe kann gegebenenfalls durch eine $-\text{OH}$ Gruppe ersetzt werden und die optionale Substitution an jeder anderen $-\text{CH}_2-$ Gruppe ist unabhängig von der Substitution an jeder anderen $-\text{CH}_2-$ Gruppe, allgemein ist jedes $-\text{CH}_2-$ unsubstituiert;
 R^{22} steht für eine Gruppe ausgewählt aus

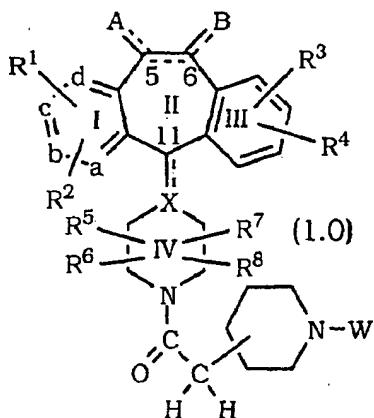
(5) Alkyl (z. B. $-\text{CH}_3$);(6) $-\text{OR}^{23}$, wobei R^{23} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Aryl und H, und

wobei R^{24} und R^{25} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: $-\text{NH}_2$, Alkoxy (z. B. $-\text{OCH}_3$), $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ (d. h., $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$



Alkyl, Aryl, H, Aralkyl und Heteroaralkyl; oder R^{24} und R^{25} bilden zusammen eine Kohlenstoffkette mit 4 oder 5 ($-\text{CH}_2-$) Gruppen, so dass R^{24} und R^{25} zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkyrring bilden.

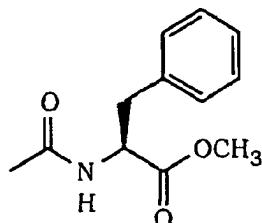
[0099] Die internationale Patentanmeldung Nr. PCT/US97/15905, eingereicht am 11. September 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin einer von a, b, c und d für N oder NR⁹ steht, wobei R⁹ O⁻, -CH₃ oder -(CH₂)_nCO₂H ist, wobei n 1 bis 3 ist und die verbleibenden a-, b-, c- und d-Gruppen für CR¹ oder CR² stehen; oder

jedes von a, b, c und d ist unabhängig ausgewählt aus CR¹ oder CR²;

jedes R¹ und jedes R² ist unabhängig ausgewählt aus H, Halogen, -CF₃, -OR¹⁰ (z. B. -OCH₃), -COR¹⁰, -SR¹⁰ (z. B. -SCH₃ und -SCH₂C₆H₅), -S(O)_tR¹¹ (wobei t 0, 1 oder 2 ist, z. B. -SOCH₃ und -SO₂CH₃), -SCN, -N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -OC(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CN, -NHC(O)R¹⁰, -NHSO₂R¹⁰, -CONHR¹⁰, -CONHCH₂CH₂OH, -NR¹⁰COOR¹¹,



-SR¹¹C(O)OR¹¹ (z. B. -SCH₂CO₂CH₃), -SR¹¹N(R⁷⁵)₂, wobei jedes R⁷⁵ unabhängig ausgewählt ist aus H und -C(O)OR¹¹ (z. B. -S(CH₂)₂NHC(O)O-t-Butyl und -S(CH₂)₂NH₂), Benzotriazol-1-ylmethoxy, Tetrazol-5-ylthio oder substituiertem Tetrazol-5-ylthio (z. B. alkylsubstituiertem Tetrazol-5-ylthio, wie 1-Methyltetrazol-5-ylthio), Alkinyl, Alkenyl oder Alkyl, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppe gegebenenfalls durch Halogen, -OR¹⁰ oder -CO₂R¹⁰ substituiert ist;

R³ und R⁴ sind gleich oder verschieden und stehen jeweils unabhängig für H, wobei irgendwelche der Substituenten von R¹ und R² oder R³ und R⁴ zusammengenommen für einen gesättigten oder ungesättigten, an den Benzolring (Ring III) kondensierten C₅- bis C₇-Ring stehen;

R⁵, R⁶ und R⁷ stehen jeweils unabhängig für H, -CF₃, -COR¹⁰, Alkyl oder Aryl, wobei das Alkyl oder Aryl gegebenenfalls mit -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CO₂R¹⁰, -OPO₃R¹⁰ substituiert ist, oder R⁵ ist mit R⁶ kombiniert, um =O oder =S wiederzugeben, und/oder R⁷ ist mit R⁸ kombiniert, um =O oder =S wiederzugeben;

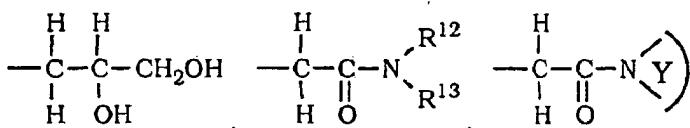
R¹⁰ steht für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl (z. B. Benzyl);

R¹¹ steht für Alkyl oder Aryl;

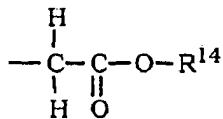
X steht für N, CH oder C, wobei C eine optionale Doppelbindung (dargestellt durch die punktierte Linie) an Kohlenstoffatom 11 enthalten kann;

die punktierte Linie zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 steht für eine optionale Doppelbindung, so dass, wenn eine Doppelbindung vorhanden ist, A und B unabhängig für -R¹⁰, Halogen, -OR¹¹, -OCO₂R¹¹ oder -OC(O)R¹⁰ stehen, und wenn keine Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatomen 5 und 6 vorhanden ist, stehen A und B jeweils unabhängig für H₂, -(OR¹¹)₂, H und Halogen, Dihalogen, Alkyl und H, (Alkyl)₂, -H und -OC(O)R¹⁰, H und -OR¹⁰, =O, Aryl und H, =NOR¹⁰ oder -O-(CH₂)_p-O-, wobei p 2, 3 oder 4 ist;

W steht für eine Gruppe ausgewählt, die ausgewählt ist aus



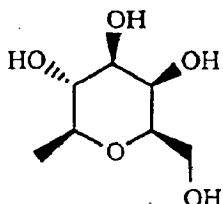
oder



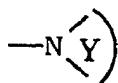
worin:

R^{12} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: (1) H; (2) Alkyl (z. B. Methyl und Ethyl); (3) Aryl; (4) Arylalkyl (Aralkyl);

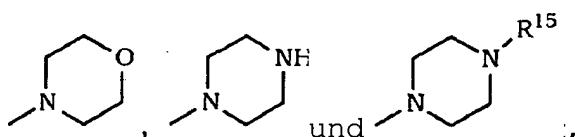
R^{13} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: (1) H; (2) Alkyl (z. B. Methyl und Ethyl); (3) Alkoxy (z. B. Methoxy); (4) Heterocycloalkyl, z. B. (a) Tetrahydropyran, und (b) substituiertem Tetrahydropyran, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Hydroxy und Hydroxalkyl (z. B. Hydroxymethyl), beispielsweise D-Galactosyl, d. h.



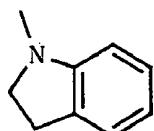
(5) Aryl und (6) Aralkyl, z. B. Benzyl; R^{14} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: (1) H; (2) Alkyl (z. B. $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); (3) Aryl und (4) Heteroaryl Ring



steht für einen Heterocycloalkyrring, wobei Y für den Rest des Rings steht, wobei der Rest Kohlenstoffatom und gegebenenfalls ein Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus NH, NR^{15} , O und S beinhaltet, und der Rest gegebenenfalls einen daran kondensierten Arylring (z. B. Phenyl) aufweist, wobei der Heterocycloalkyrring allgemein 4 oder 5 Kohlenstoffatome und üblicherweise 4 Kohlenstoffatome aufweist, Beispiele schließen ein:



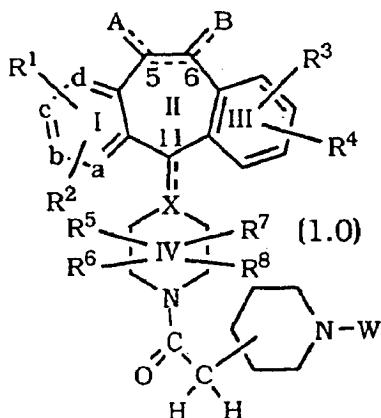
[0100] Beispiele für einen Heterocycloalkyrring mit einem an den Rest Y kondensierten Arylring schließen ein:



R^{15} steht für $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$; und

R^{16} steht für Alkyl, vorzugsweise $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

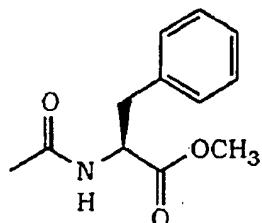
[0101] Die internationale Patentanmeldung Nr. PCT/US97/15906, eingereicht am 11. September 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin einer von a, b, c und d für N oder NR⁹ steht, wobei R⁹ O⁻, -CH₃ oder -(CH₂)_nCO₂H ist, wobei n 1 bis 3 ist und die verbleibenden a-, b-, c- und d-Gruppen für CR¹ oder CR² stehen; oder

jedes von a, b, c und d ist unabhängig ausgewählt aus CR¹ oder CR²;

jedes R¹ und jedes R² ist unabhängig ausgewählt aus H, Halogen, -CF₃, -OR¹⁰ (z. B. -OCH₃), -COR¹⁰, -SR¹⁰ (z. B. -SCH₃ und -SCH₂C₆H₅), -S(O)_tR¹¹ (wobei t 0, 1 oder 2 ist, z. B. -SOCH₃ und -SO₂CH₃), -SCN, -N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -OC(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -OC₂R¹¹, -CN, -NHC(O)R¹⁰, -NHS₂R¹⁰, -CONHR¹⁰, -CONHCH₂CH₂H, -NR¹⁰COOR¹¹,



-SR¹¹C(O)OR¹¹ (z. B. -SCH₂C₂CH₃), -SR¹¹N(R⁷⁵)₂, wobei jedes R⁷⁵ unabhängig ausgewählt ist aus H und -C(O)OR¹¹ (z. B. -S(CH₂)₂NHC(O)-t-Butyl und -S(CH₂)₂NH₂), Benzotriazol-1-ylmethoxy, Tetrazol-5-ylthio oder substituiertem Tetrazol-5-ylthio (z. B. alkylsubstituiertem Tetrazol-5-ylthio, wie 1-Methyltetrazol-5-ylthio), Alkinyl, Alkenyl oder Alkyl, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppe gegebenenfalls durch Halogen, -OR¹⁰ oder -CO₂R¹⁰ substituiert ist;

R³ und R⁴ sind gleich oder verschieden und stehen jeweils unabhängig für H, wobei irgendwelche der Substituenten von R¹ und R² oder R³ und R⁴ zusammengenommen für einen gesättigten oder ungesättigten, an den Benzolring (Ring III) kondensierten C₅- bis C₇-Ring stehen;

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ stehen jeweils unabhängig für H, -CF₃, -COR¹⁰, Alkyl oder Aryl, wobei das Alkyl oder Aryl gegebenenfalls mit -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CO₂R¹⁰, OPO₃R¹⁰ substituiert ist, oder R⁵ ist mit R⁶ kombiniert, um =O oder =S wiederzugeben, und/oder R⁷ ist mit R⁸ kombiniert, um =O oder =S wiederzugeben;

R¹⁰ steht für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl (z. B. Benzyl);

R¹¹ steht für Alkyl oder Aryl;

X steht für N, CH oder C, wobei C eine optionale Doppelbindung (dargestellt durch die punktierte Linie) an Kohlenstoffatom 11 enthalten kann;

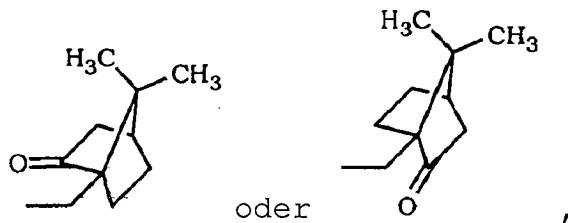
die punktierte Linie zwischen Kohlenstoffatomen 5 und 6 steht für eine optionale Bindung, so dass, wenn eine Doppelbindung vorhanden ist, A und B unabhängig für -R¹⁰, Halogen, -OR¹¹, -OCO₂R¹¹ oder -OC(O)R¹⁰ stehen, und, wenn keine Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 vorhanden ist, stehen A und B unabhängig für H₂, -(OR¹)₂, H und Halogen, Dihalogen, Alkyl und H, (Alkyl)₂, H und -OC(O)R¹⁰, H und -OR¹⁰, =O, Aryl und H, =NOR¹⁰ oder -O-(CH₂)_p-O-, wobei p 2, 3 oder 4 ist; und

W steht für eine Gruppe, die ausgewählt ist aus -SO₂R¹² oder -(O)R¹³R¹⁴

R¹² ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

- (1) Alkyl, z. B. Methyl, Ethyl und Propyl (wie n-Propyl und Isopropyl);
- (2) Aralkyl, z. B. Benzyl;
- (3) Cycloalkyl;
- (4) Aryl, z. B. Phenyl;
- (5) Heteroaryl, z. B. Pyridyl, Thienyl und Imidazolyl (z. B. 4- oder 5-Imidazolyl);
- (6) substituiertem Heteroaryl, wobei das Heteroaryl wie oben definiert ist und die Substituenten ausgewählt sind aus: (a) Heteroaryl (z. B. Pyridyl und Imidazolyl), (b) Alkyl (z. B. Methyl), (c) Aryl (z. B. Phenyl), (d) Aral-

kyl (z. B. Benzyl), (e) -OR¹⁰ und (f) N(R¹⁰)₂;
(7) Kampher, z. B.

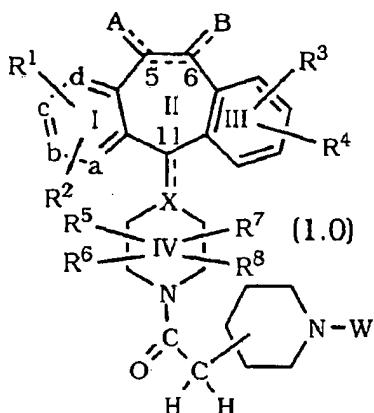


und

(8) -NR¹⁵R¹⁶, wobei R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: (a) H, (b) Alkyl (z. B. Methyl), (c) Aryl (z. B. Phenyl), (d) Aralkyl (z. B. Benzyl), (e) Heteroaryl (z. B. Pyridyl) und (f) Heterocycloalkyl (z. B. Piperidinyl), und vorzugsweise sind R¹⁵ und R¹⁶ gleich, und R¹³ und R¹⁴ sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

- (1) H;
- (2) Alkyl (z. B. Methyl);
- (3) Aryl, z. B. Phenyl;
- (4) Aralkyl, z. B. Benzyl, und
- (5) -OR¹³, worin R¹³ wie oben definiert ist; vorzugsweise sind R¹³ und R¹⁴ gleich.

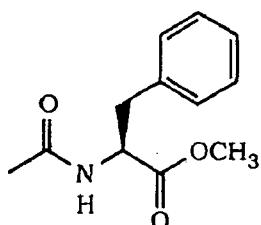
[0102] Die internationale Patentanmeldung Nr. PCT/US97/15907, eingereicht am 11. September 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin einer von a, b, c und d für N oder NR⁹ steht, wobei R⁹ O⁻, -CH₃ oder -(CH₂)_nCO₂H ist, wobei n 1 bis 3 ist und die verbleibenden a-, b-, c- und d-Gruppen für CR¹ oder CR² stehen; oder

jeder von a, b, c und d ist unabhängig ausgewählt aus CR¹ oder CR²;

jedes R¹ und jedes R² ist unabhängig ausgewählt aus H, Halogen, -CF₃, -OR¹⁰ (z. B. -OCH₃), -COR¹⁰, -SR¹⁰ (z. B. -SCH₃ und -SCH₂C₆H₅), -S(O)_tR¹¹ (wobei t 0, 1 oder 2 ist, z. B. -SOCH₃ und -SO₂CH₃), -SCN, -N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -OC(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CN, -NHC(O)R¹⁰, -NHSO₂R¹⁰, -CONHR¹⁰, =CONHCH₂CH₂OH, -NR¹⁰COOR¹¹,



-SR¹¹C(O)OR¹¹ (z. B. -SCH₂CO₂CH₃), -SR¹¹N(R⁷⁵)₂, wobei jedes R⁷⁵ unabhängig ausgewählt ist aus H und -C(O)OR¹¹ (z. B. -S(CH₂)₂NHC(O)O-t-Butyl und -S(CH₂)₂NH₂), Benzotriazol-1-yloxy, Tetrazol-5-ylthio oder substituiertem Tetrazol-5-ylthio (z. B. alkylsubstituiertem Tetrazol-5-ylthio, wie 1-Methyltetrazol-5-ylthio), Alkinyl,

Alkenyl oder Alkyl, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppe gegebenenfalls durch Halogen, -OR¹⁰ oder -CO₂R¹⁰ substituiert ist;

R³ und R⁴ sind gleich oder verschieden und stehen jeweils unabhängig für H, wobei irgendwelche der Substituenten von R¹ und R² oder R³ und R⁴ zusammengenommen für einen gesättigten oder ungesättigten, an den Benzolring (Ring III) kondensierten C₅- bis C₇-Ring stehen;

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ stehen jeweils unabhängig für H, -CF₃, -COR¹⁰, Alkyl oder Aryl, wobei das Alkyl oder Aryl gegebenenfalls mit -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CO₂R¹⁰, OPO₃R¹⁰ substituiert ist, oder R⁵ ist mit R⁶ kombiniert, um =O oder =S wiederzugeben, und/oder R⁷ ist mit R⁸ kombiniert, um =O oder =S wiederzugeben;

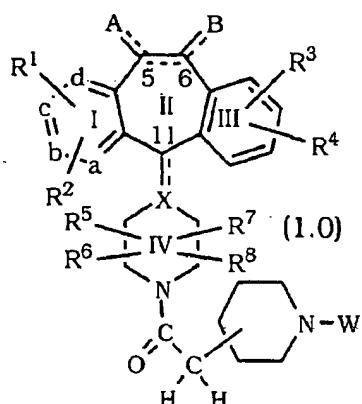
R¹⁰ steht für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl (z. B. Benzyl);

R¹¹ steht für Alkyl oder Aryl;

X steht für N, CH oder C, wobei C eine optionale Doppelbindung (dargestellt durch die punktierte Linie) an Kohlenstoffatom 11 enthalten kann;

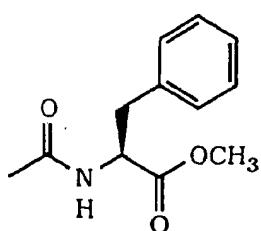
die punktierte Linie zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 steht für eine optionale Doppelbindung, so dass, wenn eine Doppelbindung vorhanden ist, A und B unabhängig für -R¹⁰, Halogen, -OR¹¹, -OCO₂R¹¹ oder -OC(O)R¹⁰ stehen, und wenn keine Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatomen 5 und 6 vorhanden ist, stehen A und B jeweils unabhängig für H₂, -(OR¹¹)₂, H und Halogen, Dihalogen, Alkyl und H, (Alkyl)₂, -H und -OC(O)R¹⁰, H und -OR¹⁰, =O, Aryl und H, =NOR¹⁰ oder -O-(CH₂)_p-O-, wobei p 2, 3 oder 4 ist; und W steht für eine Heteroaryl-, Aryl-, Heterocycloalkyl- oder Cycloalkylgruppe.

[0103] Die internationale Patentanmeldung Nr. PCT/US97/19976, eingereicht am 11. September 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin einer von a, b, c und d für N oder NR⁹ steht, wobei R⁹ O⁻, -CH₃ oder -(CH₂)_nCO₂H ist, wobei n 1 bis 3 ist und die verbleibenden a-, b-, c- und d-Gruppen für CR¹ oder CR² stehen; oder jeder von a, b, c und d unabhängig ausgewählt ist aus CR¹ oder CR²;

jedes R¹ und jedes R² unabhängig ausgewählt ist aus H, Halogen, -CF₃, -OR¹⁰ (z. B. -OCH₃), -COR¹⁰, -SR¹⁰ (z. B. -SCH₃ und -SCH₂C₆H₅), -S(O)_tR¹¹ (wobei t 0, 1 oder 2 ist, z. B. -SOCH₃ und -SO₂CH₃), -SCN, -N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -OC(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CN, -NHC(O)R¹⁰, -NHSO₂R¹⁰, -CONHR¹⁰, -CONHCH₂CH₂OH, -NR¹⁰COOR¹¹,



-SR¹¹C(O)OR¹¹ (z. B. -SCH₂CO₂CH₃), -SR¹¹N(R⁷⁵)₂, wobei jedes R⁷⁵ unabhängig ausgewählt ist aus H und -C(O)OR¹¹ (z. B. -S(CH₂)₂NHC(O)O-t-Butyl und -S(CH₂)₂NH₂), Benzotriazol-1-ylmethoxy, Tetrazol-5-ylthio oder substituiertem Tetrazol-5-ylthio (z. B. alkylsubstituiertem Tetrazol-5-ylthio, wie 1-Methyltetrazol-5-ylthio), Alkinyl, Alkenyl oder Alkyl, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppe gegebenenfalls durch Halogen, -OR¹⁰ oder -CO₂R¹⁰ substituiert ist;

R³ und R⁴ sind gleich oder verschieden und stehen jeweils unabhängig für H, wobei irgendwelche der Substituenten von R¹ und R² oder R³ und R⁴ zusammengenommen für einen gesättigten oder ungesättigten, an den Benzolring (Ring III) kondensierten C₅- bis C₇-Ring stehen;

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 stehen jeweils unabhängig für H, $-CF_3$, $-COR^{10}$, Alkyl oder Aryl, wobei das Alkyl oder Aryl gegebenenfalls mit $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)R^{11}$, $-NR^{10}COOR^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, OPO_3R^{10} substituiert ist, oder R^5 ist mit R^6 kombiniert, um $=O$ oder $=S$ wiederzugeben, und/oder R^7 ist mit R^8 kombiniert, um $=O$ oder $=S$ wiederzugeben;

R^{10} steht für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl (z. B. Benzyl);

R^{11} steht für Alkyl oder Aryl;

X steht für N, CH oder C, wobei C eine optionale Doppelbindung (dargestellt durch die punktierte Linie) an Kohlenstoffatom 11 enthalten kann;

die punktierte Linie zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 steht für eine optionale Doppelbindung, so dass, wenn eine Doppelbindung vorhanden ist, A und B unabhängig für $-R^{10}$, Halogen, $-OR^{11}$, $-OCO_2R^{11}$ oder $-OC(O)R^{10}$ stehen, und wenn keine Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatomen 5 und 6 vorhanden ist, stehen A und B jeweils unabhängig für H₂, $-(OR^{11})_2$, H und Halogen, Dihalogen, Alkyl und H, (Alkyl)₂, -H und $-OC(O)R^{10}$, H und $-OR^{10}$, =O, Aryl und H, =NOR¹⁰ oder $-O-(CH_2)_p-O-$, wobei p 2, 3 oder 4 ist; und

W ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: (1) Cyano (d. h. CN);

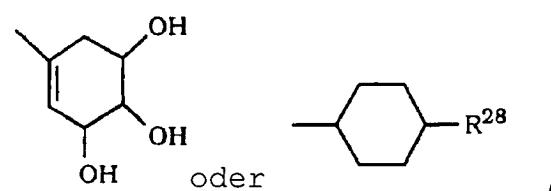
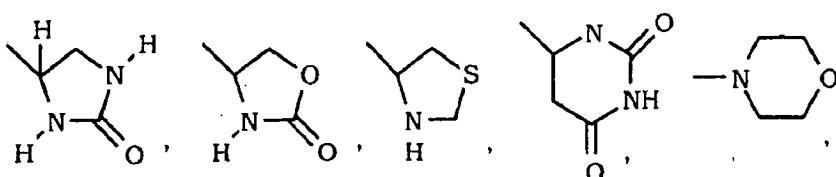
(2) $-C(O)R^{12}$, wobei R^{12} ausgewählt ist aus

(a) einer Heteroarylgruppe, zum Beispiel Pyridyl (z. B. 3-Pyridyl), Indolyl (z. B. 2-Indolyl), Pyrrolyl (z. B. 2-Pyrrolyl) und N-substituiertes Pyrrolyl (z. B. N-Alkylpyrrolyl, wie N-Alkylpyrrol-2-yl), wie N-Methylpyrrol-2-yl);

(b) H;

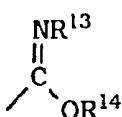
(5) Alkyl (z. B. $-CH_3$), oder

(d) einem Substituenten mit der Formel:



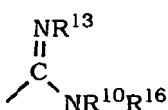
wobei R^{28} ausgewählt ist aus $-OC(O)R^{29}$, $-OH$, $-OC(O)NHC(O)CCl_3$ oder $-OC(O)NH_2$, wobei R^{29} Alkyl ist (z. B. $-CH_3$);

(3) einem Imidat mit der Formel:



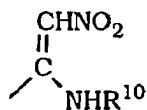
wobei R^{13} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: (a) H, (b) CN, (c) $-SO_2$ -Alkyl (z. B. $-SO_2CH_3$), (d) $-C(O)$ -Aryl (z. B. $-C(O)C_6H_5$, d. h. $-C(O)Phenyl$), (e) $-SO_2NR^{10}R^{15}$ (z. B. $-SO_2NH_2$), (f) $-C(O)NR^{10}R^{15}$ (z. B. $-C(O)NH_2$), (g) $-OR^{10}$ (z. B. $-OH$ und $-OCH_3$), und (h) $-C(O)NR^{10}C(O)NR^{10}R^{15}$ (z. B. $-C(O)NHC(O)NH_2$); R^{14} ist Aryl, und R^{10} und R^{15} sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, Aryl und Aralkyl;

(4) einem Imidamido (Amidino) mit der Formel:



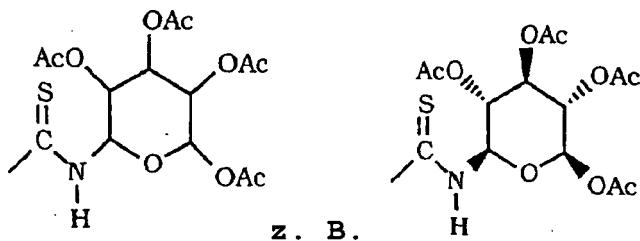
wobei R^{13} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus (a) H, (b) CN, (c) $-SO_2$ -Alkyl (z. B. $-SO_2CH_3$), (d) $-C(O)$ -Aryl (z. B. $-C(O)C_6H_5$, d. h. $-C(O)Phenyl$), (e) $-SO_2NR^{10}R^{15}$ (z. B. $-SO_2NH_2$), (f) $-C(O)NR^{10}R^{15}$ (z. B. $-C(O)NH_2$), (g) $-OR^{10}$ (z. B. $-OH$ und $-OCH_3$) und (h) $-C(O)NR^{10}C(O)NR^{10}R^{15}$ (z. B. $-C(O)NHC(O)NH_2$); R^{16} ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Aralkyl, Aryl, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl und Heterocycloalkyl; R^{10} und R^{15} sind wie oben definiert, und R^{10} und R^{16} sind unabhängig ausgewählt aus den oben definierten Gruppen;

(5) 1-Amino-2-nitroethylenderivaten mit der Formel:

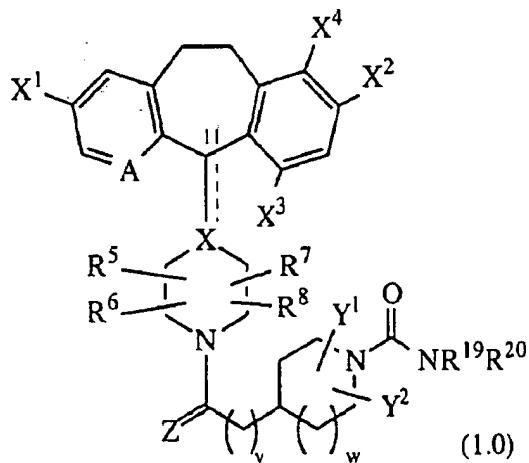


worin R¹⁰ wie oben definiert ist, und

(6) einem Substituenten mit der Formel:



[0104] Die US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/877049, eingereicht am 17. Juni 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin A für N oder N-Oxid steht; X steht für N, CH oder C, so dass, wenn X N oder CH ist, es eine Einfachbindung an Kohlenstoffatom 11 gibt, die durch die durchgezogene Linie wiedergegeben wird, oder, wenn X C ist, es eine Doppelbindung zu Kohlenstoffatom 11 gibt, die durch die durchgezogenen und punktierten Linien wiedergegeben wird; X¹ und X² sind unabhängig ausgewählt aus Brom oder Chlor, und

X³ und X⁴ sind unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, Brom oder Chlor mit der Maßgabe, dass mindestens einer von X³ und X⁴ Wasserstoff ist;

Y¹ und Y² sind unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder Alkyl; Z ist =O oder =S;

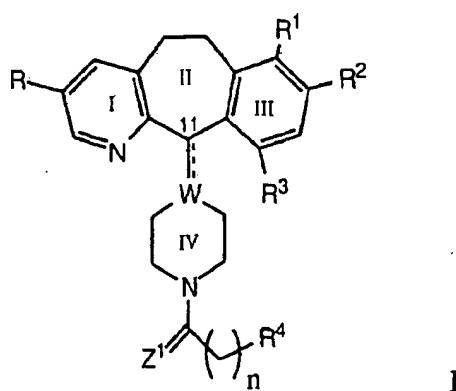
R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ stehen unabhängig für Wasserstoff, -CF₃, -COR¹⁰, Alkyl oder Aryl, und wobei R⁵ ferner mit R⁶ kombiniert werden kann, um =O oder =S wiederzugeben, und/oder R⁷ mit R⁸ kombiniert werden kann, um =O oder =S wiederzugeben;

R¹⁰, R¹⁹ und R²⁰ stehen unabhängig für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocycloalkyl und Heterocycloalkylalkyl mit der Maßgabe, dass R¹⁹ und R²⁰ nicht beide Wasserstoff sind;

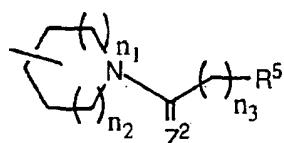
v ist Null, 1, 2 oder 3, und

w ist Null oder 1.

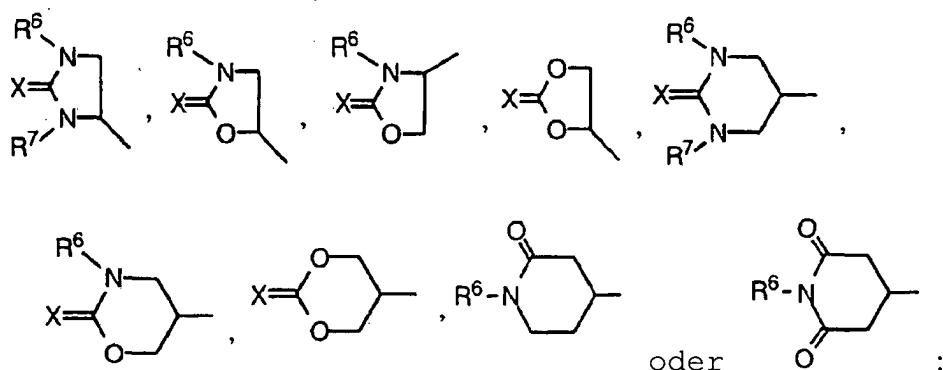
[0105] Die US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/877366, eingereicht am 17. Juni 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



oder ein N-Oxid davon, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin R und R² unabhängig ausgewählt sind aus Halogen; R¹ und R³ sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H und Halogen mit der Maßgabe, dass mindestens eines von R¹ und R³ H ist; W ist N, CH oder C, wenn die Doppelbindung an der C-11-Position vorhanden ist; R⁴ ist

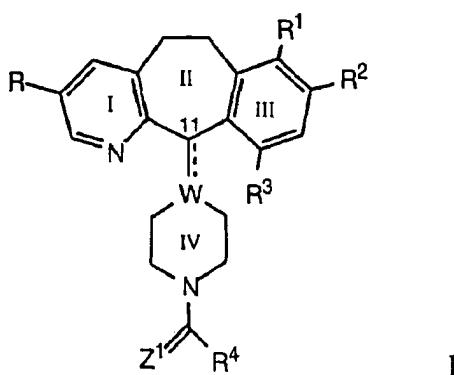


oder R^5 ;
 R^5 ist



R⁶ und R⁷ sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, substituiertem Alkyl, Acyl, Aryl, Aralkyl, Heterocycloalkyl und Heteroaryl;
 Y ist =O oder =S;
 Z¹ und Z² sind unabhängig =O oder =S;
 n und n₃ sind unabhängig 0, 1 oder 2, und
 n₁ und n₂ sind unabhängig 0 oder 1.

[0106] Die US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/877399, eingereicht am 17. Juni 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:

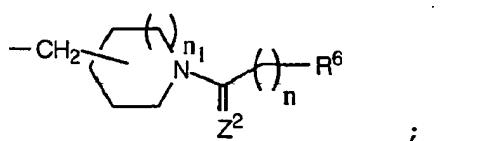


oder ein N-Oxid davon, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin R und R² unabhängig ausgewählt sind aus Halogen;

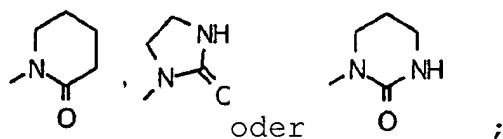
R^1 und R^3 sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H und Halogen mit der Maßgabe, dass mindestens eines von R^1 und R^3 H ist:

W ist N, CH oder C, wenn die Doppelbindung an der C-11-Position vorhanden ist:

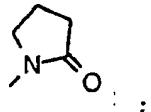
R^4 ist $-(CH_2)_n-R^5$ oder



R⁵ ist

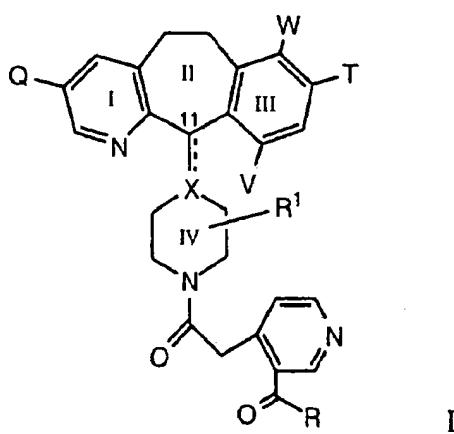


R^6 ist R^5 oder



Z^1 und Z^2 sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus =O und =S; n ist 1 bis 6 und n_i ist 0 oder 1.

[0107] Die US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/877336, eingereicht am 17. Juni 1997; offenbar Verbindungen mit der Formel:



oder ein N-Oxid davon, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin

Q und T unabhängig ausgewählt sind aus Halogen;

W und V sind unabhängig ausgewählt aus H und Halogen mit der Maßgabe, dass mindestens einer von W und V H ist;

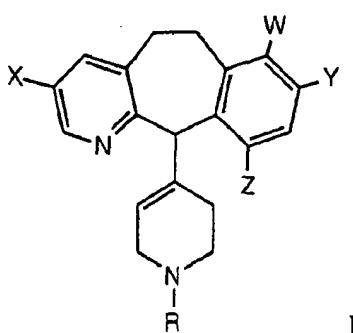
R¹ ist H oder Alkyl;

X steht für N, CH oder C, wenn die Doppelbindung an der C-11-Position vorhanden ist;

R ist -OR³, -NR³R⁴ oder -SR³, und

R³ und R⁴ sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, Arylalkyl, substituiertem Arylalkyl, Heteroarylalkyl und substituiertem Heteroarylalkyl;

[0108] Die US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/877269, eingereicht am 17. Juni 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



oder ein N-Oxid davon, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin W H oder Halogen ist;

X ist H, Halogen, CH₃, Isopropyl, t-Butyl, Cyclopropyl,

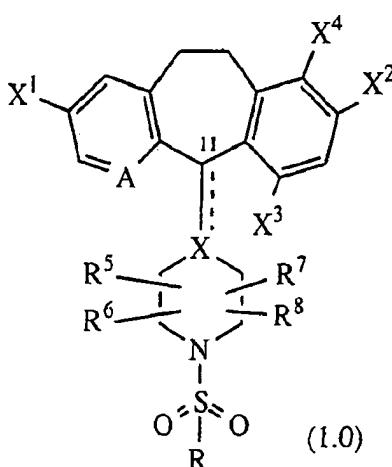


Y und Z sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CH₃, OCH₃, CF₃, OCF₃ und CH₂OH;

R ist R'-(CH₂)_nC(O)-, R'-(CH₂)_nSO₂- oder R'-OC(O)-, wobei n 0 bis 2 ist, und

R' ist Aryl, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl.

[0109] Die US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/877050, eingereicht am 17. Juni 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin A für N oder N-Oxid steht;

X steht für N, CH oder C, so dass, wenn X N oder CH ist, es eine Einfachbindung an Kohlenstoffatom 11 gibt, wie durch die durchgezogene Linie wiedergegeben wird, oder, wenn X C ist, es eine Doppelbindung zu Kohlenstoffatom 11 gibt, die durch die durchgezogenen und punktierten Linien wiedergegeben wird;

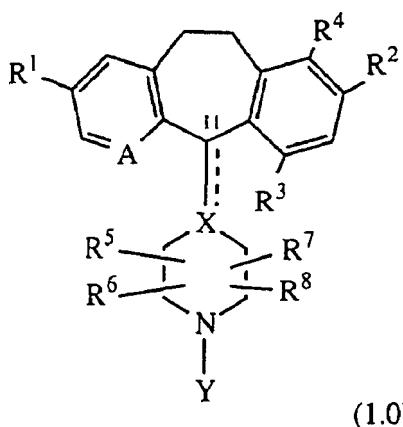
X¹ und X² sind unabhängig ausgewählt aus Brom, Iod oder Chlor;

X³ und X⁴ sind unabhängig ausgewählt aus Brom, Iod, Chlor, Fluor oder Wasserstoff mit der Maßgabe, dass nur einer von X³ oder X⁴ Wasserstoff ist;

R kann für Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocycloalkyl, He-

terocycloalkylalkyl oder $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ stehen,
wobei R^{10} und R^{11} unabhängig für Wasserstoff, Alkenyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkylalkyl stehen können.

[0110] Die US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/877052, eingereicht am 17. Juni 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:

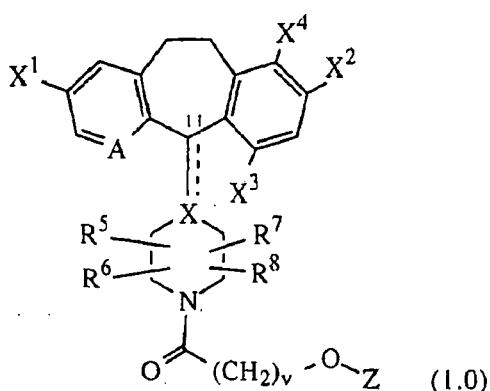


oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin A für N oder N-Oxid steht;
X steht für N, CH oder C, so dass, wenn X N oder CH ist, es eine Einfachbindung an Kohlenstoffatom 11 gibt, die durch die durchgezogene Linie wiedergegeben wird, oder, wenn X C ist, es eine Doppelbindung zu Kohlenstoffatom 11 gibt, die durch die durchgezogenen und punktierten Linien wiedergegeben wird;
 R^1 ist Wasserstoff, Brom, Chlor, Trifluormethyl, Acyl, Alkyl, Cycloalkyl, Amino, Acylamino oder Alkoxy;
 R^2 ist Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Alkyl, Alkoxy, $-\text{OCF}_3$, Hydroxy, Amino oder Acylamino;
 R^3 ist Wasserstoff, Brom, Chlor, Alkoxy, $-\text{OCF}_3$ oder Hydroxy;
 R^4 ist Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy mit der Maßgabe, dass mindestens einer von R^2 oder R^3 oder R^4 Alkyl oder Alkoxy ist, und mit der Maßgabe, dass mindestens zwei von R^1 , R^2 , R^3 oder R^4 von Wasserstoff verschiedene Substituenten sind;
 R^5 , R^6 , R^7 und R^8 stehen unabhängig für Wasserstoff, Alkyl oder $-\text{CONHR}^{50}$, wobei R^{50} irgendwelche der nachfolgend für R angegebenen Werte haben kann; Y ist



oder SO_2R , wobei Z = O oder = S ist, und
R ist Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkylalkyl.

[0111] Die US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/877051, eingereicht am 17. Juni 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin A für N oder N-Oxid steht;
X steht für N, CH oder C, so dass, wenn X N oder CH ist, es eine Einfachbindung an Kohlenstoffatom 11 gibt, die durch die durchgezogene Linie wiedergegeben wird, oder, wenn X C ist, es eine Doppelbindung zu Kohlenstoffatom 11 gibt, die durch die durchgezogenen und punktierten Linien wiedergegeben wird;
 X^1 und X^2 sind unabhängig ausgewählt aus Brom, Iod oder Chlor;

X^3 und X^4 sind unabhängig ausgewählt aus Brom, Iod, Chlor oder Wasserstoff mit der Maßgabe, dass nur einer von X^3 oder X^4 Wasserstoff ist;

v ist 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

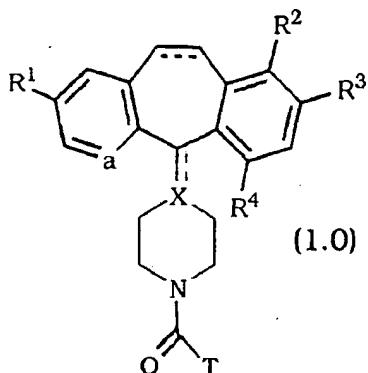
Z steht für $-NR^{19}R^{20}$ oder $-N = CR^{19}R^{20}$, wobei

R^{19} und R^{20} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkylalkyl, $CONR^{10}R^{12}$, $-COOR^{10}$, $-COR^{10}$, $-SO_2R^{10}$ und $-SO_2NR^{10}R^{12}$, oder

R^{19} und R^{20} zusammengenommen einen Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylring bilden können, wobei

R^{10} und R^{12} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkylalkyl.

[0112] Die US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/877498, eingereicht am 17. Juni 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin
a für N oder NO^- steht;

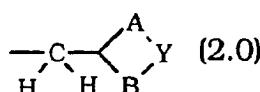
R^1 und R^3 sind die gleichen oder unterschiedlichen Halogenatome;

R^2 und R^4 sind ausgewählt aus H und Halogen mit der Maßgabe, dass mindestens einer von R^2 und R^4 H ist;
die punktierte Linie (---) steht für eine optionale Doppelbindung;

X ist N, C, wenn die optionale Bindung vorhanden ist; oder CH, wenn die optionale Bindung fehlt;

T ist ein Substituent ausgewählt aus:

(1)



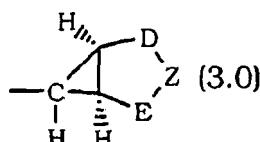
worin:

A für $-(CH_2)_b$ - steht;

B für $-(CH_2)_d$ - steht;

b und d sind unabhängig ausgewählt aus: 0, 1, 2, 3 oder 4, so dass die Summe aus b und d 3 oder 4 ist, und
Y ist ausgewählt aus: O, S, SO oder SO_2 ;

(2)

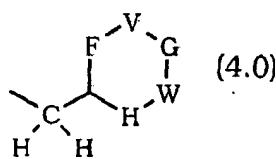


worin:

D für $-(CH_2)_e$ - steht; B für $-(CH_2)_f$ - steht;

e und f sind unabhängig ausgewählt aus: 0, 1, 2 oder 3, so dass die Summe von e und f 2 oder 3 ist, und
Z 0 ist;

(3)



worin:

F für $-(CH_2)_g-$ steht;

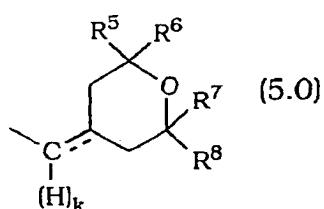
G für $-(CH_2)_h-$ steht;

H für $-(CH_2)_i-$ steht;

h für 1, 2 oder 3 steht;

g und i sind unabhängig ausgewählt aus: 0, 1 oder 2, so dass die Summe von h, g und i 2 oder 3 ist; und V und W sind unabhängig ausgewählt aus O, S, SO oder SO_2 ;

(4)



worin:

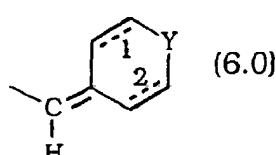
die punktierte Linie (---) für eine optionale Bindung steht;

k ist 1 oder 2, so dass, wenn die optionale Bindung vorhanden ist, k für 1 steht, und wenn die optionale Doppelbindung fehlt, dann k für 2 steht;

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ sind dasselbe Alkyl (vorzugsweise Methyl); oder

R⁵ und R⁷ sind dasselbe Alkyl (vorzugsweise Methyl) und R⁶ und R⁸ sind H;

(5)

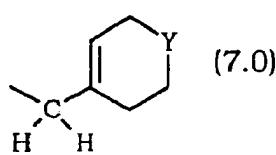


worin:

die punktierten Linien (---) für optionale Bindungen 1 und 2 stehen, so dass die optionalen Bindungen 1 und 2 beide vorhanden sind oder die optionalen Bindungen 1 und 2 beide fehlen;

Y steht für O, S, SO oder SO_2 ;

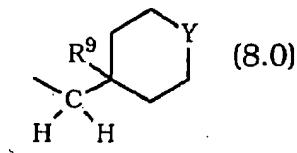
(6)



worin:

Y für O, S, SO oder SO_2 steht;

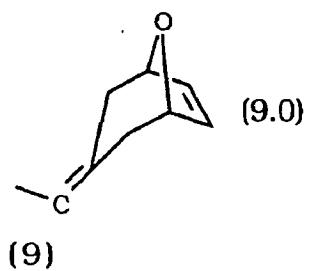
(7)



worin:

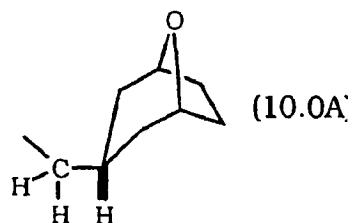
R⁹ ausgewählt ist aus: -CN, -CO₂H oder -C(O)N(R¹⁰)₂; jedes R¹⁰ ist die gleiche oder eine andere Alkylgruppe (vorzugsweise Methyl);

(8)

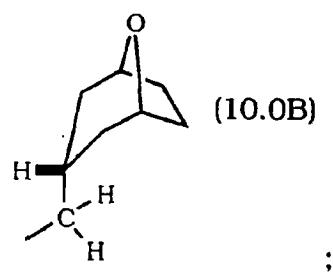


;

(9)

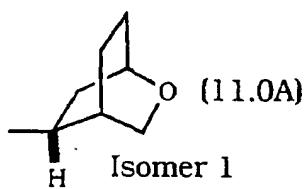


oder

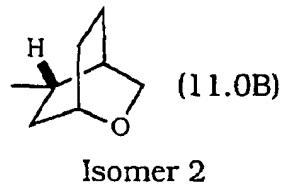


;

(10)

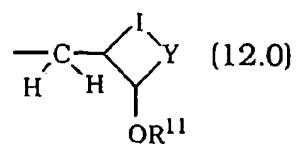


oder



und

(11)



worin:

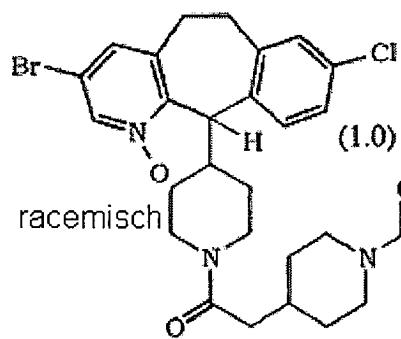
I für $-(CH_2)_m-$ steht;

m für 2 oder 3 steht;

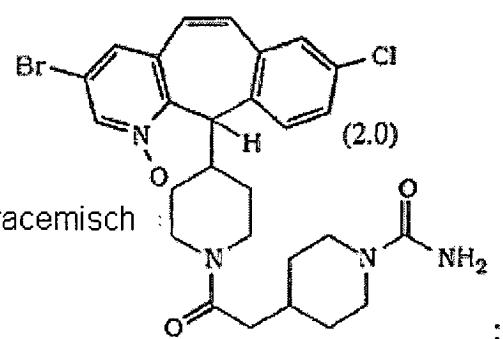
Y für O, S, SO oder SO₂ steht; und

R¹¹ für Alkyl steht (vorzugsweise Ethyl).

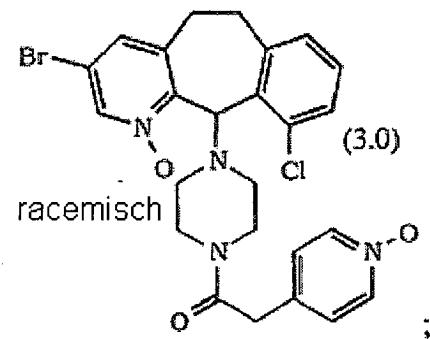
[0113] Die US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/877057, eingereicht am 17. Juni 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



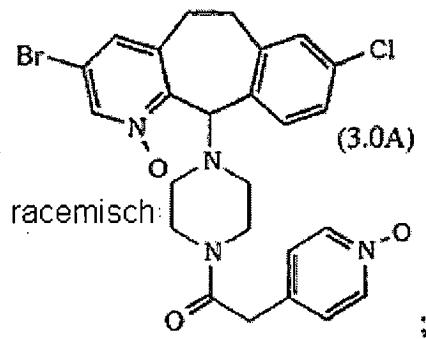
racemisch



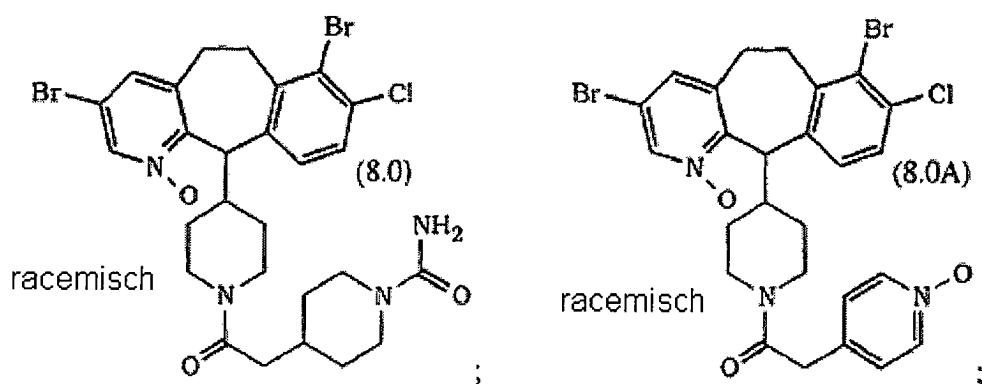
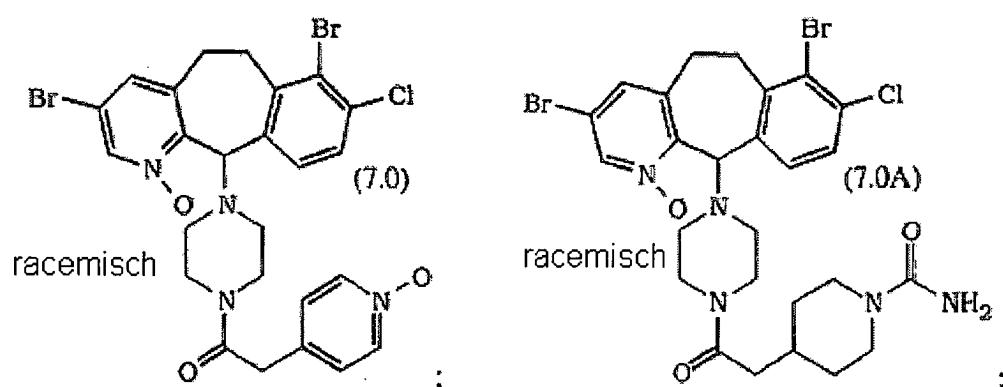
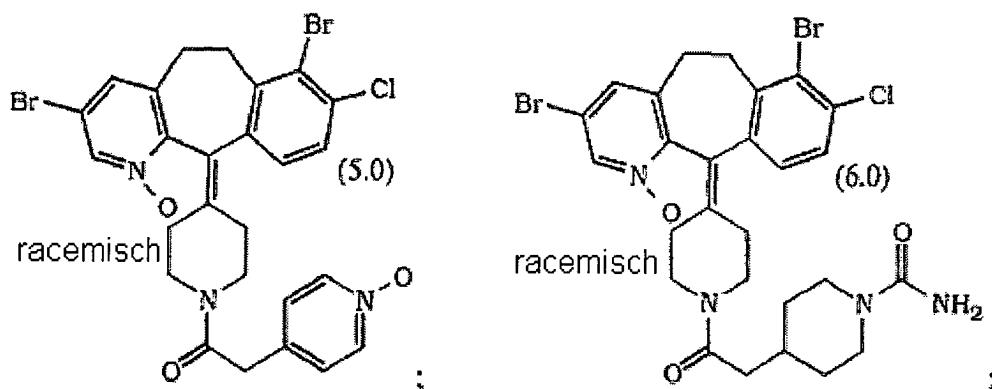
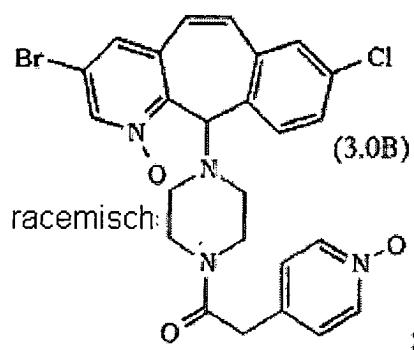
racemisch

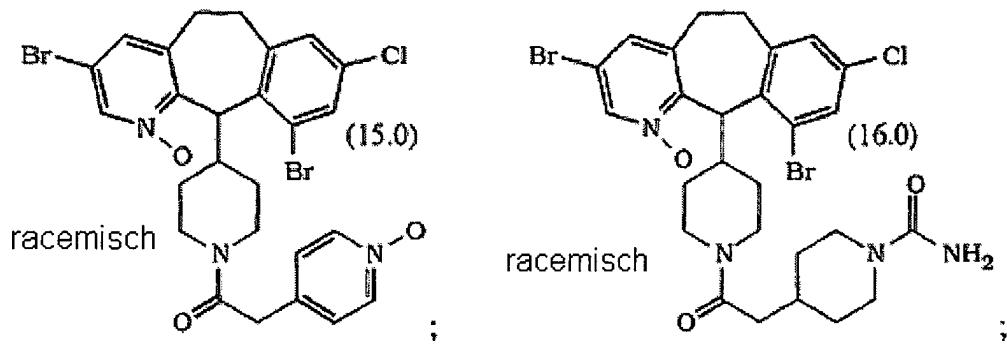
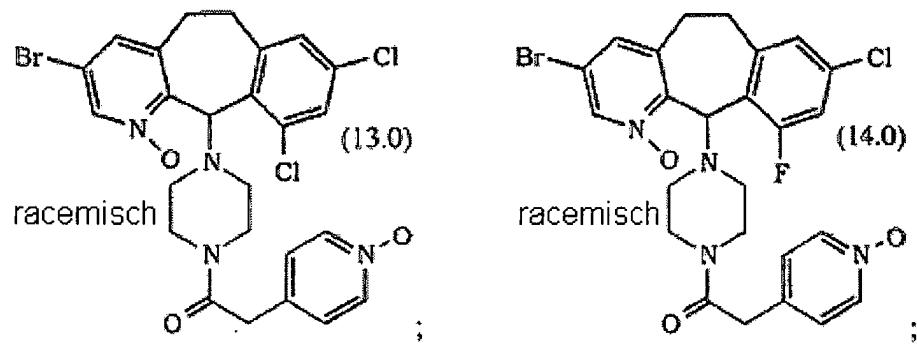
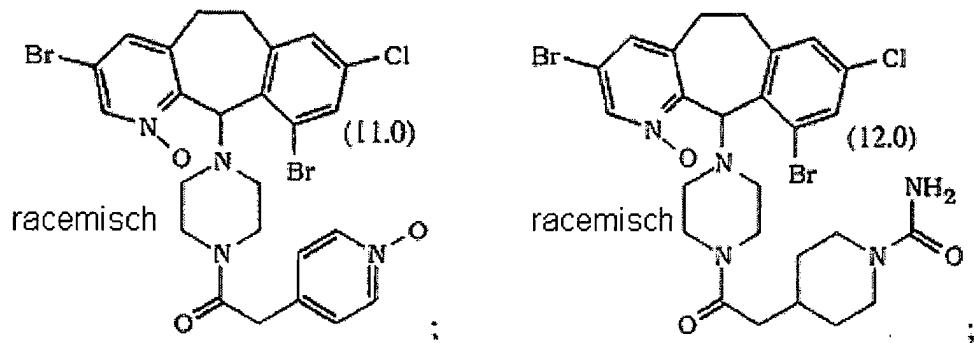
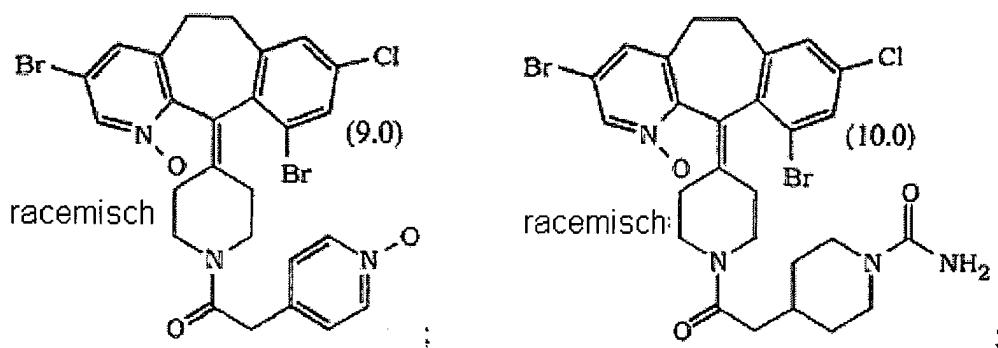


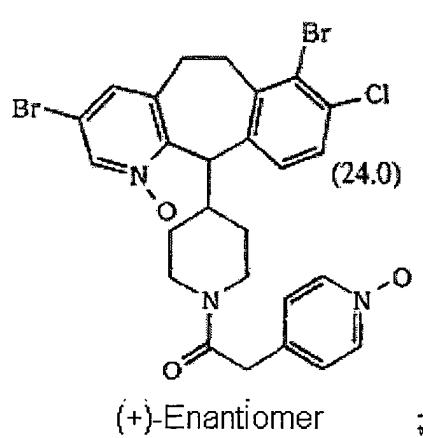
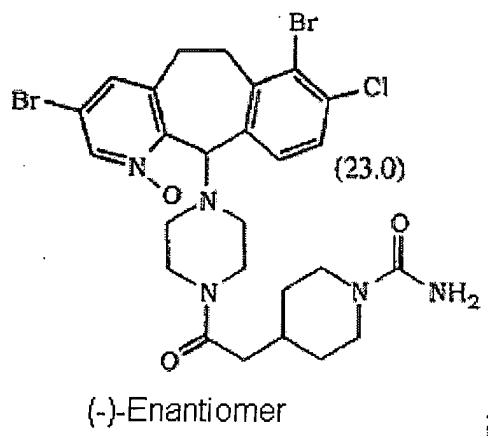
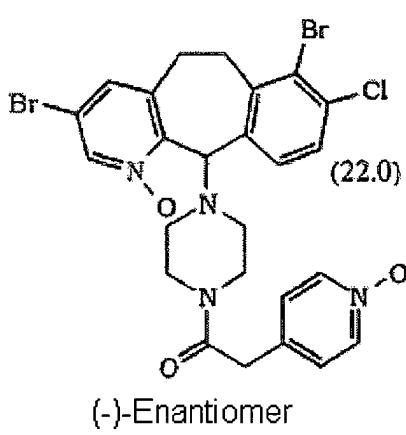
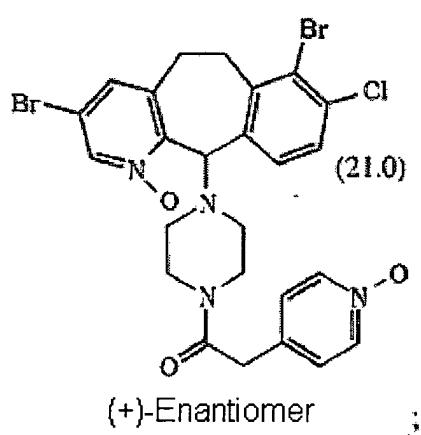
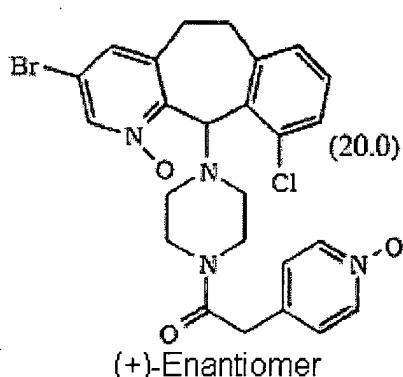
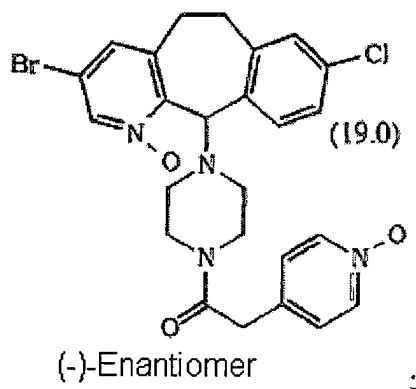
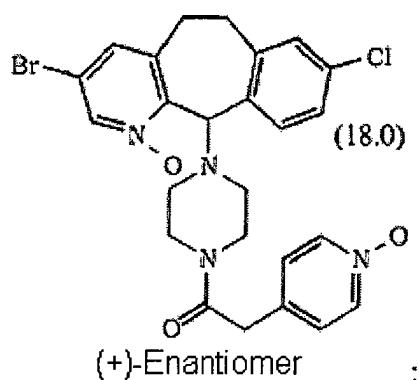
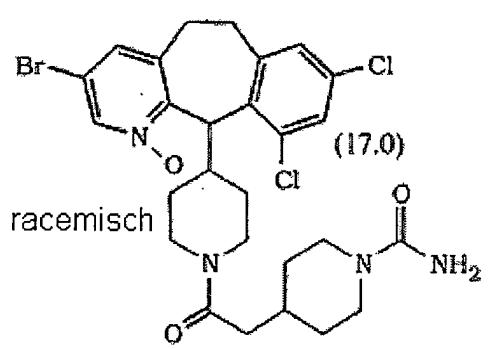
racemisch

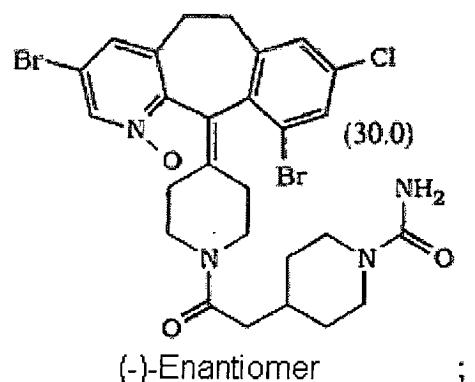
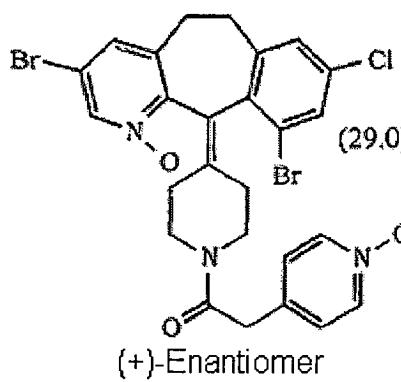
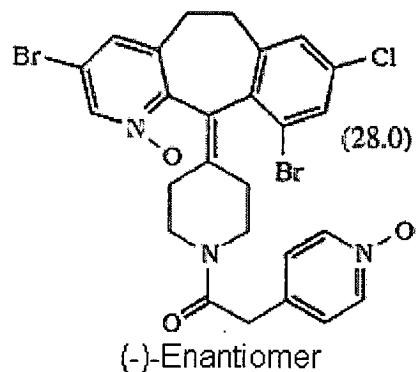
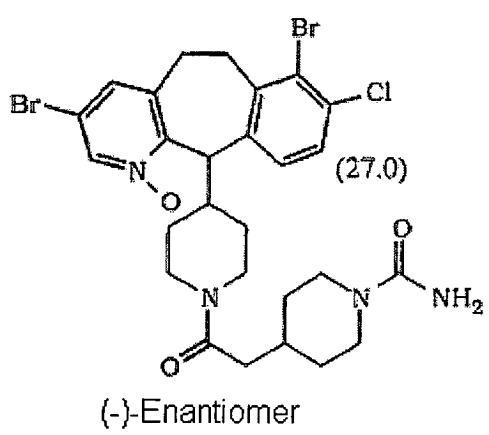
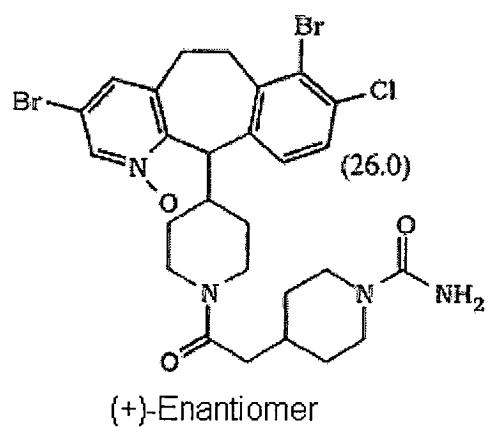
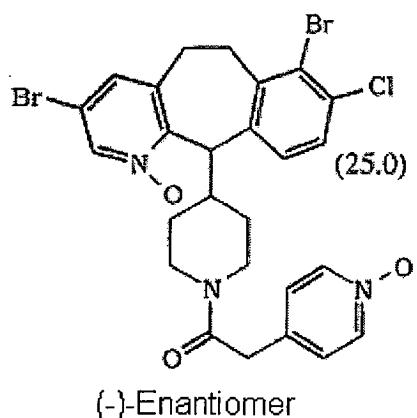


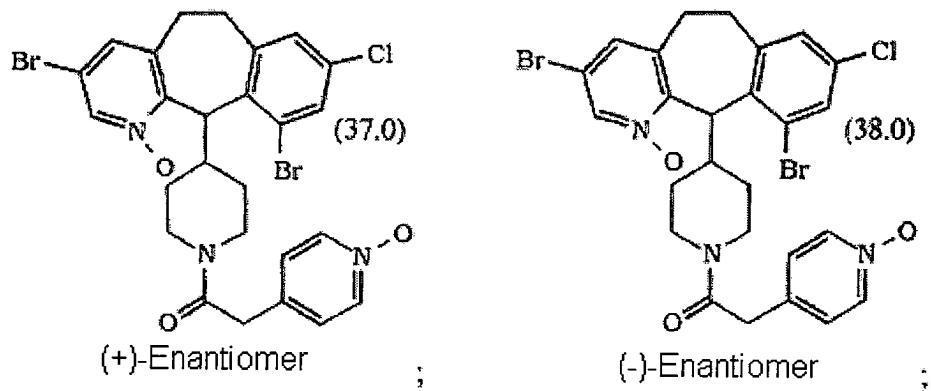
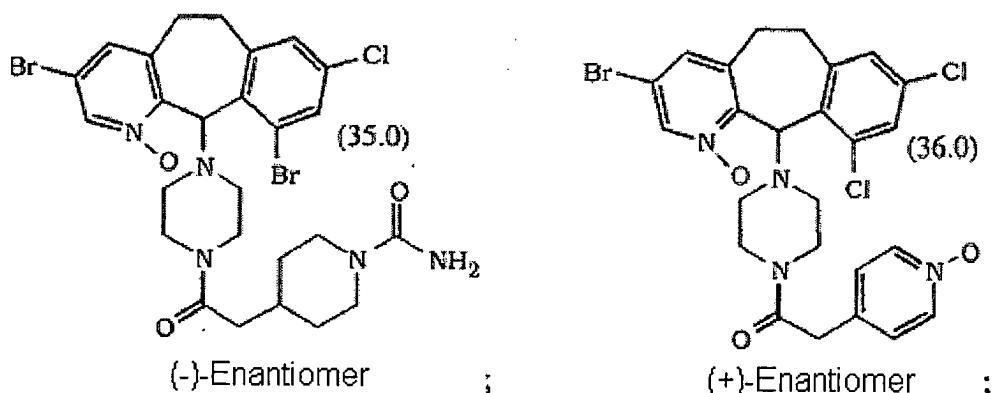
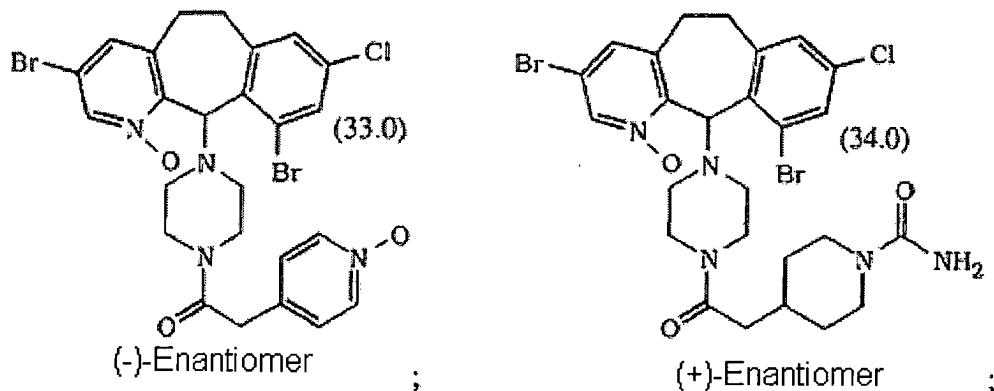
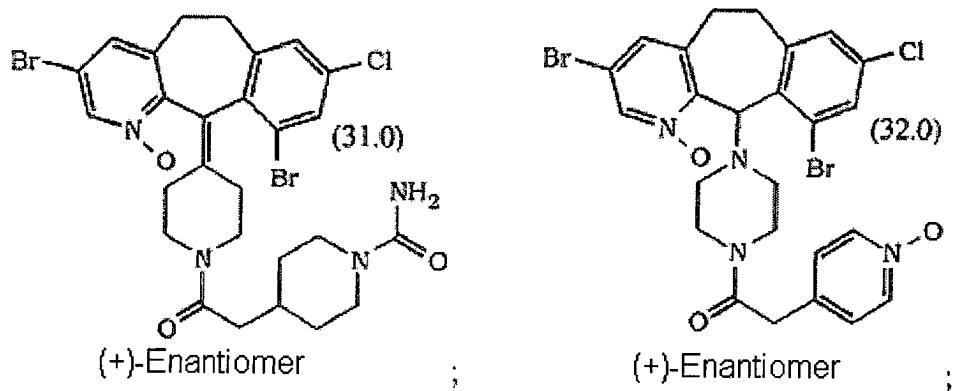
racemisch

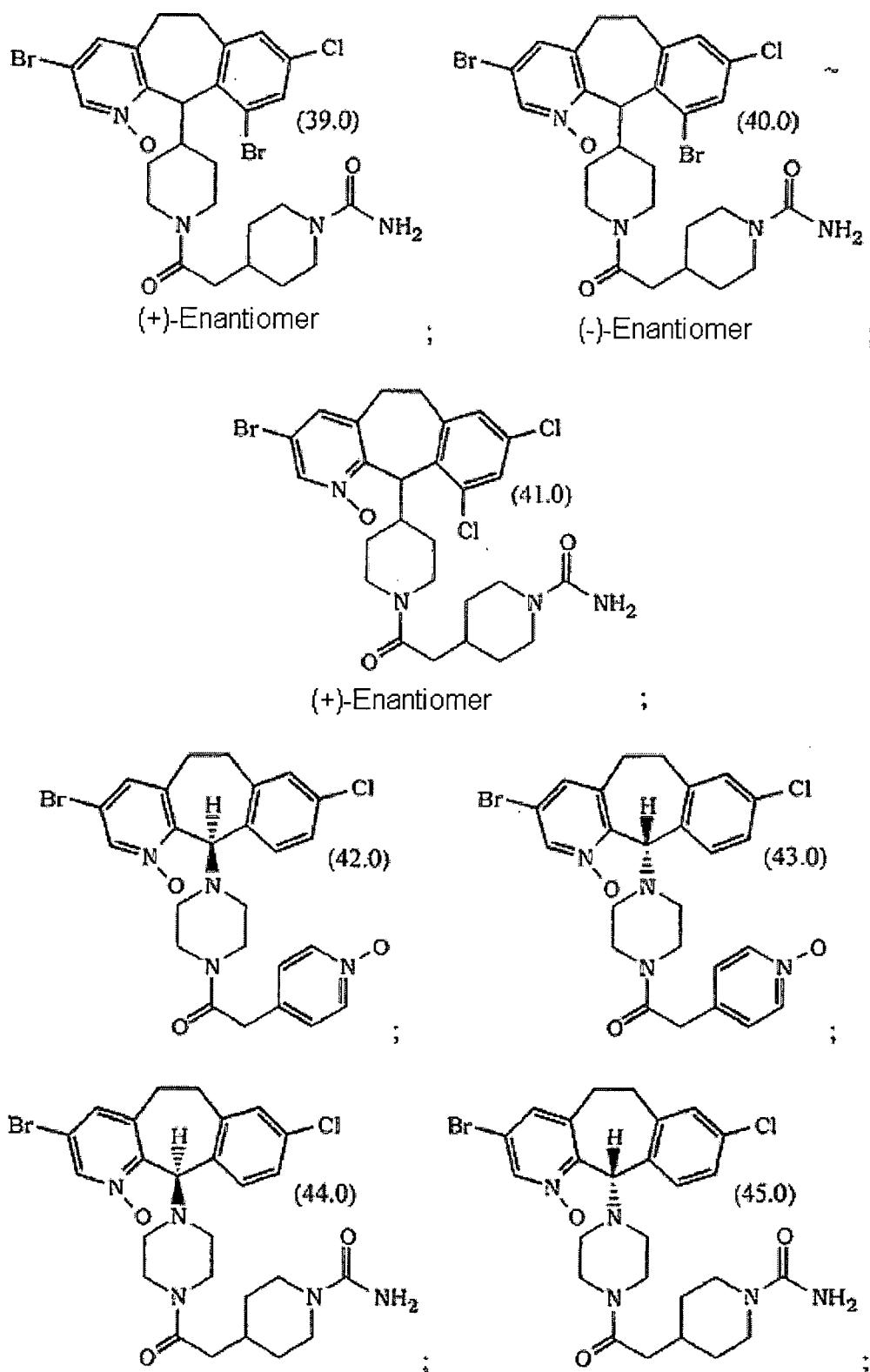


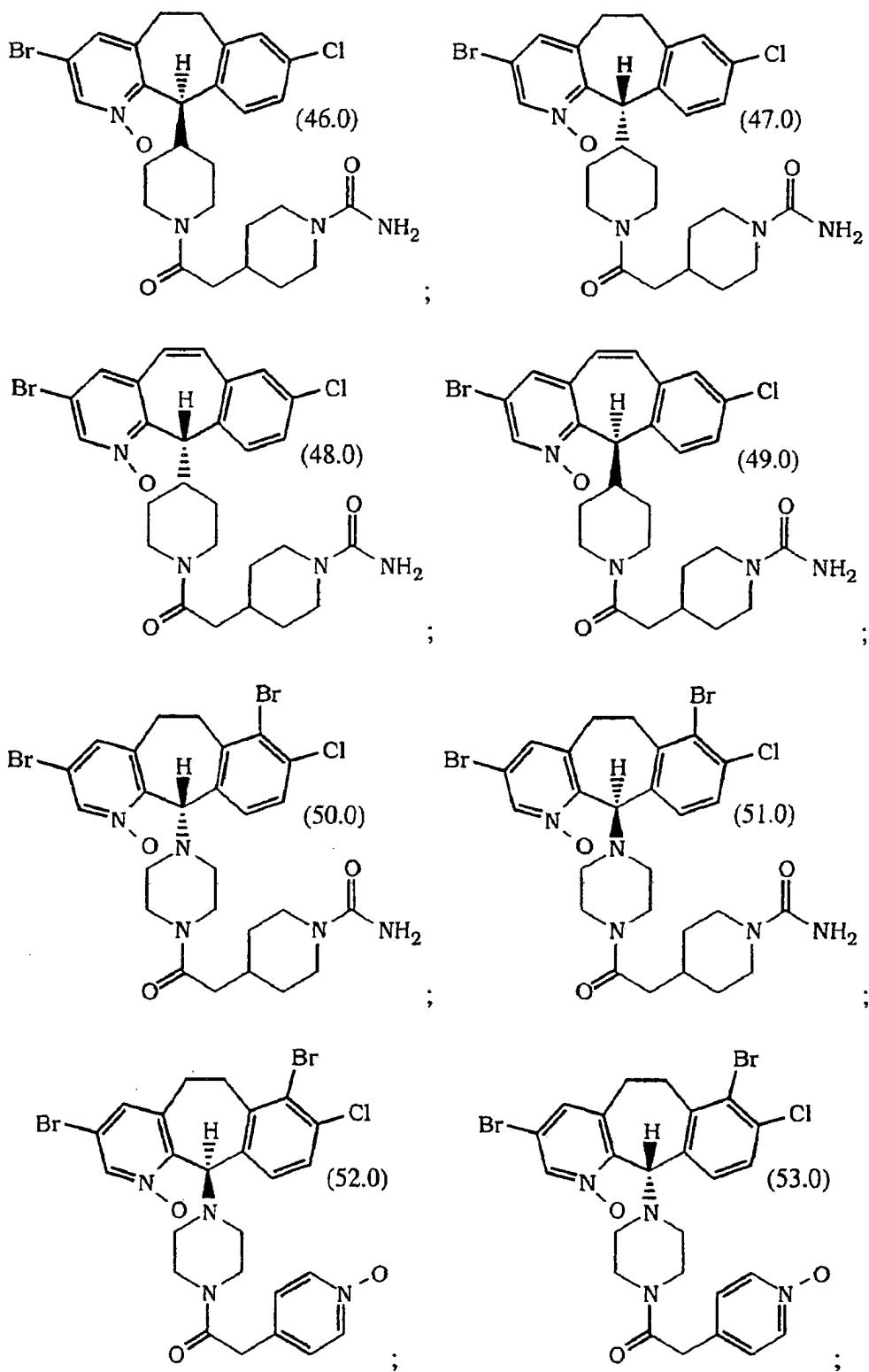


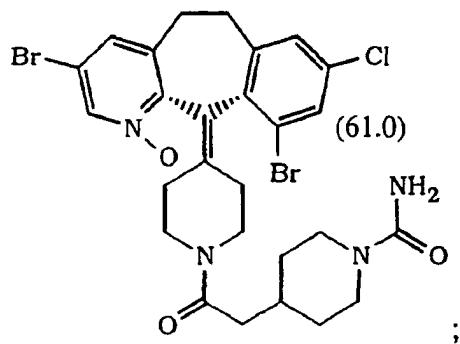
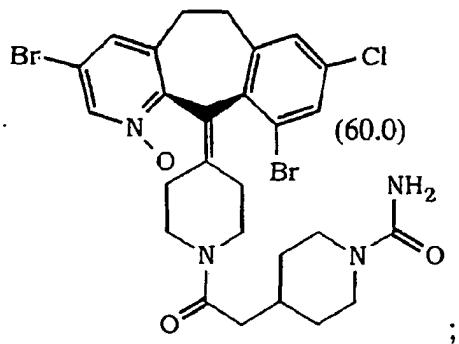
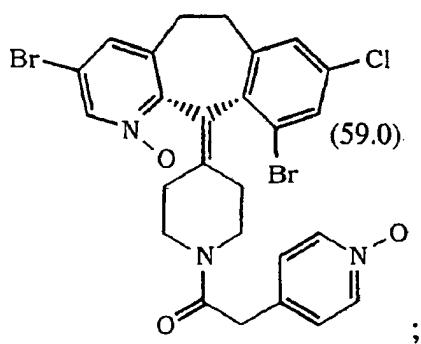
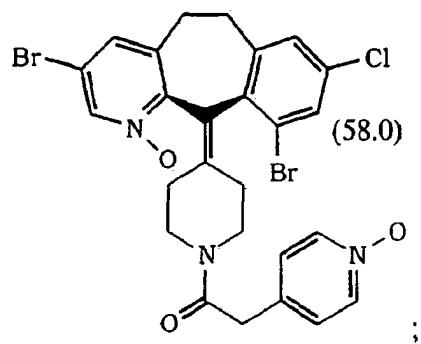
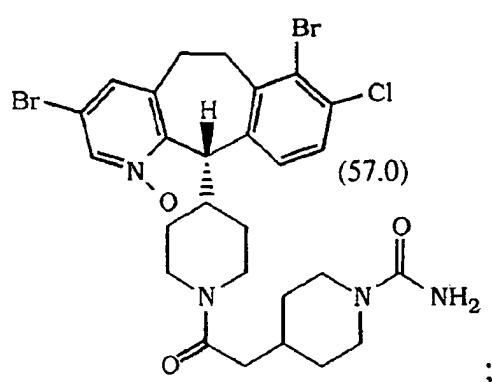
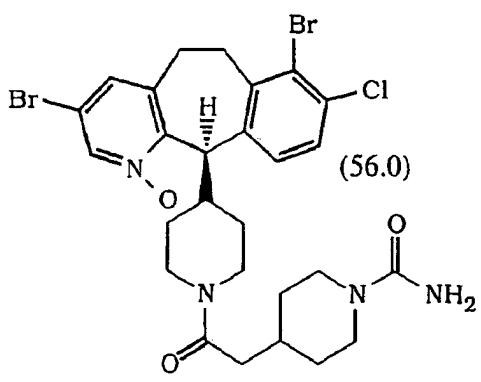
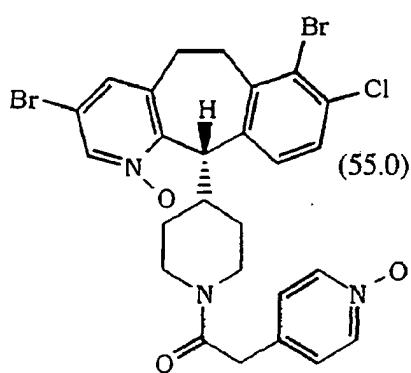
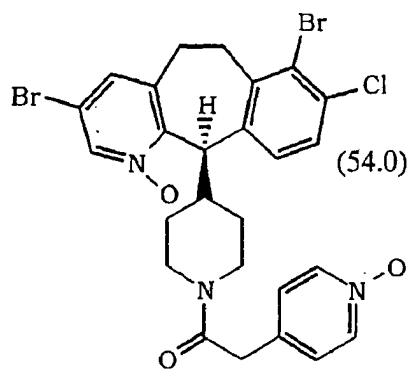


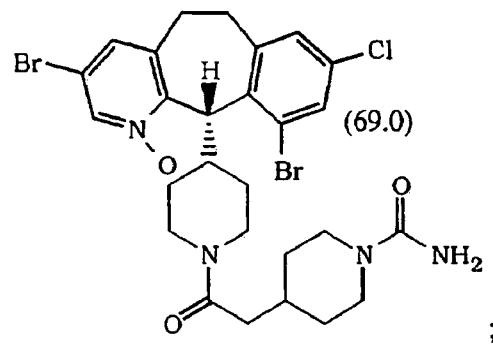
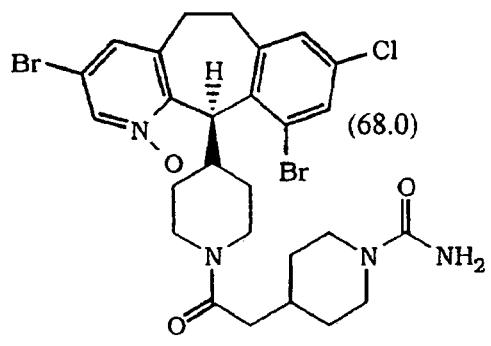
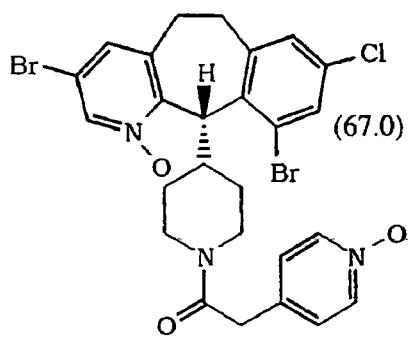
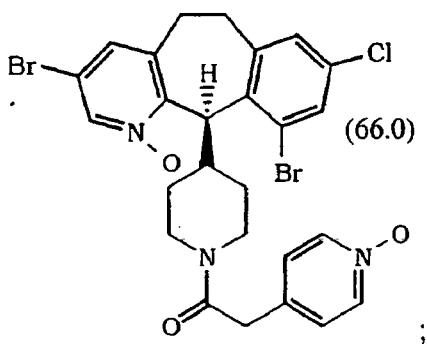
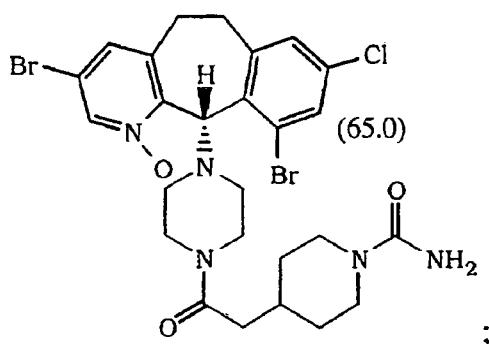
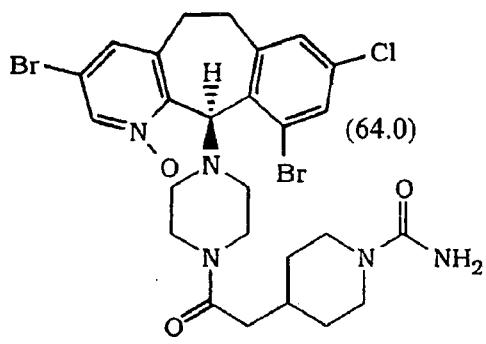
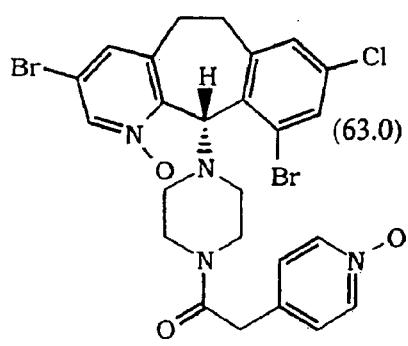
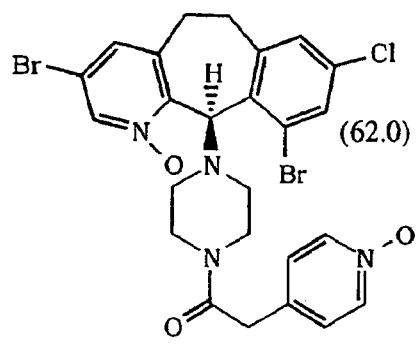


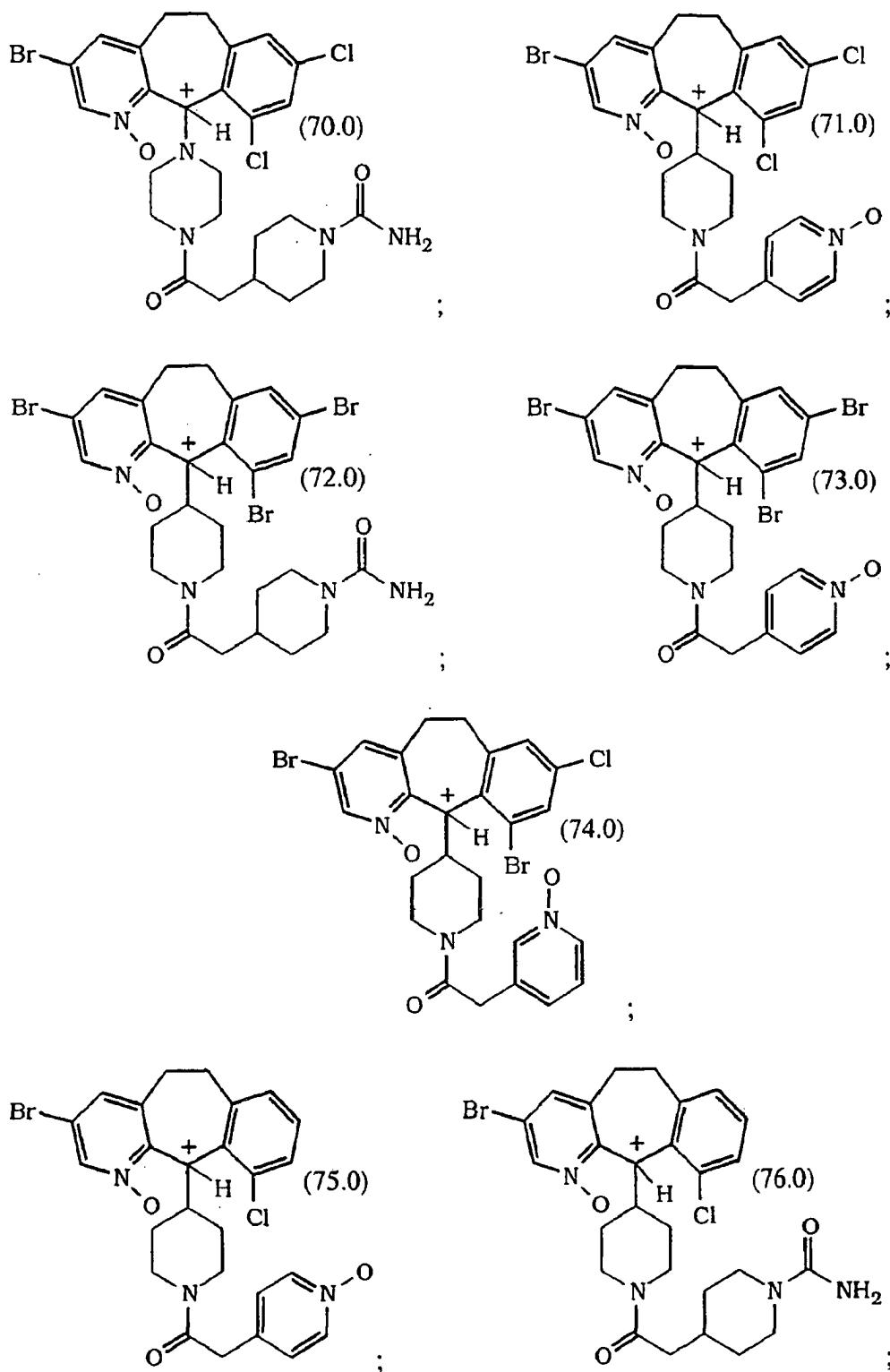


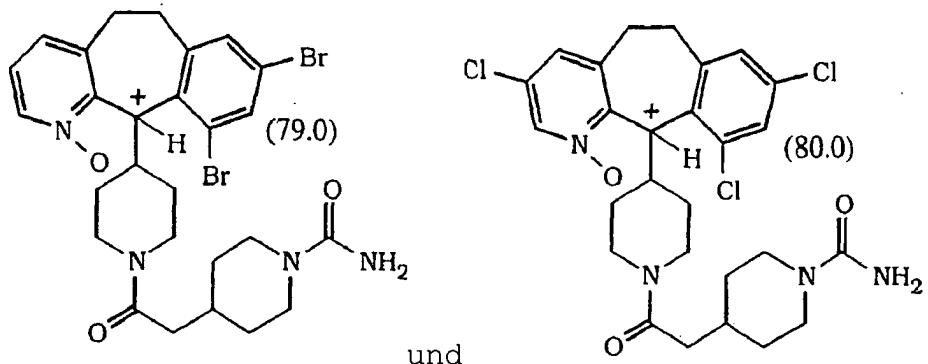
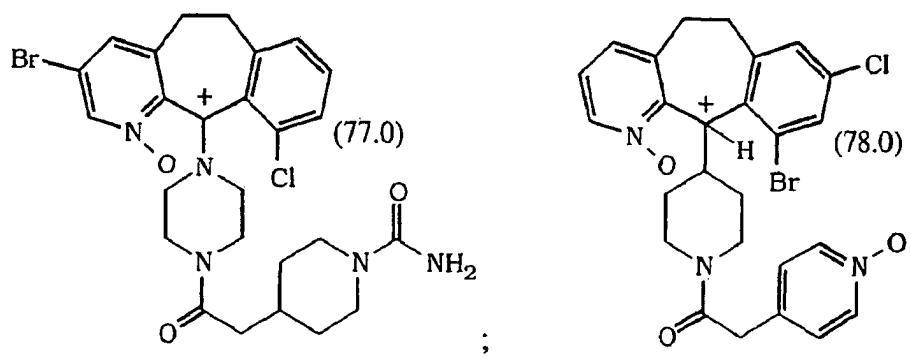






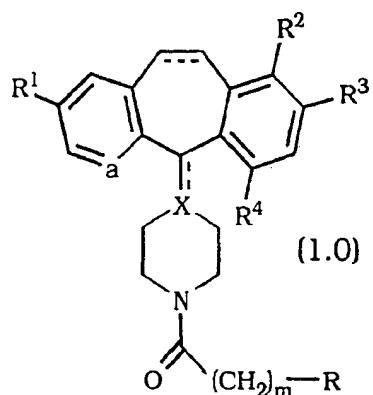






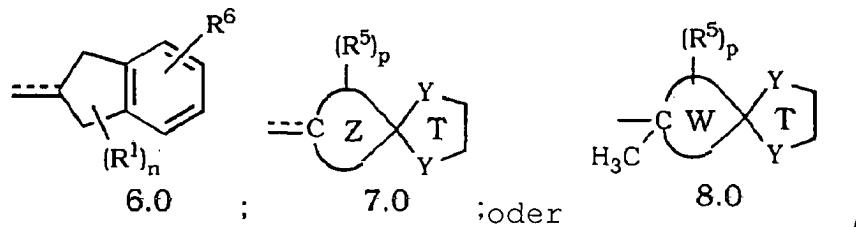
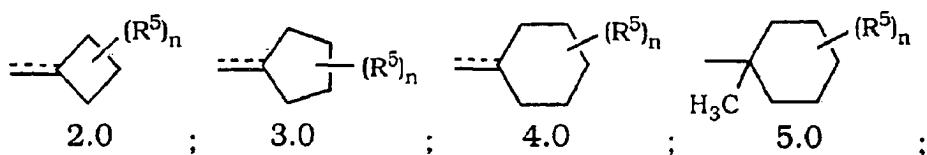
oder pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate davon.

[0114] Die US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/877739, eingereicht am 17. Juni 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



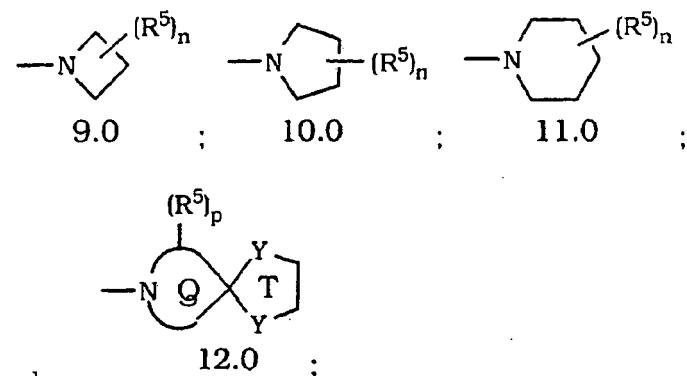
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin

- (A) a für N oder NO^- steht;
(B) R^1 und R^3 sind die gleichen oder unterschiedlichen Halogenatome;
(C) R^2 und R^4 sind ausgewählt aus H und Halogen mit der Maßgabe, dass mindestens einer von R^2 und R^4 H ist;
(D) die punktierte Linie (---) steht für eine optionale Bindung;
(E) X ist N, C, wenn die optionale Bindung vorhanden ist, oder CH, wenn die optionale Bindung fehlt;
(F) m ist 0, 1 oder 2;
(G) R steht für:
1. einen Cycloalkyrring ausgewählt aus:



oder

2. einen Heterocycloalkyrring ausgewählt aus:



oder ,

(H) p ist 0, 1 oder 2;

(I) wenn n oder p 1 ist, dann ist R⁵ ausgewählt aus:

(1) =O;

(2) =N-OH;

(3) =N-OR⁷, wobei R⁷ für eine C₁- bis C₈-Alkylgruppe steht;

(4) =N-N(H)-C(O)-R⁸, wobei R⁸ für -NH₂ oder C₁- bis C₆-Alkyl steht;

(5) =N-O-(CH₂)_r-C(O)-R¹¹, wobei r 1, 2 oder 3 ist, und R¹¹ ausgewählt ist aus: -OH, -O-Alkyl oder -NH₂;

(6) =N-O-(CH₂)_s-C(O)-R¹², wobei s 2, 3 oder 4 ist, und R¹² ist ausgewählt ist: H, Alkyl oder Trialkylsilyl (z. B. Si(CH₃)₂-C(CH₃)₃);

(7) -NR¹³R¹⁴, wobei R¹³ und R¹⁴ unabhängig ausgewählt sind aus:

(a) H;

(b) Acyl;

(c) Alkyl;

(d) Aralkyl;

(d) Cycloalkyl;

(e) Heterocycloalkyl

(f) Heteroaralkyl;

(g) -S(O)₂R¹⁵, wobei R¹⁵ C₁- bis C₈-Alkyl oder Aryl ist; oder

(h) Aralkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Heteroaryl oder Heteroaralkyl mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus: =O, Halogen, -OH oder -O-Alkyl, wobei die Substituenten an substituierbare Ringkohlenstoffatome gebunden sind;

oder (8) OR¹⁶, wobei R¹⁶ ausgewählt ist aus

(a) H;

(b) C₁-C₆-Alkyl;

(c) -C(O)R¹⁷, wobei R¹⁷ ausgewählt ist aus: Alkyl, Aryl, Heteroaryl oder Aralkyl; oder

(d) -C(O)NHR¹⁸, wobei R¹⁸ ausgewählt ist aus: H, -C(O)R¹⁹, wobei R¹⁹ ausgewählt ist aus: -C(Cl)₃, Alkyl oder -(CH₂)₂OH;

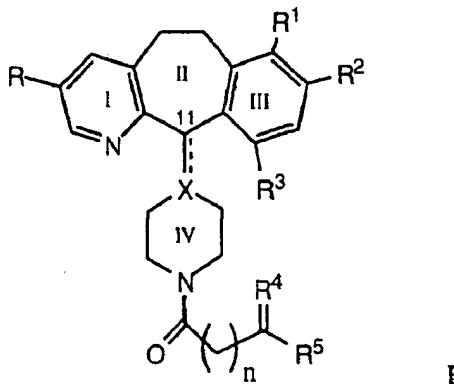
(J) wenn n oder p 2 ist, dann ist jedes R⁵ gleich oder verschieden und jedes R⁵ ist ausgewählt aus:

(1) -NR¹³R¹⁴, wobei R¹³ und R¹⁴ unabhängig ausgewählt sind aus:

(a) H;

- (b) Acyl;
- (c) Alkyl;
- (d) Aralkyl;
- (d) Cycloalkyl;
- (e) Heterocycloalkyl
- (f) Heteroaralkyl;
- (g) $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$, wobei R^{15} C₁- bis C₈-Alkyl oder Aryl ist; oder
- (h) Aralkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Heteroaryl oder Heteroaralkyl mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus: =O, Halogen, -OH oder -O-Alkyl, wobei die Substituenten an substituierbare Ringkohlenstoffatome gebunden sind; oder
- (2) OR¹⁶, wobei R¹⁶ ausgewählt ist aus
 - (a) H;
 - (b) C₁-C₆-Alkyl;
 - (c) -C(O)R¹⁷, wobei R¹⁷ ausgewählt ist aus: Alkyl, Aryl, Heteroaryl oder Aralkyl; oder
 - (d) -C(O)NHR¹⁸, wobei R¹⁸ ausgewählt ist aus: H, -C(O)R¹⁹, wobei R¹⁹ ausgewählt ist aus: -C(Cl)₃, Alkyl oder -(CH₂)₂OH; oder
- (K) mit der Maßgabe, dass R¹ nicht an ein Kohlenstoffatom neben dem Stickstoffatom in den Ringen 9.0, 10.0, 11.0 oder 12.0 gebunden ist;
- (L) Y ist ausgewählt aus O oder S mit der Maßgabe, dass jedes Y das gleiche ist;
- (M) Z steht für den Rest der Cycloalkylringe 2.0, 3.0 oder 4.0, so dass Spiroring T an eines der Kohlenstoffatome in dem Cycloalkylring gebunden ist;
- (N) W steht für den Rest des Cycloalkylrings 5.0, so dass Spiroring T an eines der Kohlenstoffatome in dem Cycloalkylring gebunden ist;
- (O) Q steht für den Rest der Heterocycloalkylringe 9.0, 10.0 oder 11.0, so dass Spiroring T an eines der Kohlenstoffatome in dem Heterocycloalkylring gebunden ist, mit der Maßgabe, dass Spiroring T nicht an ein Kohlenstoffatom neben dem Stickstoffatom gebunden ist, und
- (P) R⁶ ist ausgewählt aus Alkoxy, Alkyl oder -OH.

[0115] Die US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/877677, eingereicht am 17. Juni 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



oder ein N-Oxid davon, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin R und R² unabhängig ausgewählt sind aus Halogen; R¹ und R³ sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H und Halogen mit der Maßgabe, dass mindestens eines von R¹ und R³ H ist;

X ist N, CH oder C, wenn die Doppelbindung an der C-11-Position vorhanden ist;

R⁴ ist =O, =NOH, -N=NHR⁶, -N=NHSO₂R⁶, -N=NHCO⁶, -N=NHCONH₂, -N=NHCOCOCONH₂, (H, OH), (H, -OR⁶), (H, -OCOR⁶), (H, OSO₂R⁶) oder -E-(CH₂)_{n1}-G-, wobei n₁ 1 bis 5 ist und E und G unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus O, S und N und an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden sind, um eine cyclische Struktur zu bilden;

R⁵ ist H, niederes Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, Heterocycloalkyl-alkyl, substituiertes Aryl, substituiertes Heteroaryl, substituiertes Aralkyl, substituiertes Heteroaralkyl oder substituiertes Heterocycloalkyl-alkyl, wobei die Substituenten 1 bis 3 Gruppen sind, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, niederm Alkyl, Halogen, -NR⁷R⁸, -COOH, -CONH₂, -COR⁹ und -SOR⁹;

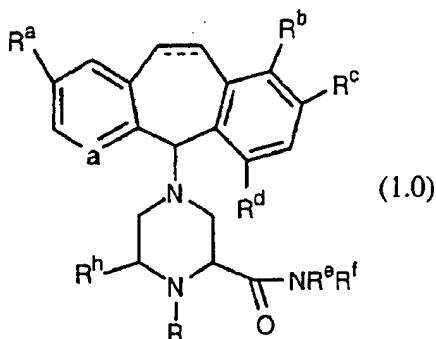
R⁶ ist niederes Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, Heterocycloalkylalkyl, substituiertes Aryl, substituiertes Heteroaryl, substituiertes Aralkyl, substituiertes Heteroaralkyl oder substituiertes Heterocycloalkylalkyl, wobei die Substitution wie oben für R⁵ definiert ist;

R⁷, R⁸ und R⁹ sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, niederm Alkyl, Aryl und Aralkyl,

und

n ist 0, 1, 2, 3, 4 oder 5.

[0116] Die US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/877741, eingereicht am 17. Juni 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin
a für N oder NO^- steht;

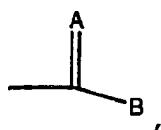
R^a , R^b , R^c und R^d sind gleich oder verschieden und ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, Alkyl und Alkoxy mit der Maßgabe, dass mindestens eines, aber nicht mehr als zwei von R^a , R^b , R^c und R^d H sind;

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

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

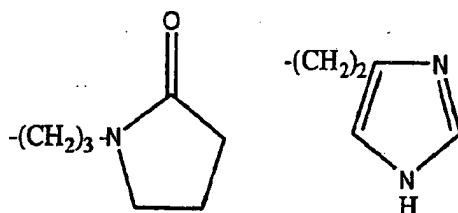
R^e und R^f sind unabhängig ausgewählt aus H, Alkyl, Alkyloxyalkyl, Alkyloxyalkyloxyalkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocycloalkyl, substituiertem Alkyl, substituiertem Alkyloxyalkyl, substituiertem Alkyloxyalkyloxyalkyl, substituiertem Aryl, substituiertem Arylalkyl, substituiertem Heteroaryl, substituiertem Heteroarylalkyl, substituiertem $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -Cycloalkyl, substituiertem Cycloalkylalkyl, substituiertem Heterocycloalkyl, wobei substituierte Gruppen einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die ausgewählt sind aus: Alkyl, Alkoxy, Aralkyl, Heteroarylalkyl, $-\text{NO}_2$, Alkyloxyalkyl, Alkyloxyalkyloxyalkyl, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, Aryl, $-\text{CN}$, Heteroaryl, Heterocycloalkyl, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, Amino, substituiertem Amino, Nitro und Halogen; oder R^e ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl und Aryl und R^f wird wiedergegeben durch $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^{15}$, wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 8 ist und R^{15} ausgewählt ist aus $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, gegebenenfalls substituiert durch Alkyl, Alkoxy, Aralkyl, Heteroarylalkyl, $-\text{NO}_2$, Alkyloxyalkyl, Alkyloxyalkyloxyalkyl, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, Aryl, $-\text{CN}$, Heterocycloalkyl, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, Amino, substituiertes Amino, Nitro und Halogen;

oder R^{15} ist

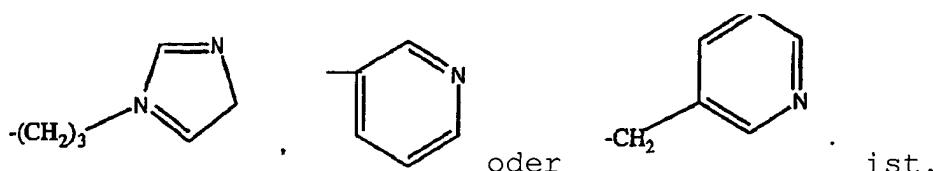


wobei B OH oder NH_2 ist, und A NH, O, NOH oder NCN ist, oder R^{15} ist $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, wobei R^{16} H oder Alkyl ist und R^{17} H, Alkyl, SO_2CH_3 oder $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ist; oder R^e und R^f bilden zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkyrring, der gegebenenfalls mit OH, NH_2 , NHR^{16} , NHR^{17} , $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{R}^{18}\text{R}^{19}$ substituiert ist, wobei R^{16} und R^{17} wie oben definiert sind, R^{18} H oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl ist, und R^{19} ausgewählt ist aus H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, substituiertem Alkyl, Arylalkyl, Acyl (z. B. Acetyl, Benzoyl, usw.), Carboxamido, Alkyloxycarbonyl (z. B. Methoxycarbonyl), Arylalkyloxycarbonyl (z. B. Benzyloxycarbonyl), Amido-derivaten, die von Aminosäuren abgeleitet sind (z. B. Glycin, Alanin, Serin, usw.), Imidat (z. B. Phenoxyimidat), Cyanid, Imidamido (z. B. $\text{C}(\text{=NH})\text{NH}_2$, $(\text{C}=\text{NSO}_2\text{NH}_2)\text{NH}_2$, usw.), Sulfonamido (z. B. SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), Sulfonyl (z. B. SO_2CH_3 , $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, usw.), Phosphinat (z. B. $\text{P}(\text{=O})(\text{CH}_3)_2$), Heterocycl und Imidamido (z. B. $(\text{C}=\text{NC}_6\text{H}_5)\text{C}_6\text{H}_5$, $(\text{C}=\text{NH})\text{C}_6\text{H}_5$, usw.), wobei n wie oben definiert ist, und R^h ist H oder $=\text{O}$ mit der wei-

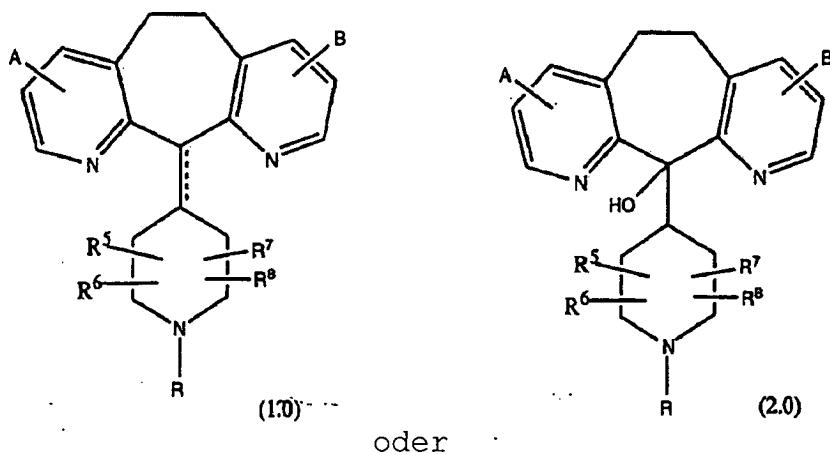
teren Maßgabe, dass, wenn $R^h H$ ist und R^b und R^d beide H sind,



R^e ist und R^f



[01117] Die US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/877743, eingereicht am 17. Juni 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin A Alkyl, Halogen oder H ist;

B ist Methyl, Halogen oder H:

B ist Methin, Halogen oder H, die punktierte Linie steht für e

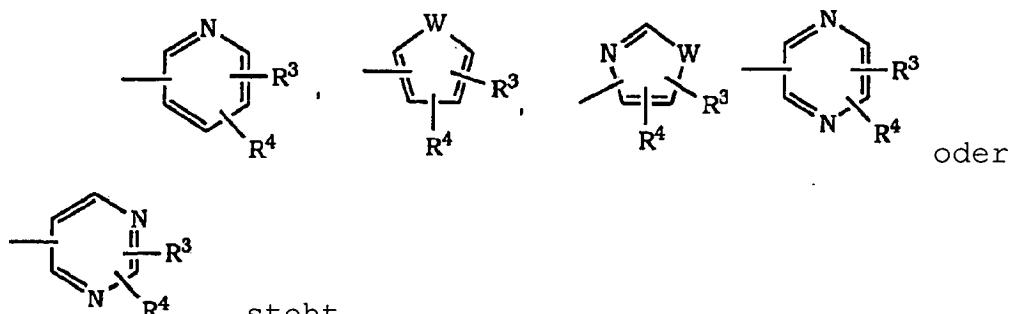
die punktierte Linie steht für eine optionale Doppelbindung, R⁵ R⁶ R⁷ und R⁸ sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe

R' , R'' , R''' und $R^{(1)}$ sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, $-CF_3$, $-COR^{(1)}$, Alkyl oder Aryl, wobei das Alkyl oder Aryl gegebenenfalls mit $-OR^{(1)}$, $-SR^{(1)}$, $-S(O)R^{(1)}$, $-NR^{(1)}COR^{(1)}$, $-N(R^{(1)})_2$, $-NO_2$, $-COR^{(1)}$, $-OCOR^{(1)}$, $-OCO_2R^{(1)}$, $-CO_2R^{(1)}$ oder $OPO_3R^{(1)}$ substituiert ist, oder einer von R^5 , R^6 , R^7 und R^8 kann in Kombination mit $R^{(1)}$ wie nachfolgend definiert genommen werden, um $-(CH_2)r-$ wiederzugeben, wobei r 1 bis 4 ist und mit niederm Alkyl, niederm Alkoxy, $-CF_3$ oder Aryl substituiert sein kann, oder R^5 ist mit R^6 kombiniert, um $=O$ oder $=S$ wiederzugeben, und/oder R^7 ist mit R^8 kombiniert, um $=O$ oder $=S$ wiederzugeben;

R^{10} steht für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl (z. B. Benzyl);

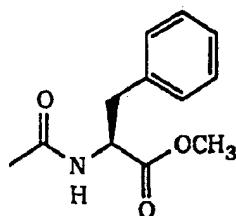
R¹¹ steht für Alkyl oder Aryl;

R^{40} steht für H, Aryl, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkinyl oder -D, wobei -D für



wobei R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, $-CF_3$, $-OR^{10}$ (z. B.

-OCH₃), -COR¹⁰, -SR¹⁰ (z. B. -SCH₃ und -SCH₂C₆H₅), -S(O)tR¹¹, (wobei t 0, 1 oder 2 ist, z. B. -SOCH₃ und -SO₂CH₃), -SCN, -N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -OC(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CN, -NHC(O)R¹⁰, -NHSO₂R¹⁰, -CONHR¹⁰, -CONHCH₂CH₂OH, -NR¹⁰COOR¹¹,



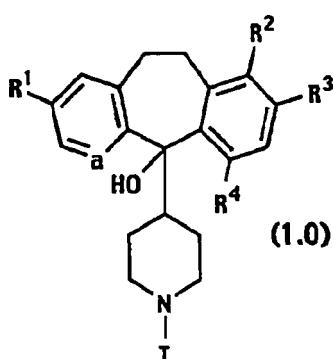
-SR¹¹C(O)OR¹¹ (z. B. -SCH₂CO₂CH₃), -SR¹¹N(R⁷⁵)₂, wobei jedes R⁷⁵ unabhängig ausgewählt ist aus H und -C(O)OR¹¹ (z. B. -S(CH₂)₂NHC(O)O-t-Butyl und -S(CH₂)₂NH₂), Benzotriazol-1-ylmethoxy, Tetrazol-5-ylthio oder substituiertem Tetrazol-5-ylthio (z. B. alkylsubstituiertem Tetrazol-5-ylthio, wie 1-Methyltetrazol-5-ylthio), Alkinyl, Alkenyl oder Alkyl, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppe gegebenenfalls durch Halogenen, -OR¹⁰ oder -CO₂R¹⁰ substituiert ist;

und W ist O, S oder NR¹⁰, wobei R¹⁰ wie oben definiert ist; die R⁴⁰ Cycloalkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen sind gegebenenfalls mit 1 bis 3 Gruppen ausgewählt aus Halogen, -CON(R¹⁰)₂, Aryl, -CO₂R¹⁰, -OR¹², -SR¹², -N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)CO₂R¹¹, COR¹², -NO₂ oder D substituiert, wobei -D, R¹⁰ und R¹¹ wie oben definiert sind und R¹² für R¹⁰, -(CH₂)_mOR¹⁰ oder -(CH₂)_qCO₂R¹⁰ steht, wobei R¹⁰ wie zuvor definiert ist, m ist 1 bis 4 und q ist 0 bis 4, die Alkenyl- und Alkinyl-R⁴⁰-Gruppen enthalten kein -OH, -SH oder -N(R¹⁰)₂ an einem Kohlenstoff, der eine Doppelbeziehungsweise Dreifachbindung enthält; oder

R⁴⁰ steht für Phenyl substituiert mit einer Gruppe ausgewählt aus -SO₂NH₂, -NHSO₂CH₃, -SO₂NHCH₃, -SO₂CH₃, -SOCH₃, -SCH₃ und -NHSO₂CF₃, wobei sich die Gruppe vorzugsweise in der para-(p)-Position des Phenylrings befindet, und

R ist -C(O)R¹, -C(O)-PR¹, -C(O)NR¹R² oder -S(O)₂NR¹R², wobei R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocycloalkyl, substituiertem Alkyl, substituiertem Aryl, substituiertem Arylalkyl, substituiertem Heteroaryl, substituiertem Heteroarylalkyl, substituiertem (C₃-C₆)-Cycloalkyl, substituiertem Cycloalkylalkyl, substituiertem Heterocycloalkyl, wobei die substituierten Gruppen einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die ausgewählt sind aus: C₁-C₆-Alkyl, Alkoxy, Aralkyl, Heteroarylalkyl, -NO₂, Alkyloxyalkyl, Alkyloxyalkyloxyalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Aryl, -CN, Heteroaryl, Heterocycloalkyl, =O, -OH, Amino, substituiertem Amino, Nitro und Halogen mit der Maßgabe, dass R¹ für -C(O)-OR¹ oder für -S(O)₂R¹ nicht H ist.

[0118] Die US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/877457, eingereicht am 17. Juni 1997, offenbart Verbindungen- mit der Formel:

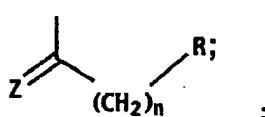


oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin a für N oder NO- steht;

R¹ und R³ sind gleich oder unterschiedlich und stehen jeweils für Halogenatome;

R² und R⁴ sind gleich oder unterschiedlich und jeweils ausgewählt aus H und Halogen mit der Maßgabe, dass mindestens eines von R² und R⁴ H ist;

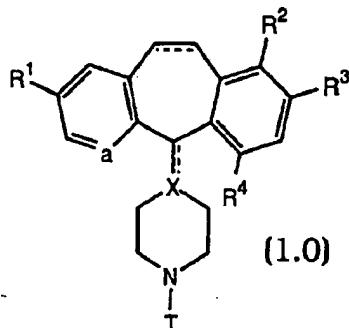
T ist ein Substituent ausgewählt aus SO₂R oder



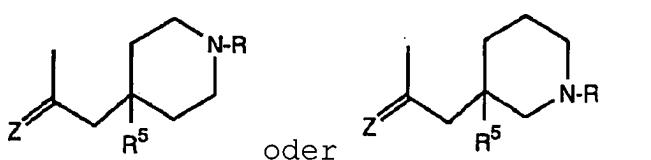
Z ist O oder S;

n ist Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 6;
 R ist Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl oder $N(R^5)_2$;
 R^5 ist H, Alkyl, Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl.

[0119] Die US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/877673, eingereicht am 17. Juni 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:

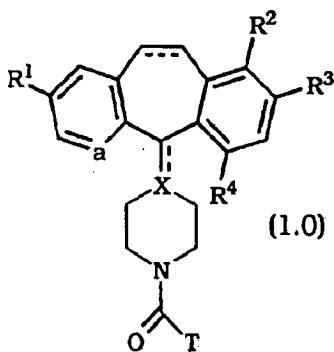


oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin
 a für N oder NO^- steht;
 R^1 und R^3 sind gleich oder unterschiedlich und stehen jeweils für Halogen;
 R^2 und R^4 sind jeweils unabhängig ausgewählt aus H und Halogen mit der Maßgabe, dass mindestens einer von R^2 und R^4 H ist;
 jede punktierte Linie (---) steht für eine optionale Bindung;
 X ist N, C, wenn die optionale Bindung an X vorhanden ist, oder CH, wenn die optionale Bindung an X fehlt;
 T ist ein Substituent, der ausgewählt ist aus:



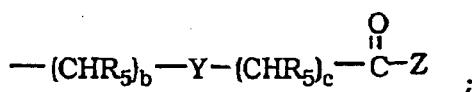
Z steht für O oder S;
 R für $-C(O)N(R^{10})_2$, $-CH_2C(O)N(R^{10})_2$, $-\text{SO}_2R^{10}$, $-\text{SO}_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)-O-R^{11}$, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl oder Heteroaryl;
 R^5 steht für Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Cycloalkyl, OR^{12} , $NR^{12}H$, SR^{12} , SOR^{12} (wobei R^{12} nicht H ist) oder SO_2R^{12} (wobei R^{12} nicht H ist), und
 jedes R^{10} steht für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl (z. B. Benzyl);
 R^{11} ist Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl;
 R^{12} ist ausgewählt aus H, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl oder Heterocycloalkyl.

[0120] Die US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/876507, eingereicht am 17. Juni 1997, offenbart Verbindungen mit der Formel:

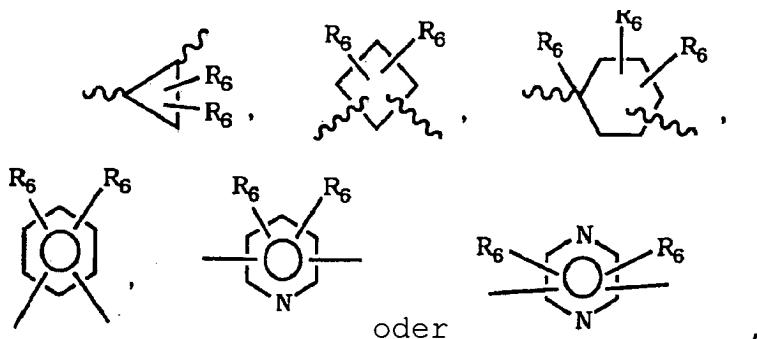


oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin
 a für N oder NO^- steht;
 R^1 und R^3 sind die gleichen oder unterschiedlichen Halogenatome;
 R^2 und R^4 sind ausgewählt aus H und Halogen mit der Maßgabe, dass mindestens eines von R^2 und R^4 H ist;
 die punktierte Linie (---) steht für eine optionale Bindung;

X ist N, C, wenn die optionale Bindung vorhanden ist, oder CH, wenn die optionale Bindung fehlt; T steht für



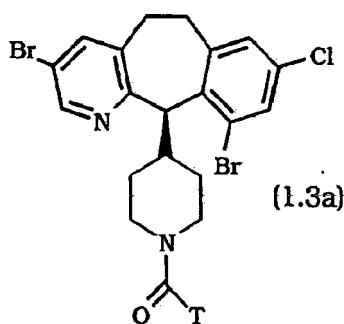
wobei R_5 für H, (C_1 - C_6)-Alkyl oder eine Bindung steht; b und c sind unabhängig 0 bis 3 und Y steht für



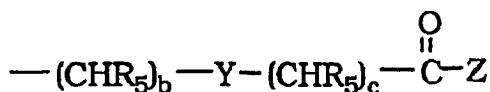
R_6 steht für (C_1 - C_6)-Alkyl oder H;
Z steht für OR_7 , R_7 oder NR_8R_9 ;

R_7 steht für H, (C_1 - C_6)-Alkyl oder (C_1 - C_6)-Alkyl, das mit OR_5 , COR_5 , Phenyl oder Heteroaryl substituiert ist, und R_8 und R_9 stehen unabhängig für H, OH, (C_1 - C_6)-Alkyl oder (C_1 - C_6)-Alkyl, das mit OR_5 , COR_5 , Phenyl, Heteroaryl substituiert sind, oder R_8 und R_9 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom in NR_8R_9 ein unsubstituiertes oder substituiertes fünf- oder sechsgliedriges heterocyclisches Ringsystem, das Kohlenstoff und ein bis vier Heteroatome ausgewählt aus N, O und S, SO und SO_2 enthält, wobei die heterocyclischen Substituenten (C_1 - C_8)-Alkanoyl, (C_1 - C_6)-Alkyl oder (C_1 - C_6)-Penthalogenalkyl sind.

[0121] Die US-Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen Nr. 08/876507 offenbart auch Verbindungen mit der Formel:

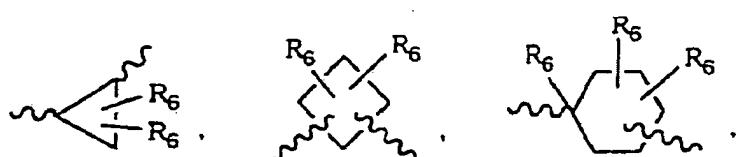


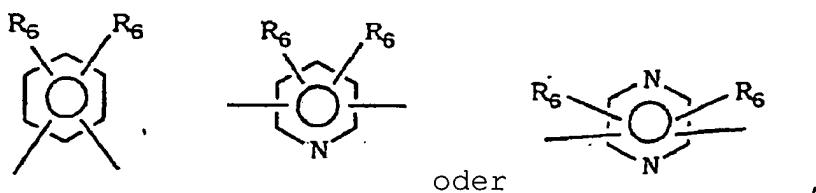
wobei T für



steht,

wobei R_5 für H, (C_1 - C_6)-Alkyl oder eine Bindung steht; b und c sind unabhängig 0 bis 3 und Y steht für





R₆ steht für (C₁-C₆)-Alkyl oder H;

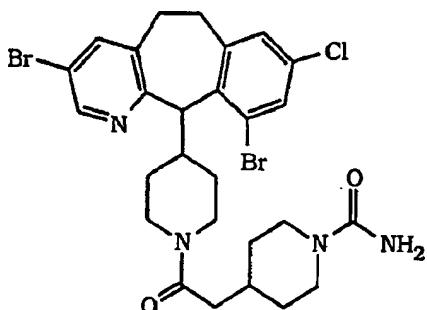
Z steht für OR₇, R₇ oder NR₈R₉; R₇ steht für H, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkyl, das mit OR₅, COR₅, Phenyl oder Heteroaryl substituiert ist; und

R₈ und R₉ stehen unabhängig für H, OH, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkyl, das mit OR₅, COR₅, Phenyl, Heteroaryl substituiert sind, oder R₈ und R₉ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom in NR₈R₉ ein unsubstituiertes oder substituiertes fünf- oder sechsgliedriges heterocyclisches Ringsystem, das Kohlenstoff und ein bis vier Heteroatome ausgewählt aus N, O und S, SO und SO₂ enthält, wobei die heterocyclischen Substituenten (C₁-C₈)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Perhalogenalkyl sind.

[0122] Die FPT-Inhibierung und Antitumoraktivität der in dieser Erfindung als FPT-Inhibitor verwendeten Verbindung kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren bestimmt werden, siehe beispielsweise die in vitro-Enzymassays, Assays auf Zellbasis, Zellmattenassays und in vivo-Antitumorstudien in WO-A-95/10516, veröffentlicht am 20. April 1995, und den Weichagarassay in WO-A-97/23478, veröffentlicht am 3. Juli 1997.

Beispiele

[0123] Die folgenden Beispiele A bis G untersuchen den in vitro-Effekt des Kombinierens von Paclitaxel mit der folgenden FPT-Inhibitorverbindung (in den folgenden Tabellen als "Verbindung X" bezeichnet):



(+)-Enantiomer

[0124] [Fig. 1](#) bis [Fig. 15](#) zeigen, wie bereits gesagt, drei Beispiele, in denen eindeutig Synergie beobachtet wurde. Diese drei Beispiele sind Beispiele A bis C, wie nachfolgend erörtert. Ähnliche Ergebnisse wurden in den DLD-1 Colon-, HTB177 Lungen-, PA-1-Eierstock-, LNCaP-Prostata-, AsPC-1-Pankreas- und PANC-1-Pankreasmodellen (in der folgenden Tabelle zusammengefasst, Daten nicht gezeigt) beobachtet. Eindeutiger Antagonismus wurde in einer Zelllinie MDA-MB-231 ([Fig. 16](#)-[Fig. 20](#), Beispiel D) beobachtet. Gemischte Ergebnisse zeigten sich in MDA-MB-468 ([Fig. 21](#)-[Fig. 35](#), Beispiele E bis G).

Zelllinie	Tumortyp	p 53 Protein	Ras Mutation	Isobolenanalyse
DLD-1	Human Colorektal	Mutant	K-ras	Synergie (p = 0,0592)
NCI-H460	Human Lunge	Wildtyp	K-ras	Synergie (p = 0,0309)
MDA-MB-468	Human Brust	Mutant	Wildtyp	Antagonismus (p = 0,0001)
MDA-MB-468	Human Brust	Mutant	Wildtyp	Synergie (p = 0,0237)
MDA-MB-468	Human Brust	Mutant	Wildtyp	Synergie (p = 0,0094)
MDA-MB-231	Human Brust	Mutant	Mutant	Antagonismus (p = 0,0093)
MidT#2-1	Maus Mamma	?	?	Synergie (p = 0,011)
PA-1	Human Eierstock	Wildtyp	Kras	Synergie (p = 0,0122)
DU-145	Human Prostata	Mutant	Wildtyp	Synergie (p = 0,0238)
LNCaP	Human Prostata	Wildtyp	Wildtyp	Synergie (p = 0,0021)
AsPC-1	Human Pankreas	Null	K-ras	Synergie (p = 0,0328)
MiaPaCa2	Human Pankreas	Mutant	K-ras	Synergie (p = 0,0002)
PANC-1	Human Pankreas	Mutant	K-ras	Synergie (p = 0,0011)

[0125] Um für die folgenden Beispiele Zusammensetzungen von Verbindung X herzustellen, wurde die Verbindung in 100 % DMSO gelöst. Die am Ende vorhandene DMSO-Konzentration in Zellen betrug $\leq 0,02\%$ DMSO in Zellkulturmedium. Im Fall von Paclitaxel wurde Paclitaxel aus der Vorratsflasche in 100 % Ethanol gelöst. Die am Ende vorhandene Ethanolkonzentration betrug 0,001 % im Zellkulturmedium.

Beispiel A: Synergiewirkung von Verbindung X auf Paclitaxel zur Inhibierung der Proliferation von MiaPaCa2-Pankreastumorzellen

[0126] Verfahren: MiaPaCa2-Pankreastumorzellen wurden in Kulturmulden aliquotiert und 3 Stunden anhaften gelassen. Die Zellen wurden 4 Stunden mit Paclitaxel inkubiert, gewaschen, dann wurde Verbindung X zugegeben und die Inkubation 7 Tage fortgesetzt. Die Zellproliferation wurde mit dem MTT-Assay von Mosmann quantifiziert (siehe T. Mosmann, J. Immunol. Meth., 65: 55-63). Die Daten wurden mit der Thin Plate Spline-Methodik von O'Connell und Wolfinger (1997) analysiert (Siehe M. A. O'-Connell, und R. D. Wolfinger, J. Computational and Graphical Statistics 6: 224-241, 1997)

[0127] Ergebnisse: Verbindung X und Paclitaxel hatten synergistische Wirksamkeit (p = 0,0002). [Fig. 1](#) zeigt die Isobolenanalyse für die Wechselwirkung dieser Arzneimittel, während [Fig. 2](#) das dreidimensionale Modell der Zellproliferation zeigt, von dem [Fig. 1](#) abgeleitet wurde. [Fig. 3](#), [Fig. 4](#) und [Fig. 5](#) zeigen die Dosis-Wirkungs-Kurven vor der statistischen Analyse.

Beispiel B: Synergiewirkung von Verbindung X auf Paclitaxel zur Inhibierung der Proliferation von P53^{mut} DU-145-Prostatazellen.

[0128] Verfahren: P53^{mut}-Prostatazellen wurden in Kulturmulden aliquotiert und 3 Stunden anhaften gelassen. Die Zellen wurden 4 Stunden mit Paclitaxel inkubiert, gewaschen, dann wurde Verbindung X zugegeben und die Inkubation 7 Tage fortgesetzt. Die Zellproliferation wurde mit dem MTT-Assay von Mosmann quantifiziert. Die Daten wurden mit der Thin Plate Spline-Methodik von O'Connell und Wolfinger (1997) analysiert.

[0129] Ergebnisse: Verbindung X und Paclitaxel hatten synergistische Wirksamkeit (p = 0,0238). [Fig. 6](#) zeigt die Isobolenanalyse für die Wechselwirkung dieser Arzneimittel, während [Fig. 7](#) das dreidimensionale Modell der Zellproliferation zeigt, von dem [Fig. 6](#) abgeleitet wurde. [Fig. 8](#), [Fig. 9](#) und [Fig. 10](#) zeigen die Dosis-Wirkungs-Kurven vor der statistischen Analyse.

Beispiel C: Synergiewirkung von Verbindung X auf Paclitaxel zur Inhibierung der Proliferation von MidT#2-1 transgenen Mausmammatumorzellen

[0130] Verfahren: MidT#2-1 Maustumorzellen wurden in Kulturmulden aliquotiert und 3 Stunden anhaften gelassen. Die Zellen wurden 4 Stunden mit Paclitaxel inkubiert, gewaschen, dann wurde Verbindung X zugegeben und die Inkubation 7 Tage fortgesetzt. Die Zellproliferation wurde mit dem MTT-Assay von Mosmann quantifiziert. Die Daten wurden mit der Thin Plate Spline-Methodik von O'Connell und Wolfinger (1997) analysiert.

[0131] Ergebnisse: Verbindung X und Paclitaxel hatten synergistische Wirksamkeit ($p = 0,0110$). [Fig. 11](#) zeigt die Isobolenanalyse für die Wechselwirkung dieser Arzneimittel, während [Fig. 12](#) das dreidimensionale Modell der Zellproliferation zeigt, von dem [Fig. 11](#) abgeleitet wurde. [Fig. 13](#), [Fig. 14](#) und [Fig. 15](#) zeigen die Dosis-Wirkungs-Kurven vor der statistischen Analyse.

Beispiel D: Verbindung X und Paclitaxel haben eine antagonistische Wechselwirkung in $P53^{mut}$ MDA-MB-231 Brustkrebszellen

[0132] Verfahren: $P53^{mut}$ -MDA-MB-231 Tumorzellen wurden in Kulturmulden aliquotiert und 3 Stunden anhafteten gelassen. Die Zellen wurden 4 Stunden mit Paclitaxel inkubiert, gewaschen, dann wurde Verbindung X zugegeben und die Inkubation 7 Tage fortgesetzt. Die Zellproliferation wurde mit dem MTT-Assay von Mosmann quantifiziert. Die Daten wurden mit der Thin Plate Spline-Methodik von O'Connell und Wolfinger (1997) analysiert.

[0133] Ergebnisse: Verbindung X und Paclitaxel hatten antagonistische Wechselwirkung ($p = 0,0093$). [Fig. 16](#) zeigt die Isobolenanalyse für die Wechselwirkung dieser Arzneimittel, während [Fig. 17](#) das dreidimensionale Modell der Zellproliferation zeigt, von dem [Fig. 16](#) abgeleitet wurde. [Fig. 18](#), [Fig. 19](#) und [Fig. 20](#) zeigen die Dosis-Wirkungs-Kurven vor der statistischen Analyse.

Beispiele E, F und G: Studien von Verbindung X und Paclitaxel in $P53^{mut}$ MDA-MB-468 Brustkrebszellen

[0134] In den folgenden drei Beispielen (E bis G) wurden die Wirkungen von Verbindung X und Paclitaxel an $P53^{mut}$ MDA-MB-468-Brustkrebszellen untersucht. In zweien der Beispiele (Beispiele F und G) hatten Verbindung X und Paclitaxel synergistische Wechselwirkung, in Beispiel E erwies sich die Wechselwirkung jedoch als antagonistisch. Die Zellen in den Beispielen F und G schienen eine bessere Proliferationsgeschwindigkeit zu haben als die Zellen in Beispiel E, was das Ergebnis beeinflusst haben könnte, obwohl die Isobolenkurven in allen drei dieser Untersuchungen mit $P53^{mut}$ MDA-MB-468 atypisch waren.

[0135] Auf der Kombination einer speziellen peptidomimetischen FTI-Verbindung mit mehreren verschiedenen Chemotherapeutika (z. B. Taxol (Paclitaxel), Doxorubicin, Cisplatin und Vinblastin) bei Brustkrebszelllinien MDA-MB-468 und MCF-7 basierende Daten werden in M. M. Moasser et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 1369-1374, 1998 vorgestellt. Über Ergebnisse zusätzlicher Experimente, bei denen die FTI-Verbindung mit Taxol kombiniert wird, wurde in der Veröffentlichung von Moasser (Daten nicht gezeigt) für T47D-, MDA-MB-231- und MCF-7-Brustkrebszellen und für DU-145-Prostatakrebszellen berichtet. In der Veröffentlichung (Daten nicht gezeigt) wurde über weitere Ergebnisse in Brustkrebszellen für Fluoruracil berichtet.

Beispiel E: Verbindung X und Paclitaxel haben eine antagonistische Wechselwirkung in $P53^{mut}$ MDA-MB-468 Brustkrebszellen (Studien Nr. 1)

[0136] Verfahren: $P53^{mut}$ -MDA-MB-468 Tumorzellen wurden in Kulturmulden aliquotiert und 3 Stunden anhafteten gelassen. Die Zellen wurden 4 Stunden mit Paclitaxel inkubiert, gewaschen, dann wurde Verbindung X zugegeben und die Inkubation 7 Tage fortgesetzt. Die Zellproliferation wurde mit dem MTT-Assay von Mosmann quantifiziert. Die Daten wurden mit der Thin Plate Spline-Methodik von O'Connell und Wolfinger (1997) analysiert.

[0137] Ergebnisse: Verbindung X und Paclitaxel hatten antagonistische Wechselwirkung ($p = 0,0001$). [Fig. 21](#) zeigt die Isobolenanalyse für die Wechselwirkung dieser Arzneimittel, während [Fig. 22](#) das dreidimensionale Modell der Zellproliferation zeigt, von dem [Fig. 21](#) abgeleitet wurde. [Fig. 23](#), [Fig. 24](#) und [Fig. 25](#) zeigen die Dosis-Wirkungs-Kurven vor der statistischen Analyse.

Beispiel F: Verbindung X und Paclitaxel haben eine synergistische Wechselwirkung in $P53^{mut}$ MDA-MB-468 Brustkrebszellen (Studie Nr. 2)

[0138] Verfahren: $P53^{mut}$ -MDA-MB-468 Tumorzellen wurden in Kulturmulden aliquotiert und 3 Stunden anhafteten gelassen. Die Zellen wurden 4 Stunden mit Paclitaxel inkubiert, gewaschen, dann wurde Verbindung X zugegeben und die Inkubation 7 Tage fortgesetzt. Die Zellproliferation wurde mit dem MTT-Assay von Mosmann quantifiziert. Die Daten wurden mit der Thin Plate Spline-Methodik von O'Connell und Wolfinger (1997) analysiert.

[0139] Ergebnisse: Verbindung X und Paclitaxel hatten synergistische Wechselwirkung ($p = 0,0237$). [Fig. 26](#)

zeigt die Isobolenanalyse für die Wechselwirkung dieser Arzneimittel, während [Fig. 27](#) das dreidimensionale Modell der Zellproliferation zeigt, von dem [Fig. 26](#) abgeleitet wurde. [Fig. 28](#), [Fig. 29](#) und [Fig. 30](#) zeigen die Dosis-Wirkungs-Kurven vor der statistischen Analyse. Die Zellen in dieser Studie hatten eine bessere Proliferationsgeschwindigkeit als die Zellen in der vorhergehenden Studie (Beispiel E), was das Ergebnis beeinflusst haben könnte, obwohl die Isobolenkurven in beiden Studien atypisch sind.

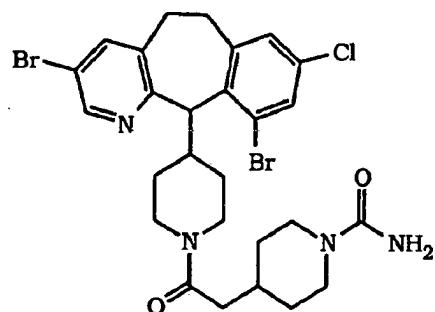
Beispiel G: Verbindung X und Paclitaxel haben eine synergistische Wechselwirkung in P53^{mut} MDA-MB-468 Brustkrebszellen (Studie Nr. 3)

[0140] Verfahren: P53^{mut}-MDA-MB-468 Tumorzellen wurden in Kulturmulden aliquotiert und 3 Stunden anhaftend gelassen. Die Zellen wurden 4 Stunden mit Paclitaxel inkubiert, gewaschen, dann wurde Verbindung X zugegeben und die Inkubation 7 Tage fortgesetzt. Die Zellproliferation wurde mit dem MTT-Assay von Mosmann quantifiziert. Die Daten wurden mit der Thin Plate Spline-Methodik von O'Connell und Wolfinger (1997) analysiert.

[0141] Ergebnisse: Verbindung X und Paclitaxel hatten eine synergistische Wechselwirkung ($p = 0,0094$). [Fig. 31](#) zeigt die Isobolenanalyse für die Wechselwirkung dieser Arzneimittel, während [Fig. 32](#) das dreidimensionale Modell der Zellproliferation zeigt, von dem [Fig. 31](#) abgeleitet wurde. [Fig. 33](#), [Fig. 34](#) und [Fig. 35](#) zeigen die Dosis-Wirkungskurven vor der statistischen Analyse. Die Zellen in Beispiel G schienen, wie in Beispiel F, eine bessere Proliferationsgeschwindigkeit zu haben als die Zellen in Beispiel E, was das Ergebnis beeinflusst haben könnte, obwohl die Isobolenkurven in allen drei dieser Untersuchungen mit P53^{mut} MDA-MB-468-Brustkrebszellen atypisch waren.

Beispiel H: In vivo-Kombinationstherapie 2 Mal/Tag

[0142] Besteimmt wurde die Wirkung der in vivo-Kombinationstherapie einer FPT-Inhibitorverbindung (in den folgenden Tabellen als "Verbindung X" bezeichnet)



(+)-Enantiomer

mit Paclitaxel auf HTB 177 Xenograft (Xenotransplantate) (NCI-H460, ein humanes großzelliges Lungencarcinom) unter Verwendung einer zwei Mal täglich erfolgenden Einnahme.

[0143] Es wurden thymuslose weibliche nu/nu-Mäuse verwendet, die 5-6 Wochen alt waren. Am Tag 0 wurden HTB 177 Zellen, 3×10^6 , s. c. in die Flanke von 120 Mäusen injiziert. Nachfolgend wird ein Überblick über die Gruppen gegeben:

Gruppe	1	Keine Behandlung		10 Mäuse
Gruppe	2	Vehikelkontrolle I	p.o.	10 Mäuse
Gruppe	3	Verbindung X, 80 mpk/Verabr.	p.o.	10 Mäuse
Gruppe	4	Verbindung X, 20 mpk/Verabr.	p.o.	10 Mäuse
Gruppe	5	Paclitaxel 20 mpk/Verabr.	i.p.	10 Mäuse
Gruppe	6	Paclitaxel 5 mpk/Verabr.	i.p.	10 Mäuse
Gruppe	7	Verbindung X, 80 mpk/Verabr. & Paclitaxel 20 mpk	10 Mäuse	
Gruppe	8	Verbindung X, 80 mpk/Verabr. & Paclitaxel 5 mpk	10 Mäuse	
Gruppe	9	Verbindung X, 20 mpk/Verabr. & Paclitaxel 20 mpk	10 Mäuse	
Gruppe	10	Verbindung X, 20 mpk/Verabr. & Paclitaxel 5 mpk	10 Mäuse	
Gruppe	11	Vehikelkontrolle II	p.o. & i.p.	10 Mäuse

[0144] Formulierung: Bei den Gruppen 3, 4, 7, 8, 9 und 10 wurde Verbindung X in 20 % Hydroxylpropylbeta-cyclodextrin (Vehikel I) gelöst. Das Dosisvolumen war 0,2 ml Verbindung X. Paclitaxel wurde in verdünnter Ethanol/Cremophor EL-Lösung (Vehikel II) gelöst, und das i.p. Dosisvolumen für Paclitaxel betrug 0,1 ml.

[0145] Die 80 mpk Dosierlösung von Verbindung X wurde hergestellt, indem 17 ml 20 % HPDCD in ein 50 ml Röhrchen gegeben wurden, das 136 mg Verbindung X enthielt, um die Verbindung zu lösen. Die Mischung wurde schallbehandelt, bis vollständige Lösung erfolgte.

[0146] Die 20 mpk Dosierlösung wurde hergestellt, indem 2 ml der 80 mpk Lösung in ein 15 ml Röhrchen gegeben wurden, 6 ml 20 % HPBCD zugegeben wurden und die Lösung vortexiert wurde, um sie zu mischen.

[0147] Protokoll: Tumorzellen wurde am Morgen von Tag 0 in 120 Mäuse inokuliert, und die Mäuse wurden gewogen, randomisiert und danach am Ohr markiert. Die Arzneimittelbehandlung begann am Tag 4 um 7:30. Die Tiere in den Gruppen 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 und 11 erhielten p.o. 2 Mal/Tag Verabreichung mit Verbindung X oder Vehikel I Lösung (HPBCD) um 7:30, um 19:30, 7 Mal pro Woche. Gruppen 5, 6, 7, 8, 9, 10 und 11 erhielten am Tag 4 bis Tag 7 Verabreichung von Paclitaxel oder Vehikel II Lösung i.p. Das Tumorwachstum wurde durch Messen des Tumorvolumens am Tag 7 und Tag 14 quantifiziert.

[0148] Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

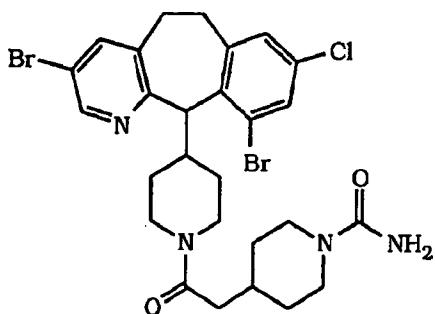
Tabelle 1

Gruppe	Behandlungstage	Mittleres Tumorvolumen	Mittelwert Tumorvolumen	Standardabweichung	durchschnittliche Inhibierung
1. keine Behandlung	7	114,58	124,36	37,32	
	14	632,81	718,82	338,44	
2. Vehikel	7	130,29	156,17	62,78	
	14	738,8	760,87	379,45	
3. Verbindung X (80 mpk)	7	32,83	34,84	13,44	95 %
	14	28,08	34,68	27,95	
4. Verbindung X (20 mpk)	7	95,61	90,55	28,56	52 %
	14	357,72	364,59	114,83	
5. Paclitaxel (20 mpk)	7	37,75	48,52	20,34	88 %
	14	75,19	91,61	57,08	
6. Paclitaxel (5 mpk)	7	78,93	91,59	35,14	61 %
	14	178,73	298,20	280,59	
7. Verbindung X (80 mpk) & Paclitaxel (20 mpk)	7	23,88	23,63	6,58	100 %
	14	0	0	0	
8. Verbindung X (80 mpk) & Paclitaxel (5 mpk)	7	32,76	33,19	27	95 %
	14	23,60	30,75	72,78	
9. Verbindung X (20 mpk) & Paclitaxel (20 mpk)	7	30,03	32,49	11	91 %
	14	48,32	65,18	36,18	
10. Verbindung X (5 mpk) & Paclitaxel (20 mpk)	7	38,49	40,37	9,66	86 %
	14	97,65	103,25	46,19	
11. Ethanol/Crema-phor	7	194,77	190,48	61,81	
	14	1147,61	1080,01	632,87	

[0149] In Bezug auf die obige Tabelle 1 fällt besonders auf, dass, obwohl Verbindung X allein in 20 mpk nur 52 % durchschnittliche Inhibierung zeigte (Experiment 4) und Paclitaxel allein in 5 mpk nur 61 % durchschnittliche Inhibierung (Experiment 6) zeigte, die Kombination von Verbindung X in 20 mpk plus Paclitaxel in 5 mpk zu 86 % durchschnittlicher Inhibierung führte (siehe Experiment 10).

Beispiel J: In vivo-Kombinationstherapie 4 Mal/Tag

[0150] Bestimmt wurde die Wirkung der in vivo-Kombinationstherapie einer FPT-Inhibitorverbindung (in der folgenden Tabelle 2 als "Verbindung X" bezeichnet)



(+) -Enantiomer

mit Chemotherapeutika auf HTB 177 (NCI-H460, ein humanes großzelliges Lungencarcinom) unter Verwendung einer vier Mal täglich erfolgenden Einnahme.

[0151] Es wurden thymuslose weibliche nu/nu-Mäuse verwendet, die 5-6 Wochen alt waren. Am Tag 0 wurden HTB 177 Zellen, 3×10^6 , s. c. in die Flanke von 170 Mäusen injiziert. Danach wurden die Mäuse gewogen und statistisch in 17 Gruppen von 10 Mäusen pro Gruppe eingeteilt. Die Arzneimittelbehandlung begann am Tag 1 um 06:00. Die Mäuse in den Gruppen 2, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 und 17 erhielten Verabreicherungen p. o. 4 Mal/Tag um etwa 6 Uhr morgens, 12 Uhr mittags, 6 Uhr abends und 12 Uhr Mitternacht 7 Mal pro Woche 4 Wochen lang. Die Mäuse in den Gruppen 6-17 erhielten Verabreicherungen i.p. ein Mal mit dem angegebenen zytotoxischen Mittel (siehe Tabelle 1) am Tag 13. Die Primärtumoren wurden zwei Mal pro Woche gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2

Gruppe	Behandlung	% durchschnittliche Inhibierung
1	Keine Behandlung – Kontrolle	—
2	Vehikel, 20 % HPBCD, 4 Mal/Tag Tage 1-26, p.o.	—
3	Verbindung X, 40 mpk, 4 Mal/Tag Tage 1-26, p.o.	68
4	Verbindung X, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 1-2, p.o., Vehikel, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 13-26, p.o.	64

Tabelle 2 – Fortsetzung

Gruppe	Behandlung	% durchschnittliche Inhibierung
5	Vehikel, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 1-12, p.o., Verbindung X, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 13-26, p.o.	25
6	Cytoxan, 200 mpk, einmal am Tag 13, i.p.	9
7	5-FU, 50 mpk, einmal am Tag 13, i.p.	28
8	Vincristin, 1 mpk, einmal am Tag 13, i.p.	7
9	Verbindung X, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 1-26, Cytoxan, 200 mpk, einmal am Tag 13, i.p.	81
10	Verbindung X, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 1-26, 5-FU, 50 mpk, einmal am Tag 13, i.p.	80
11	Verbindung X, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 1-26, Vincristin, 1 mpk, einmal am Tag 13, i.p.	80
12	Vehikel, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 1-12, Cytoxan, 200 mpk, einmal am Tag 13, i.p., Verbindung X, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 13-26, p.o.	36
13	Vehikel, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 1-12, 5-FU, 50 mpk, einmal am Tag 13, i.p., Verbindung, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 13-26, p.o.	25
14	Vehikel, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 1-12, Vincristin, 1 mpk, einmal am Tag 13, i.p., Verbindung X, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 13-26, p.o.	12
15	Verbindung X, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 1-12, p.o., Cytoxan, 200 mpk, einmal am Tag 13, i.p., Vehikel, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 13-26, p.o.	83
16	Verbindung X, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 1-12, 5-FU, 50 mpk, einmal am Tag 13, i.p., Verbindung, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 13-26, p.o.	68
17	Verbindung X, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 1-12, p.o., Vincristin, 1 mpk, einmal am Tag 13, i.p., Vehikel, 40 mpk, 4 Mal/Tag, Tage 13-26, p.o.	85

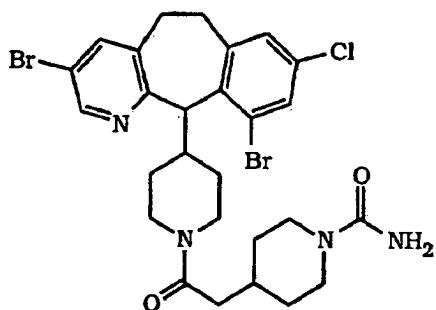
[0152] Die Verbindung X (FPT-Inhibitorverbindung) für die Gruppen 3, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 und 17 wurde in 20 % Hydroxypropylbetacyclodextran (HPBCD) gelöst. Cytoxan, 5-FU und Vincristin wurde in sterilem Wasser gelöst.

[0153] Die 40 mpk Verabreichungslösung von Verbindung X wurde hergestellt, indem 39,6 ml 20 % HPDCD in ein 50 ml Röhrchen gegeben wurden, das 320 mg Verbindung X enthielt, um die Verbindung zu lösen. Die Mischung wurde schallbehandelt, bis vollständige Lösung erfolgte. Für die folgende 24-Stunden-Periode wurden Aliquote der Lösung vorab für die erforderliche Anzahl der Verabreichungen hergestellt. Aliquote des 20 % HPBCD waren für die erforderliche Anzahl der Verabreichungen mit Vehikelkontrolle für den speziellen Verabreichungstag vorab hergestellt worden.

[0154] Die 20 mpk Verabreichungslösung wurde hergestellt, indem 2 ml der 80 mpk Lösung in ein 15 ml Röhrchen gegeben wurden, 6 ml 40 % HPBCD zugegeben wurden und die Lösung vortexiert wurde, um sie zu mischen.

Beispiel K: In vivo-Kombinationstherapie 2 Mal/Tag

[0155] Bestimmt wurde die Wirkung der in vivo-Kombinationstherapie einer FPT-Inhibitorverbindung (in der folgenden Tabelle 3 als "Verbindung X" bezeichnet)



(+) -Enantiomer

mit dem Chemotherapeutika Cytoxan auf HTB 177 (NCI-H460, ein humanes großzelliges Lungencarcinom) unter Verwendung einer zwei Mal täglich erfolgenden Einnahme.

[0156] Es wurden thymuslose weibliche nu/nu-Mäuse verwendet, die 5-6 Wochen alt waren. Am Tag 0 wurden HTB 177 Zellen, 3×10^6 , s. c. in die Flanke von 100 Mäusen injiziert. Danach wurden die Mäuse gewogen und statistisch in 10 Gruppen von 10 Mäusen pro Gruppe eingeteilt. Die Arzneimittelbehandlung begann am Tag 1 um 08:00. Die Mäusen in den Gruppen 2, 5, 6, 7, 8, 9 und 10 erhielten Verabreichung p. o. 2 Mal/Tag um etwa 8 Uhr früh und 8 Uhr abends, 7 Tage pro Woche für 4 Wochen. Die Mäuse in den Gruppen 3, 4, 6, 7, 9 und 10 erhielten i.p. die angegebene Cytoxan-Verabreichung (siehe Tabelle 2) am Tag 5, 12 und 19. Die Primärtumoren wurden ein Mal pro Woche gemessen, ausgehend von einer durchschnittlichen Größe von etwa 50 bis 100 mm³. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3

Gruppe	Behandlung	% durchschnittliche Inhibierung
1	Keine Behandlung - Kontrolle	
2	Vehikel, 40 % HPBCD, 2 Mal/Tag, p.o.	—
3	Cytoxan, 200 mpk, 2 Mal/Tag, Tage 5, 12 & 19, i.p.	75,38
4	Cytoxan, 100 mpk, 2 Mal/Tag, Tage 5, 12 & 19, i.p.	61,87
5	Verbindung X, 80 mpk, 2 Mal/Tag, p.o.	74,77
6	Verbindung X, 80 mpk, 2 Mal/Tag, Cytoxan, 200 mpk, 2 Mal/Tag, i.p.	89,29
7	Verbindung X, 80 mpk, 2 Mal/Tag, Cytoxan, 100 mpk, 2 Mal/Tag, i.p.	89,32
8	Verbindung X, 20 mpk, 2 Mal/Tag, p.o.	49,47
9	Verbindung X, 20 mpk, 2 Mal/Tag, Cytoxan, 200 mpk, 2 Mal/Tag, i.p.	90,29
10	Verbindung X, 20 mpk, 2 Mal/Tag, Cytoxan, 100 mpk, 2 Mal/Tag, i.p.	68,71

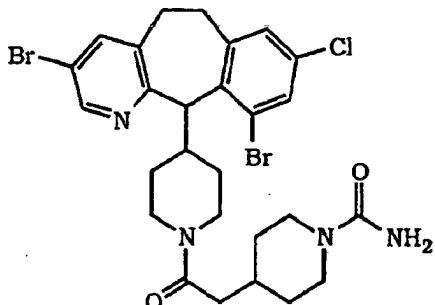
[0157] Die Verbindung X (FPT Inhibitorverbindung) für die Gruppen 5, 6, 7, 8, 9 und 10 wurde in 40 % Hydroxypropylbetacyclodextran (HPBCD) gelöst. Cytoxan wurde in steriles Wasser gelöst.

[0158] Die 80 mpk Verabreichungslösung von Verbindung X wurde hergestellt, indem 10,8 ml 40 % HPDCD in ein 50 ml Röhrchen gegeben wurden, das 176 mg Verbindung X enthielt, um die Verbindung zu lösen. Die Mischung wurde schallbehandelt, bis vollständige Lösung erfolgte.

[0159] Die 20 mpk Verabreichungslösung wurde hergestellt, indem 2 ml der 80 mpk Lösung in ein 15 ml Röhrchen gegeben wurden, 6 ml 40 % HPBCD zugegeben wurden und die Lösung vortexiert wurde, um sie zu mischen.

Beispiel L: In Vivo Kombinationstherapie – 2 Mal/Tag

[0160] Bestimmt wurde die Wirkung der in vivo-Kombinationstherapie der folgenden FPT-Inhibitorverbindung (in den folgenden Tabellen als "Verbindung X" bezeichnet)



(+)-Enantiomer

(Verbindung X)

mit Gemzar® (Gemcitabine HCl) auf MIA PaCa Xenograft (ein humanes Pankreascarcinom). Es wurden 7 Wochen alte thymuslose weibliche nu/nu-Mäuse verwendet. Am Tag 0 wurden humane Pankreaskrebs MIA PaCa-Zellen, 6×10^6 , s. c. in die Flanke von jeder der 50 Mäuse injiziert. Nachfolgend wird ein Überblick über die Gruppen gegeben:

Gruppe 1	Vehikelkontrolle I	10 Mäuse
Gruppe 2	Vehikelkontrolle II	10 Mäuse
Gruppe 3	Verbindung X (80 mpk/Verabr.)	10 Mäuse
Gruppe 4	Verbindung X (80 mpk) & Gemzar® (120 mpk 4 Mal/Tag x 3)	10 Mäuse
Gruppe 5	Gemzar® 120 mpk 4 Mal/Tag x 3	10 Mäuse

[0161] Formulierung: Gemzar® wurde in normaler Salzlösung (Vehikel I) gelöst. Verbindung X wurde in 20 % Hydroxypropylbetacyclodextrin (Vehikel II) gelöst. 0,2 ml Verbindung X Lösung war das orale Verabreichungsvolumen, und das i.p. Verabreichungsvolumen für Gemzar® war 0,1 ml.

[0162] Die 80 mpk Dosierlösung von Verbindung X wurde hergestellt, indem 15 ml 20 % HPDCD in ein 50 ml Röhrchen gegeben wurden, das 120 mg Verbindung X enthielt, um die Verbindung zu lösen. Die Mischung wurde schallbehandelt, bis vollständige Lösung erfolgte.

[0163] Die Gemzar® Verabreichungslösung wurde hergestellt, indem 16,6 ml Salzlösung in eine Ampulle Gemzar® zur Injektion gegeben (200 mg Gemcitabin-HCl) und vortexiert wurden, um die Lösung zu mischen. Gemzar® ist eine im Handel erhältliche Form von Gemcitabin ((2',2'-Difluorodeoxycytidin, dFdC, Gemzar®), das ein Pyrimidinanalog von Deoxycytidin ist, worin die Deoxyriboseeinheit in der 2'-Position zwei Fluoratome enthält. (Siehe Heinemann et al Cancer Res 1988 48:4024). Wie in DeVita et al. (Herausgeber), Cancer: Principles and Practice of Oncology (Lippencott-Raven, Phila., Pa., 5. Auflage, 1997) vermerkt wurde, hat Gemcitabin bekanntermaßen ein breites Spektrum der Antitumoraktivität gegen Leukämien und solide Tumoren, (Referenz: Hertel et al, Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine), Cancer Res 1990, 50:4417). Gemäß DeVita et al. ist das in Kliniken am häufigsten verwendete Schema eine 30-minütige IV-Infusion pro Woche über 3 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Pause, und die empfohlene Dosis ist 1000 mg/m². In Phase II-Versuchen wurden mit diesem Schema (800 bis 1250 dFdC mg/m²) Reaktionsraten im Bereich von 16 % bis 24 % bei Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkrebs (zuvor unbehandelt) und kleinzelligem Lungenkrebs, Brustkrebspatienten, die nicht mehr als ein früheres Therapieschema für metastatische Erkrankungen erhalten hatten, und Patienten mit therapieresistentem Eierstockkrebs, hormonresistentem Prostatakrebs und Kopf- und Nackenkrebs angegeben. DeVita et al (Herausgeber), Cancer: Principles and Practice of Oncology (Lippencott-Raven, Phila., Pa., 5. Auflage 1997).)

[0164] Protokoll: Tumorzellen wurde am Morgen von Tag 0 in 50 Mäuse inokuliert, und die Mäuse wurden gewogen, randomisiert und danach am Ohr markiert. Die Arzneimittelbehandlungen mit Verbindung X oder Vehikel II begannen am Tag 1 und wurden zwei Mal pro Tag 7 Uhr morgens und 19 Uhr abends bis zum Tag 32

fortgesetzt. Die Behandlungen mit Gemzar® und Vehikel I begannen am Tag 7 und wurden jeden 3. Tag fortgesetzt (Tag 10 und Tag 13). Das Tumorwachstum wurde durch Messen der Tumorvolumina in 3 Dimensionen am Tag 10, 15, 21, 26 und 32 quantifiziert.

[0165] Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4

Gruppe	Behandlungstage	Mittleres Tumorvolumen	Mittelwert Tumorvolumen	Standardabweichung	Durchschnittliche Inhibierung
1. Vehikel I	10	6,12	13,15	17,94	
	15	33,3	47,41	39,47	
	21	63,9	74,32	34,38	
	26	90,33	83,88	30,16	
	32	166,9	154,17	70,5	
2. Vehikel II	10	2,46	7,51	10,0	
	15	63,1	63,86	21,85	
	21	84,81	83,25	34,4	
	26	90,9	92,61	44,43	
	32	139,76	125,76	48,07	
3. Verbindung X (80 mpk)	10	4,96	8,87	10,7	
	15	12,84	16,91	8,78	
	21	13,0	14,63	25,03	
	26	41,21	34,53	20,07	
	32	43,3	54,2	44,61	57 %
4. Verbindung X (80 mpk) & Gemzar® (120 mpk)	10	4,12	5,57	6,28	
	15	6,66	12,21	14,06	
	21	0,40	0,67	0,68	
	26	0,53	0,76	0,48	
	32	0,34	15,03	23,67	88 %
5. Gemzar® (120 mpk)	10	12,29	13,26	11,56	
	15	31,82	34,91	22,67	
	21	0,84	5,95	14,56	
	26	20,06	20,03	17,18	
	32	49,3	49,25	50,29	60 %

[0166] In Bezug auf die obige Tabelle 4 fällt besonders auf, dass, obwohl Verbindung X allein in 80 mpk nur 57 % durchschnittliche Inhibierung zeigte und Gemzar® allein in 120 mpk nur 60 % durchschnittliche Inhibierung zeigte, die Kombination von Verbindung X in 80 mpk plus Gemzar® in 120 mpk zu 88 % durchschnittlicher Inhibierung führte. Die im Fall der Kombination von Verbindung X mit Gemzar® beobachtete prozentuale Inhibierung ist gegenüber derjenigen mit jedem Mittel allein ($p < 0,05$) statistisch signifikant.

Beispiel M: In vivo-Therapie in dem transgenen WAP-RAS-Modell

[0167] Die Effizienz der Kombination aus Verbindung X und Paclitaxel wurde auch in dem transgenen Wap-ras-Modell bewertet. Dieses Modell wurde im therapeutischen Modus verwendet, bei dem mit den Behandlungen begonnen wurden, nachdem Mäuse gut entwickelte Tumoren hatten. Nachfolgend wird ein Überblick über die Gruppen gegeben:

Gruppen:		
Gruppe 1	Keine Behandlung	10 Mäuse
Gruppe 2	Vehikelkontrolle I p.o.	10 Mäuse
Gruppe 3	Verbindung X, 20 mpk/Verabr., p.o.	10 Mäuse
Gruppe 4	Paclitaxel 5 mpk/Verabr., i.p.	10 Mäuse
Gruppe 5	Verbindung X, 20 mpk & Paclitaxel 5 mpk	10 Mäuse
Gruppe 6	Vehikelkontrolle II p.o.& i.p.	10 Mäuse

[0168] Formulierung: Verbindung X wurde in 20 % Hydroxypropylbetacyclodextrin (Vehikel I) gelöst. Das orale Verabreichungsvolumen war 0,2 ml Verbindung X. Paclitaxel wurde in verdünnter Ethanol/Cremophor EL-Lösung (Vehikel II) gelöst, und das i.p. Dosisvolumen für Paclitaxel betrug 0,1 ml.

[0169] Protokoll: Die Mäuse wurden am Tag 0 gewogen, randomisiert und am Ohr markiert. Die Behandlung mit Verbindung X und die Behandlung mit Vehikel I begannen am Tag 1 und wurden alle 12 Stunden bis zum Tag 21 fortgesetzt. Die Behandlungen mit Paclitaxel und Vehikel II begannen am Tag 4 und wurden täglich am Tag 5, 6 und 7 fortgesetzt.

[0170] Ergebnis: Die Ergebnisse sind in [Fig. 38](#) wiedergegeben. Wap-ras-Tumoren sprachen auf die Behandlung mit Paclitaxel nicht an. Die sprachen auf die Behandlung mit Verbindung X in 20 mpk allein an (89 % Wachstumsinhibition). Wenn 20 pmk Verbindung X und 5 mpk Paclitaxel kombiniert wurden, zeigte sich im Vergleich mit einem Mittel allein erhöhte Wirksamkeit (Tumorregression entsprechend 180 % Wachstumsinhibition). Zusätzlich zu erhöhter Wirksamkeit, die aus der Kombination von Verbindung X und Paclitaxel resultierte, zeigen die Ergebnisse auch, dass Verbindung X Paclitaxel-resistente Tumoren sensibilisieren konnte.

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0171] Inerte, pharmazeutisch annehmbare Träger, die zur Herstellung der hier beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen des FPT-Inhibitors und der Chemotherapeutika verwendet wurden, können fest oder flüssig sein. Fests Zubereitungen schließen Pulver, Tabletten, dispergierbare Körner, Kapseln, Medizinalkapseln und Zäpfchen ein. Die Pulver und Tabletten können etwa 5 bis etwa 70 % aktiven Bestandteil enthalten. Geeignete feste Träger sind in der Technik bekannt, z. B. Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talcum, Zucker oder Lactose. Tabletten, Pulver, Kapseln und Medizinalkapseln können als feste Dosierformen verwendet werden, die für die orale Verabreichung geeignet sind.

[0172] Zur Herstellung von Zäpfchen wird ein niedrig schmelzendes Wachs wie eine Mischung aus Fettsäureglyceriden oder Kakaobutter zuerst geschmolzen und der aktive Bestandteil darin homogen dispergiert, wie durch Röhren. Die geschmolzene homogene Mischung wird dann in zweckmäßig bemessene Formen gegossen, abkühlen gelassen und dadurch verfestigt.

[0173] Zubereitungen in flüssiger Form schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Als Beispiel können Wasser oder Wasser-Propylenglykol-Lösungen für die parenterale Injektion genannt werden. Flüssige Zubereitungen können auch Lösungen für intranasale Verabreichung einschließen.

[0174] Aerosolzubereitungen, die zur Inhalation geeignet sind, können Lösungen und Feststoffe in Pulverform einschließen, die in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger wie inertem komprimiertem Gas vorliegen können.

[0175] Ebenfalls eingeschlossen sind feste Zubereitungen, die kurz vor Gebrauch in Zubereitungen in flüssiger Form für orale oder parenterale Verabreichung überführt werden sollen. Solche flüssigen Formen schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein.

[0176] Der hier beschriebene FPT-Inhibitor und die hier beschriebenen Chemotherapeutika können auch transdermal abgebar sein. Die transdermalen Zusammensetzungen können die Form von Cremes, Lotionen, Aerosolen und/oder Emulsionen annehmen, und können in ein Transdermalpflaster vom Matrix- oder Reservoirtyp eingeschlossen werden, wie in der Technik zu diesem Zweck konventionell ist.

[0177] Die Verbindungen werden vorzugsweise oral verabreicht.

[0178] Die pharmazeutische Zubereitung liegt vorzugsweise in Einzeldosisform vor. In einer solchen Form

wird die Zubereitung in Einzeldosen unterteilt, die geeignete Mengen der aktiven Komponente enthalten, z. B. eine wirksame Menge, um den gewünschten Zweck zu erreichen.

[0179] Die Menge an aktiver Verbindung in einer Einzelzubereitungsdosis kann gemäß der speziellen Anwendung auf etwa 0,1 mg bis 1000 mg, vorzugsweise etwa 1 mg bis 300 mg, insbesondere 10 mg bis 200 mg variiert oder eingestellt werden.

[0180] Die tatsächlich verwendete Dosis kann gemäß den Erfordernissen des Patienten und dem Schweregrad des behandelten Zustands variiert werden. Die Bestimmung der richtigen Dosierung für eine spezielle Situation liegt innerhalb des Wissens des Fachmanns. Die Behandlung wird allgemein mit geringeren Dosierungen begonnen, die unter der optimalen Dosis der Verbindung liegen. Nachfolgend wird die Dosierung in kleinen Mengen erhöht, bis die optimale Wirkung unter den Bedingungen erreicht wird. Der Bequemlichkeit halber kann die gesamte Tagesdosis unterteilt und auf Wunsch portionsweise über den Tag verabreicht werden.

[0181] Die Menge und Frequenz der Verabreichung des FPT-Inhibitors und der Chemotherapeutika und/oder Strahlungstherapie werden gemäß der Beurteilung des behandelnden Arztes (Klinikers) unter Berücksichtigung von Faktoren wie Alter, Zustand und Größe des Patienten sowie des Schweregrads der zu behandelnden Erkrankung festgelegt. Ein Dosierschema der FPT-Inhibitoren kann orale Verabreichung von 10 mg bis 2000 mg/Tag, vorzugsweise 10 bis 1000 mg/Tag, insbesondere 50 bis 600 mg/Tag in zwei bis vier (vorzugsweise zwei) verteilten Dosen sein, um Tumorwachstum zu blockieren. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die bevorzugte Dosierung des Inhibitors orale Verabreichung von 50 bis 600 mg/Tag, insbesondere 50 bis 400 mg/Tag in zwei verteilten Dosen. Es kann auch intermittierende Therapie verwendet werden (z. B. eine Woche von drei Wochen, oder drei Wochen von vier Wochen).

[0182] Das Chemotherapeutikum und/oder die Strahlungstherapie können gemäß therapeutischen Protokollen verabreicht werden, die in der Technik wohl bekannt sind. Es ist für Fachleute offensichtlich, dass die Verabreichung des Chemotherapeutikums und/oder der Strahlungstherapie in Abhängigkeit von der behandelten Erkrankung und der bekannten Wirkungen des Chemotherapeutikums und/oder der Strahlungstherapie auf jene Erkrankung variiert werden kann. Gemäß dem Wissen des Klinikers können die therapeutischen Protokolle (z. B. Dosiermengen und Verabreichungszeiten) unter Berücksichtigung der beobachteten Wirkungen der verabreichten therapeutischen Mittel (d. h. antineoplastisches Mittel oder Strahlung) auf den Patienten und unter Berücksichtigung der beobachteten Reaktionen der Erkrankung auf die verabreichten therapeutischen Mittel variiert werden.

[0183] In einem bevorzugten Beispiel für Kombinationstherapie zur Behandlung von Pankreaskrebs wird der FPT-Inhibitor, d. h. "Verbindung X" wie zuvor identifiziert, oral im Bereich von 50 bis 400 mg/Tag in zwei verteilten Dosen in einem kontinuierlichen Dosierschema verabreicht, und das antineoplastische Mittel ist Gemcitabin, das in einer Dosierung von 750 bis 1350 mg/m² wöchentlich für drei der vier Wochen während des Behandlungsverlaufs verabreicht wird.

[0184] In einem bevorzugten Beispiel für Kombinationstherapie zur Behandlung von Lungenkrebs wird der FPT-Inhibitor, d. h. "Verbindung X" wie zuvor identifiziert, oral im Bereich von 50 bis 400 mg/Tag in zwei verteilten Dosen in einem kontinuierlichen Dosierschema verabreicht, und das antineoplastische Mittel ist Paclitaxel, das in einer Dosierung von 65 bis 175 mg/m² wöchentlich ein Mal alle drei Wochen verabreicht wird.

[0185] In einem bevorzugten Beispiel für Kombinationstherapie zur Behandlung von Gliomen wird der FPT-Inhibitor, d. h. "Verbindung X" wie zuvor identifiziert, oral im Bereich von 50 bis 400 mg/Tag in zwei verteilten Dosen verabreicht; und das antineoplastische Mittel ist Temozolomid, das in einer Dosierung von 100 bis 250 mg/m² verabreicht wird.

[0186] In einem anderen Beispiel für Kombinationstherapie wird der FPT-Inhibitor, d. h. "Verbindung X" wie zuvor identifiziert, oral im Bereich von 50 bis 400 mg/Tag in zwei verteilten Dosen in einem kontinuierlichen Dosierschema verabreicht, und das antineoplastische Mittel ist 5-Fluoruracil (5-FU), das entweder in einer Dosierung von 500 mg/m² pro Woche (ein Mal pro Woche) oder in einer Dosierung von 200-300 mg/m² pro Tag im Fall von kontinuierlicher Infusion des 5-FU verabreicht wird. Im Fall der 5-FU-Verabreichung als wöchentliche Injektion kann 5-FU in Kombination mit einem Foliatagonisten (z. B. Leukovoran in einer Dosierung von 20 mg/m²/Woche) verabreicht werden.

[0187] In den erfindungsgemäßen Verwendungen liegt ein FPT-Inhibitor in einer Form zur gleichzeitigen oder sequentiellen Verabreichung mit einem Chemotherapeutikum und/oder Strahlung vor. Es ist somit nicht erfor-

derlich, dass das Chemotherapeutikum und der FPT-Inhibitor oder die Strahlung und der FPT-Inhibitor gleichzeitig oder im Wesentlichen gleichzeitig verabreicht werden. Der Vorteil einer simultanen oder im Wesentlichen simultanen Verabreichung lässt sich durch den Kliniker leicht ermitteln.

[0188] Der FPT-Inhibitor und das Chemotherapeutikum müssen auch nicht in derselben pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht werden und müssen möglicherweise wegen der unterschiedlichen physikalischen und chemischen Charakteristika auf unterschiedlichen Wegen verabreicht werden. Der FPT-Inhibitor muss beispielsweise möglicherweise oral verabreicht werden, um gute Blutspiegel desselben zu erzeugen und aufrechtzuerhalten, während das Chemotherapeutikum möglicherweise intravenös verabreicht werden muss. Die Bestimmung des Verabreichungsmodus und der Ratsamkeit der Verabreichung in derselben pharmazeutischen Zusammensetzung, falls möglich, liegt innerhalb des Wissens des Klinikers. Die Erstverabreichung kann gemäß etablierten Protokollen erfolgen, die in der Technik bekannt sind, und danach können die Dosierung, Verabreichungsmodi und Verabreichungszeiten durch den Kliniker gemäß den beobachteten Wirkungen modifiziert werden.

[0189] Die spezielle Wahl des Chemotherapeutikums und/oder der Strahlung hängt von der Diagnose der behandelnden Ärzte und ihrer Beurteilung des Zustands des Patienten und des geeigneten Behandlungsprotokolls ab.

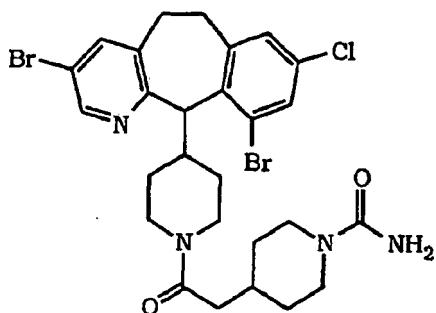
[0190] Der FPT-Inhibitor und das Chemotherapeutikum und/oder die Strahlung können in Abhängigkeit von der Art der proliferierenden Krankheit, dem Zustand des Patienten und der tatsächlichen Wahl des Chemotherapeutikums und/oder der Strahlung; das bzw. die zusammen (d. h. innerhalb eines einzigen Behandlungsprotokolls) mit dem FPT-Inhibitor verabreicht werden sollen, in Form zur gleichzeitigen (z. B. simultan, im Wesentlichen simultan oder innerhalb desselben Behandlungsprotokolls) oder sequentiellen Verabreichung vorliegen.

[0191] Wenn der FPT-Inhibitor und das Chemotherapeutikum und/oder die Strahlung nicht simultan oder im Wesentlichen simultan verabreicht werden, sind die anfängliche Reihenfolge der Verabreichung des FPT-Inhibitors und des Chemotherapeutikums und/oder der Strahlung möglicherweise nicht wichtig. Der FPT-Inhibitor kann somit zuerst verabreicht werden, gefolgt von der Verabreichung des Chemotherapeutikums und/oder der Strahlung, oder das Chemotherapeutikum und/oder die Strahlung können zuerst verabreicht werden, gefolgt von der Verabreichung des FPT-Inhibitors. Diese alternierende Verabreichung kann während eines einzigen Behandlungsprotokolls wiederholt werden. Die Bestimmung der Verabreichungsreihenfolge und der Anzahl der Wiederholungen der Verabreichungen von jedem therapeutischen Mittel während eines Behandlungsprotokolls liegt innerhalb des Wissens des Arztes nach Beurteilung der zu behandelnden Erkrankung und des Zustands des Patienten. Das Chemotherapeutikum und/oder die Strahlung können beispielsweise zuerst verabreicht werden, insbesondere wenn es ein zytotoxisches Mittel ist, und danach wird die Behandlung mit der Verabreichung des FPT-Inhibitors, wo dies sich als vorteilhaft herausgestellt hat, mit der Verabreichung des Chemotherapeutikums und/oder der Strahlung und so weiter fortgesetzt, bis das Behandlungsprotokoll abgeschlossen ist.

[0192] Gemäß Erfahrung und Erkenntnissen kann der praktische Arzt somit jedes Protokoll zur Verabreichung einer Komponente (therapeutisches Mittel, d. h. FPT-Inhibitor, Chemotherapeutikum oder Strahlung) der Behandlung gemäß den Bedürfnissen des individuellen Patienten modifizieren, wenn die Behandlung voranschreitet.

[0193] Der zuständige Arzt wird bei der Beurteilung, welche Behandlung in der verabreichten Dosis wirksam ist, das allgemeine Wohlbefinden des Patienten sowie definiertere Anzeichen berücksichtigen, wie Erleichterung der mit der Krankheit zusammenhängenden Symptome, Inhibierung des Tumorwachstums, tatsächliches Schrumpfen des Tumors oder Inhibierung der Metastasenbildung. Die Größe des Tumors kann mit Standardverfahren gemessen werden, wie radiologischen Untersuchungen, z. B. CAT- oder MRI-Aufnahme, und nachfolgende Messungen können verwendet werden, um zu beurteilen, ob das Wachstum des Tumors verzögert oder sogar umgekehrt worden ist oder nicht. Linderung der mit der Krankheit zusammenhängenden Symptome, wie Schmerz, und Verbesserung des Gesamtzustands, können auch verwendet werden, um die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung zu unterstützen.

[0194] Es folgen Beispiele (Beispiele 1 bis 4) für Kapselformulierungen der FPT-Inhibitorverbindung:



(+)-Enantiomer

Beispiele 1 und 2

Kapselformulierung

	Beispiel 1	Beispiel 2	% Zusammensetzung
Zusammensetzung	mg/Kapsel	mg/Kapsel	
feste Lösung	100	400,0	84,2
Siliciumdioxid NF ⁽¹⁾	0,625	2,5	0,5
Magnesiumstearat NF ⁽²⁾	0,125	0,5	0,1
Croscarmellose-Natrium NF	11,000	44,0	9,3
Pluronic F68 NF	6,250	25,0	5,3
Siliciumdioxid NF ⁽³⁾	0,625	2,5	0,5
Magnesiumstearat NF ⁽⁴⁾	0,125	0,5	0,1
Summe	118,750	475,00	
Kapselgröße	Nr. 4	Nr. 0	

Verfahren (Beispiele 1 und 2)

Herstellung einer festen Lösung

Zusammensetzung	g/Charge	Zusammensetzung
FPT-Inhibitorverbindung	80	33,3
Povidon NF K29/32	160	66,6
Methylenchlorid	5000 ml	verdampft

[0195] Kristalline FPT-Inhibitorverbindung und das Povidon wurden in Methylchlorid gelöst. Die Lösung wurde mit einem geeigneten Lösungsmittelsprührohr getrocknet. Der Rückstand wurde danach durch Mahlen zu feinen Partikeln zerkleinert. Das Pulver wurde danach durch ein 30 mesh Sieb gegeben. Gemäß Röntgenanalyse erwies sich das Pulver als amorph.

[0196] Die feste feste Lösung, Siliciumdioxid⁽¹⁾ und Magnesiumstearat⁽²⁾, wurden in einem geeigneten Mischer 10 Minuten gemischt. Die Mischung wurde mit einem geeigneten Walzverdichter verdichtet und mit einer geeigneten Mühle gemahlen, die mit einem 30 mesh Sieb ausgestattet war. Der gemahlenen Mischung wurden Croscarmellose-Natrium, Pluronic F68 und Siliciumdioxid⁽³⁾ zugegeben und weitere 10 Minuten gemischt. Es wurde mit Magnesiumstearat⁽⁴⁾ und gleichen Portionen der Mischung eine Vormischung hergestellt. Die Vormischung wurde zu dem Rest der Mischung gegeben und 5 Minuten gemischt, die Mischung wurde in Hartschalen-Gelatinekapselschalen verkapselt.

Beispiele 3 und 4

Kapselformulierung

Zusammensetzung	Beispiel 3 mg/Kapsel	Beispiel 4 mg/Kapsel	% Zusammensetzung
feste Lösung	400	200,0	80,0
Siliciumdioxid NF ⁽¹⁾	3,75	1,875	0,75
Magnesiumstearat NF ⁽²⁾	0,125	0,625	0,25
Croscarmellose-Natrium NF	40,00	20,00	8,0
Pluronic F68 NF	50,00	25,00	10
Siliciumdioxid NF ⁽³⁾	3,75	1,875	0,75
Magnesiumstearat NF ⁽⁴⁾	1,25	0,625	0,25
Summe	500,00	250,00	
Kapselgröße	Nr. 0	Nr. 2	

Verfahren (Beispiele 3 und 4)

Herstellung einer festen Lösung

Zusammensetzung	g/Charge	% Zusammensetzung
FPT-Inhibitorverbindung	15	50
Povidon NF K29/32	15	50
Methylenchlorid	140 ml	verdampft
Methanol	60 ml	verdampft

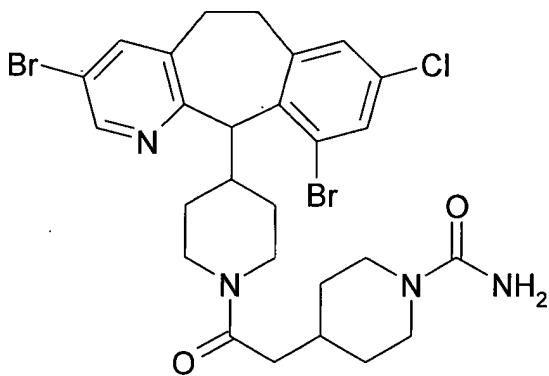
[0197] Für Informationen über Formulierungen kann auf die US-Patentanmeldungen mit den Aktenzeichen 08/997168 und 60/068387 verwiesen werden (eingereicht am 22. Dezember 1997), auf die hier Bezug genommen wird.

[0198] Kristalline FPT-Inhibitorverbindung und das Povidon wurden in einer Mischung aus Methylenchlorid und Methanol gelöst. Die Lösung wurde mit einem geeigneten Lösungsmittelsprühtröckner getrocknet. Der Rückstand wurde danach durch Mahlen zu feinen Partikeln zerkleinert. Das Pulver wurde danach durch ein 30 mesh Sieb gegeben. Gemäß Röntgenanalyse erwies sich das Pulver als amorph.

[0199] Die feste feste Lösung, Siliciumdioxid⁽¹⁾ und Magnesiumstearat⁽²⁾, wurden in einem geeigneten Mischer 10 Minuten gemischt. Die Mischung wurde mit einem geeigneten Walzverdichter verdichtet und mit einer geeigneten Mühle gemahlen, die mit einem 30 mesh Sieb ausgestattet war. Der gemahlenen Mischung wurde Croscarmellose-Natrium, Pluronic F68 und Siliciumdioxid⁽³⁾ zugegeben und weitere 10 Minuten gemischt. Es wurde mit Magnesiumstearat⁽⁴⁾ und gleichen Portionen der Mischung eine Vormischung hergestellt. Die Vormischung wurde zu dem Rest der Mischung gegeben und 5 Minuten gemischt. Die Mischung wurde in Hartschalen-Gelatinekapselschalen verkapselt.

Patentansprüche

1. Verwendung des FPT-Inhibitors



(+)-Enantiomer

zur Herstellung eines Medikaments zur gleichzeitigen oder aufeinander folgenden Verwendung mit einem antineoplastischen Mittel und/oder Strahlungstherapie bei der Behandlung von proliferativen Erkrankungen bei einem Patienten, der eine solche Behandlung benötigt.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das antineoplastische Mittel ausgewählt ist aus Uracilost, Chlormethin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylenmelamin, Triethylenthiophosphoramin, Busulfan, Carmustin, Lomustin, Streptozocin, Dacarbazine, Temozolomid, Methotrexat, 5-Fluoruracil, Floxuridin, Cytarabin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Fludarabinphosphat, Pentostatin, Gemcitabin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Paclitaxel, Mithramycin, Deoxycoformycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Interferonen, Etoposid, Teniposid, 17 α -Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosteron, Prednison, Fluoxymesteron, Dromostanolonpropionat, Testolacton, Megestrolacetat, Tamoxifen, Methylprednisolon, Methyltestosteron, Prednisolon, Triamcinolon, Chlortrianisen, Hydroxyprogesteron, Aminoglutethimid, Estramustin, Medroxyprogesteronacetat, Leuprolid, Flutamid, Toremifen, Goserelin, Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyharnstoff, Amsacrin, Procarbazin, Mitotan, Mitoxantron, Levamisol, Navelben, CPT-11, Anastrazol, Letrazol, Capecitabin, Reloxafin, Droloxafin oder Hexamethylmelamin.

3. Verwendung nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass das antineoplastische Mittel ausgewählt ist aus Temozolomid, Cyclophosphamid, 5-Fluoruracil oder Vincristin.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die proliferative Erkrankung Lungenkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Dickdarmkrebs, myeloische Leukämie, Melanom, Gliom, Schilddrüsenfollikelkrebs, Blasenkarzinom, myelodysplastisches Syndrom, Brustkrebs oder Prostatakrebs ist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament in einer Form zur gleichzeitigen, simultanen oder aufeinander folgenden Verabreichung mit dem antineoplastischen Mittel und/oder der Strahlung vorliegt.

6. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament in einer Form zur ersten Verabreichung vorliegt oder das antineoplastische Mittel und/oder die Strahlung in einer Form zur ersten Verabreichung vorliegt.

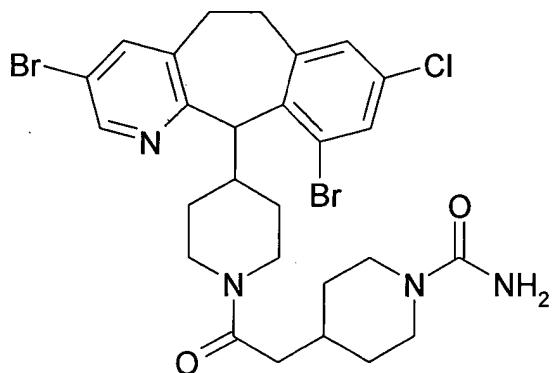
7. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das antineoplastische Mittel Gemcitabin ist.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die proliferative Erkrankung Prostatakrebs, Lungenkrebs oder Bauchspeicheldrüsenkrebs ist.

9. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die proliferative Erkrankung Bauchspeicheldrüsenkrebs ist.

10. Verwendung nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der FPT-Inhibitor in einer Form zur oralen Verabreichung in einer Menge von 50 bis 400 mg/Tag vorliegt und das Gemcitabin in einer Form zur Verabreichung in einer wöchentlichen Menge von 750 bis 1350 mg/m² über drei von vier Wochen vorliegt.

11. Verwendung des FPT-Inhibitors



(+) -Enantiomer

zur Herstellung eines Medikaments zur gleichzeitigen oder aufeinander folgenden Verwendung mit einem Mikrotubulus beeinflussenden Mittel bei der Behandlung einer proliferativen Erkrankung bei einem Patienten, der eine solche Behandlung benötigt.

12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Mikrotubulus beeinflussende Mittel Taxoter ist.

13. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Mikrotubulus beeinflussende Mittel Paclitaxel oder ein Paclitaxelderivat ist.

14. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die proliferative Erkrankung Prostatakrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Lungenkrebs ist.

Es folgen 38 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

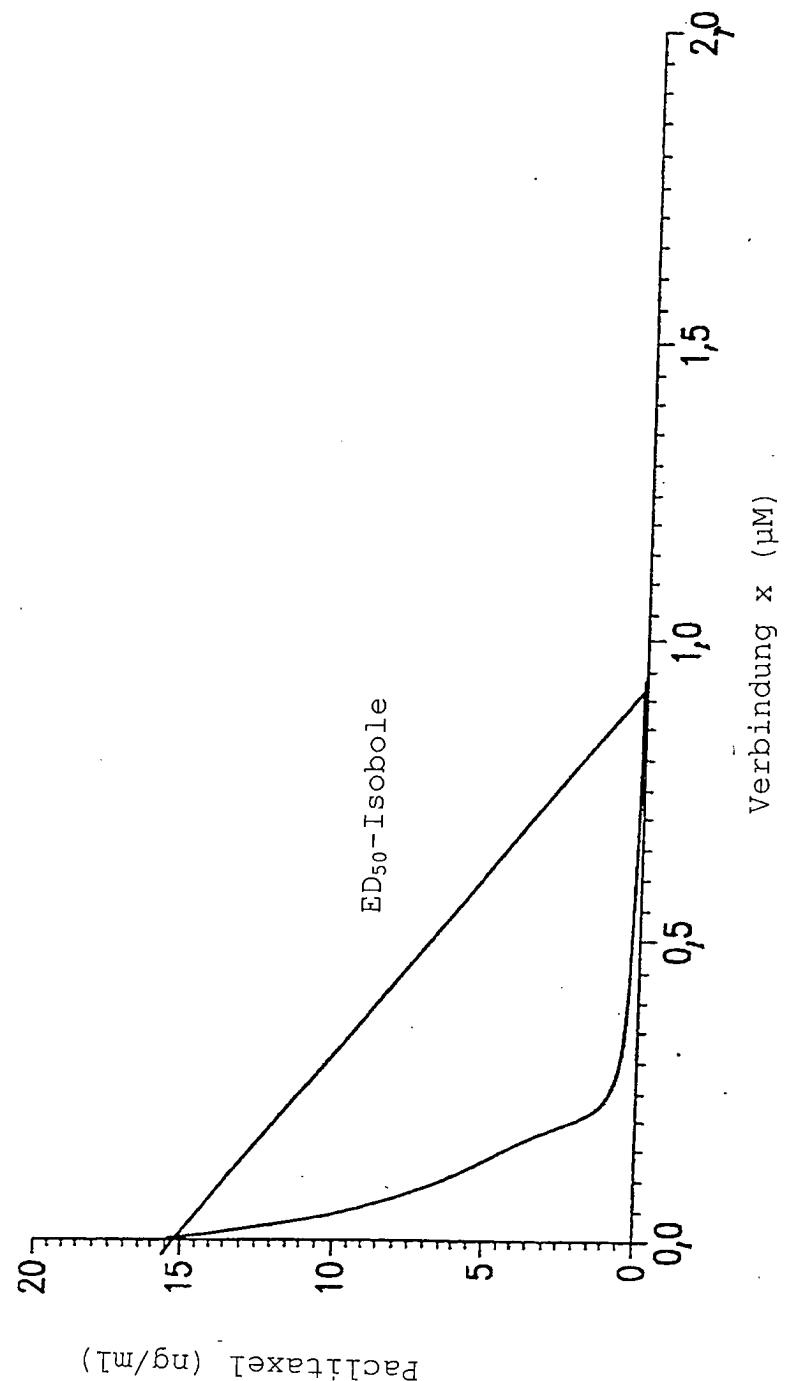


FIG. 1

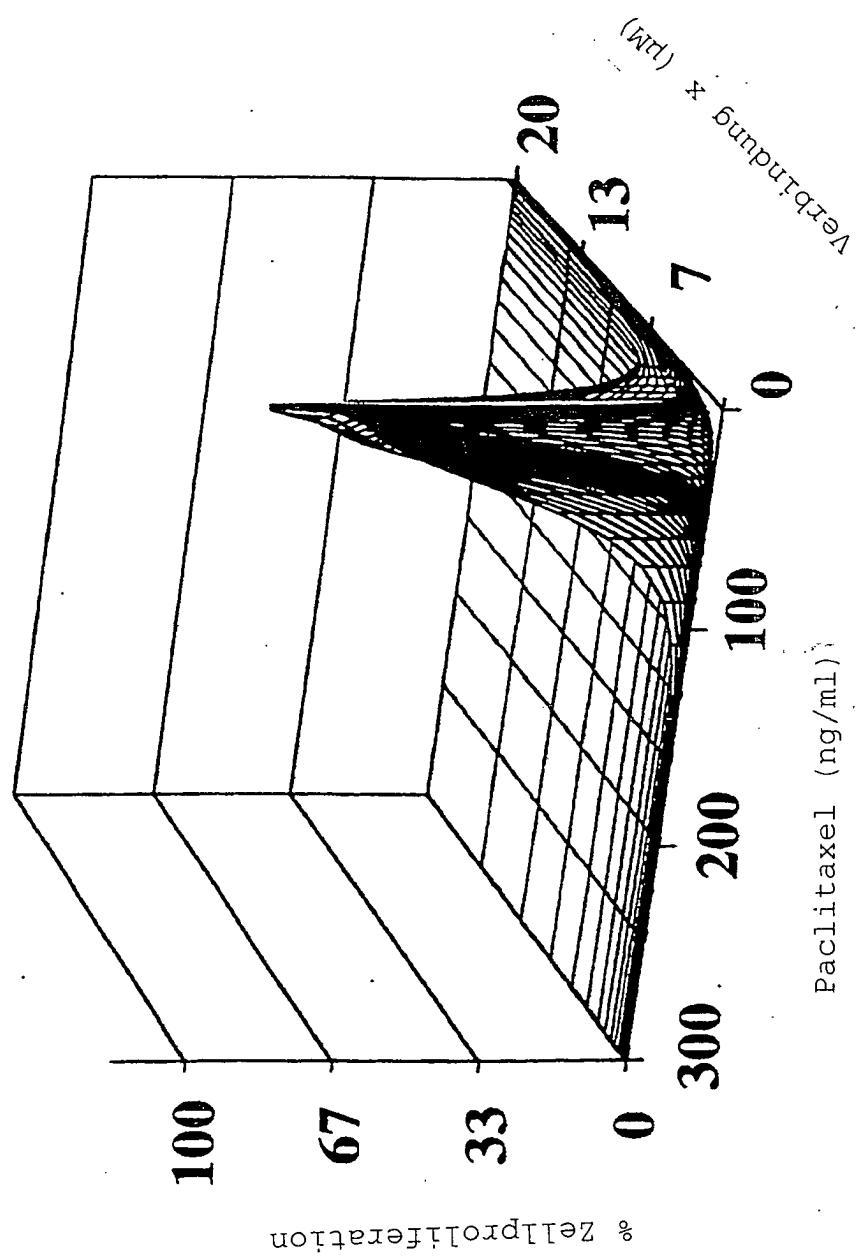


FIG.2

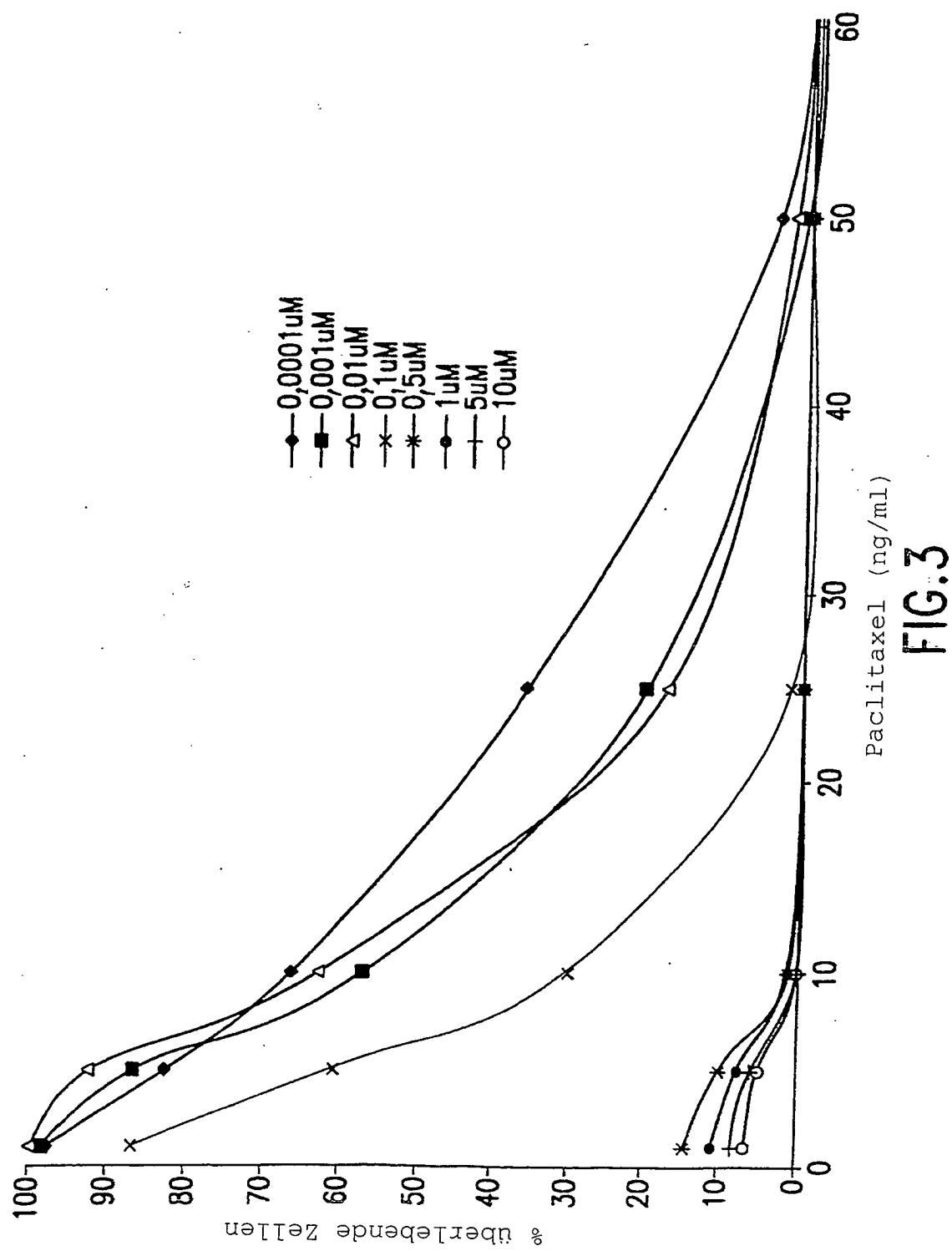


FIG.3

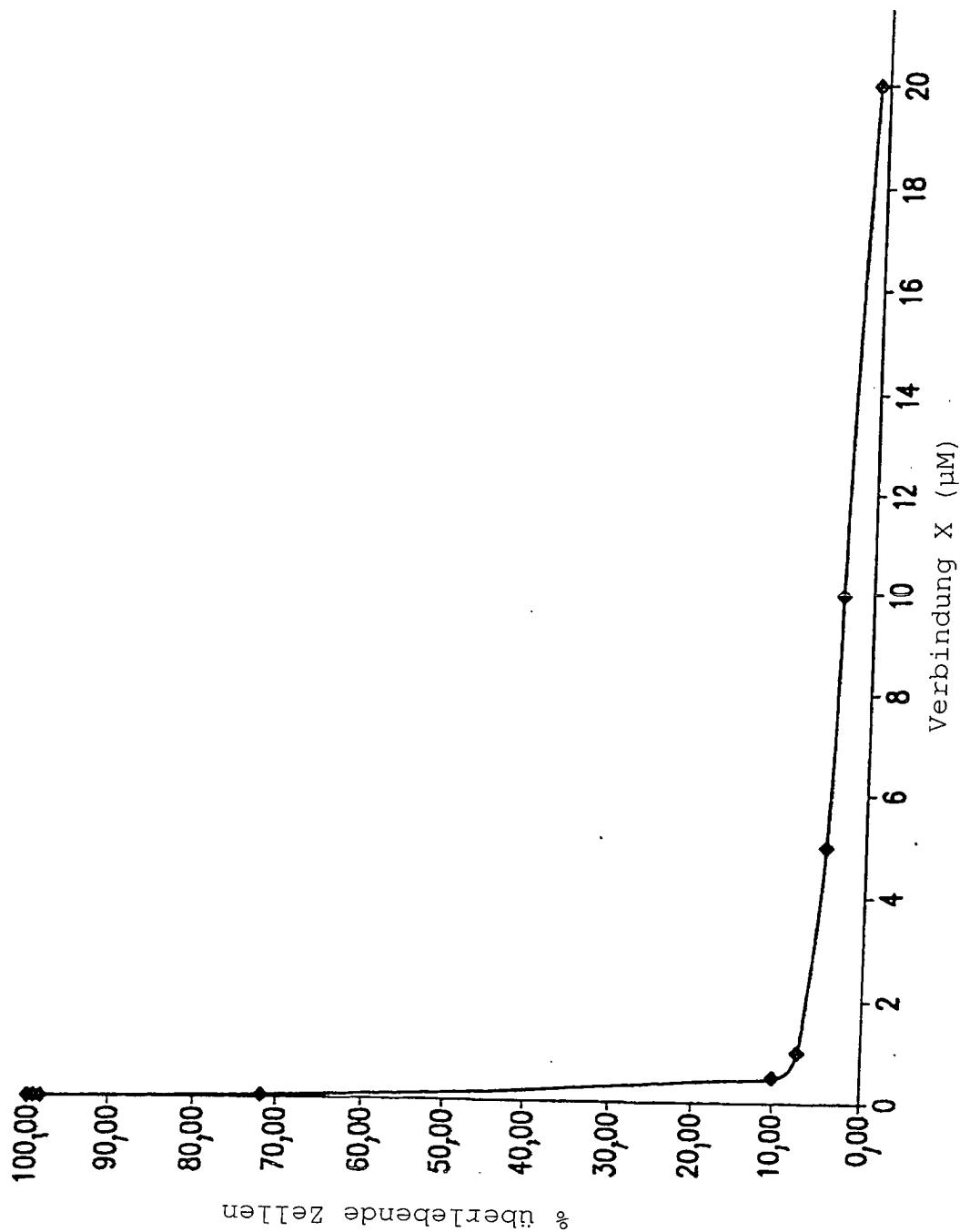


FIG. 4

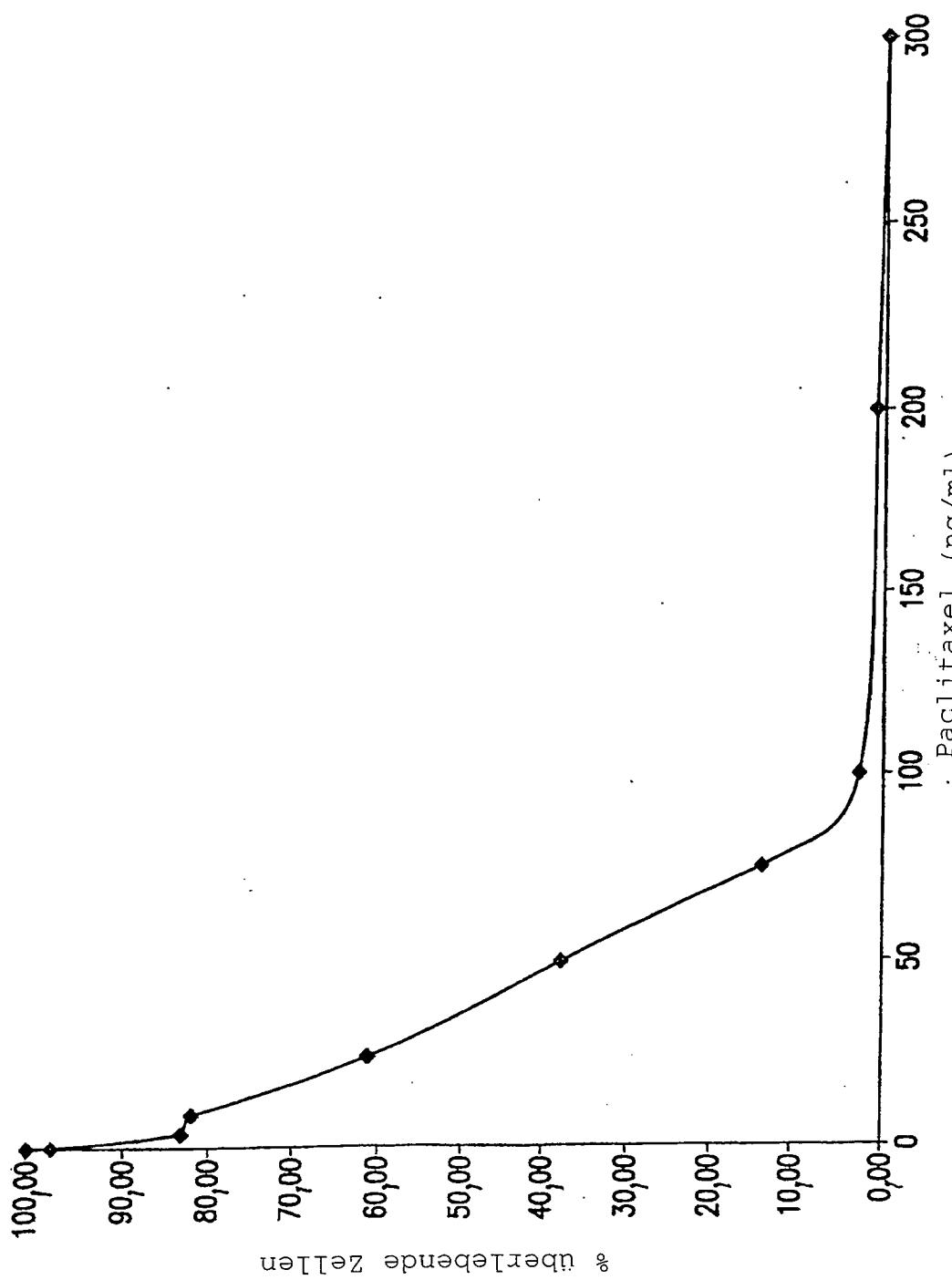


FIG.5

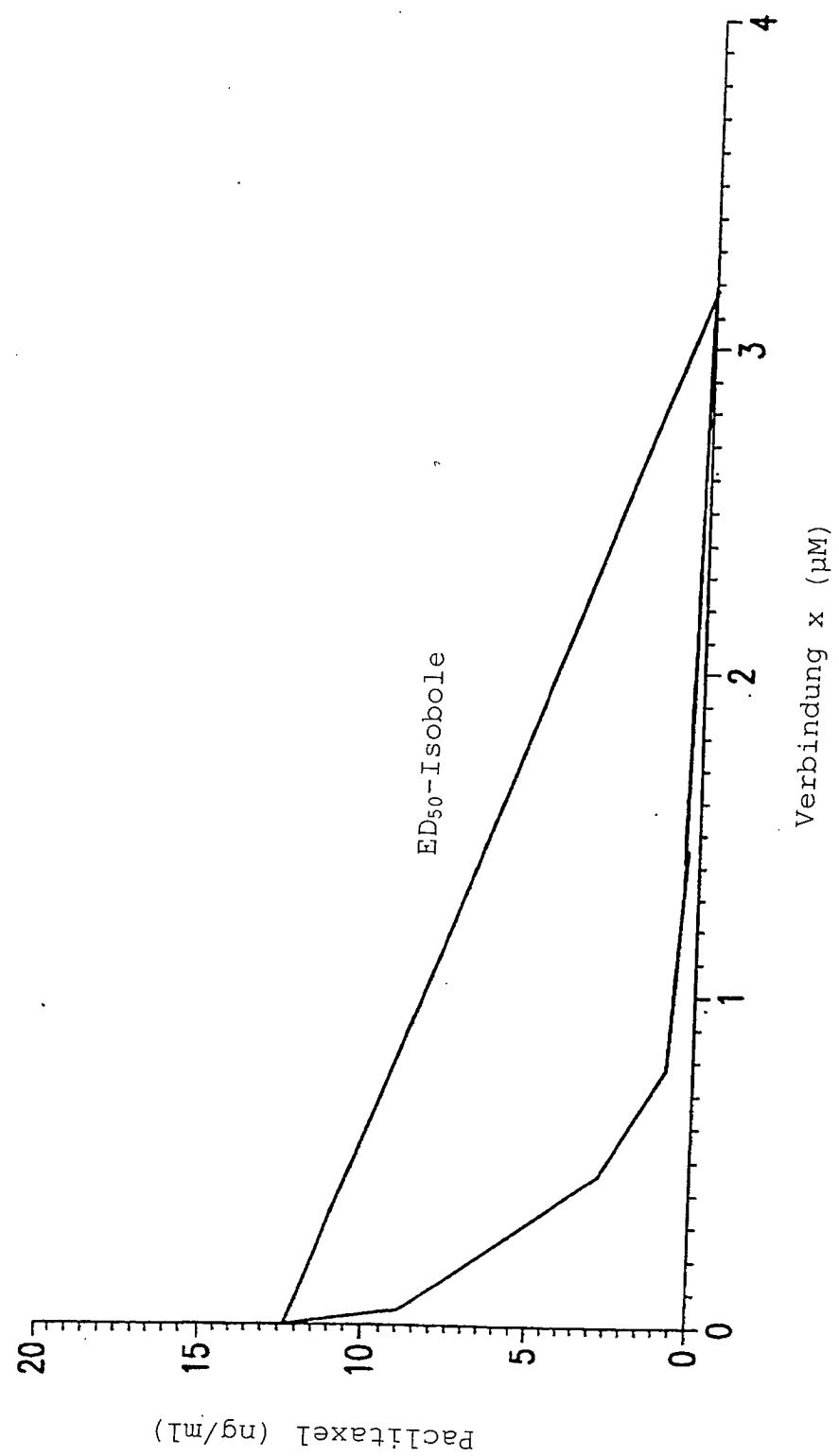


FIG.6

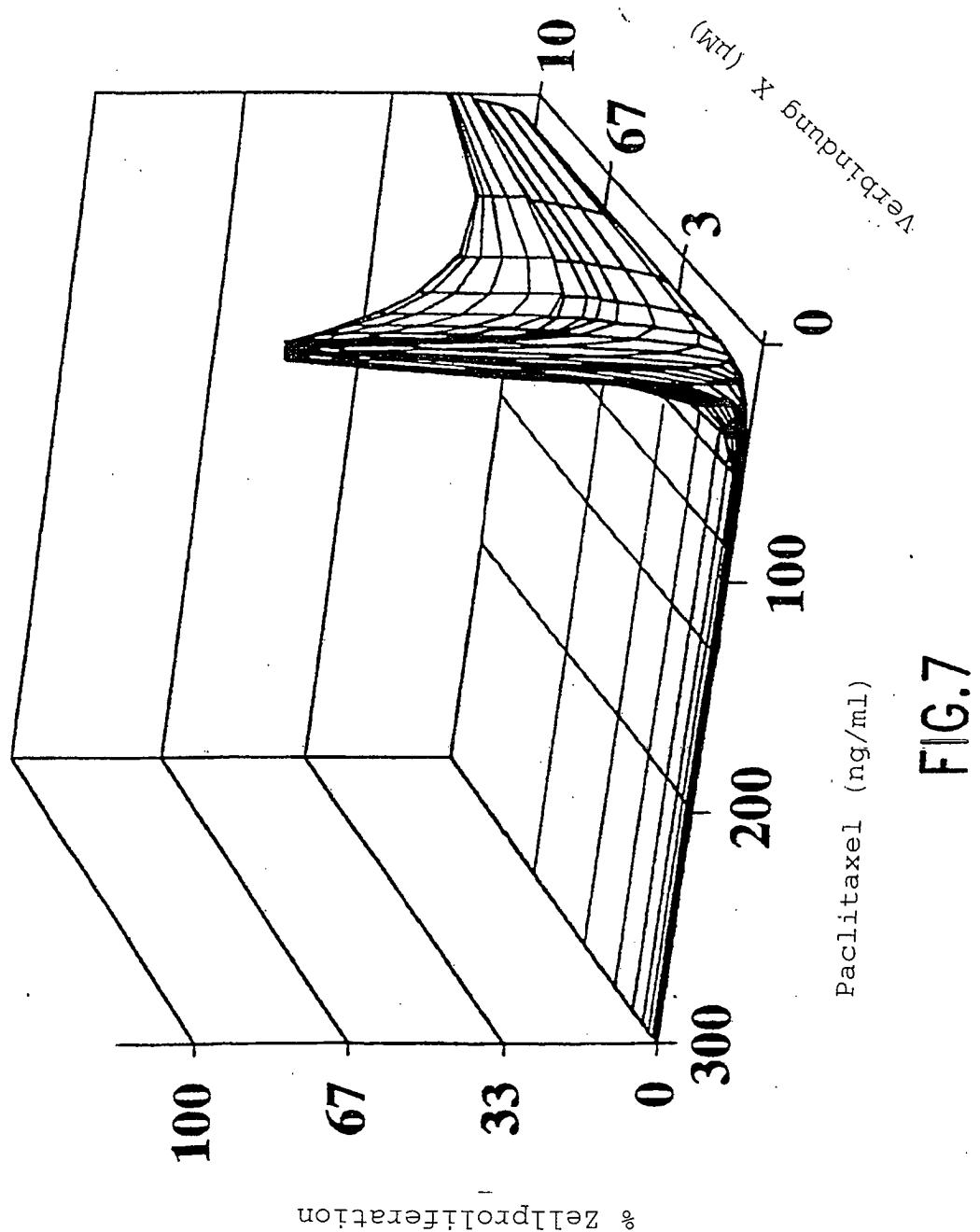


FIG.7

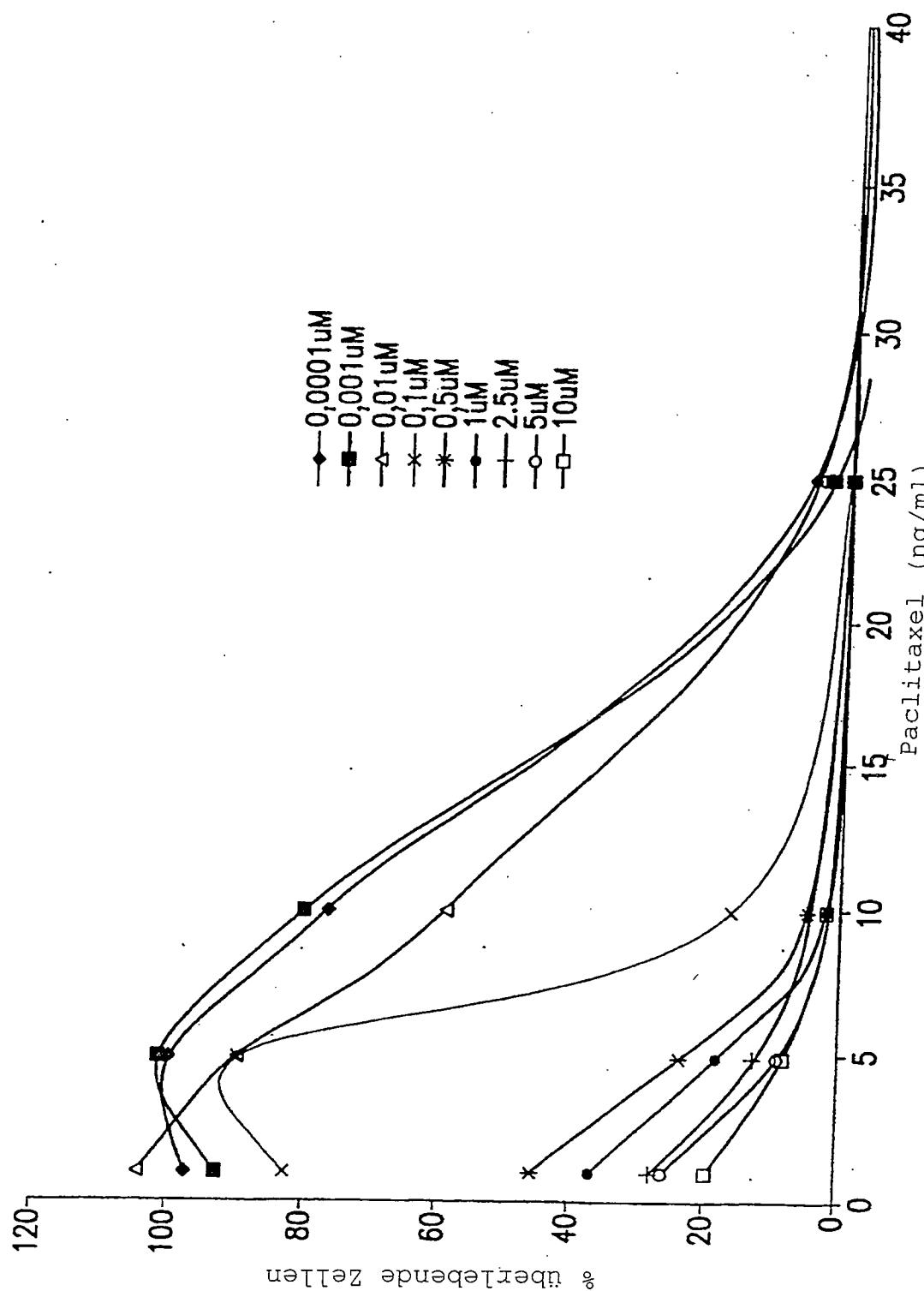
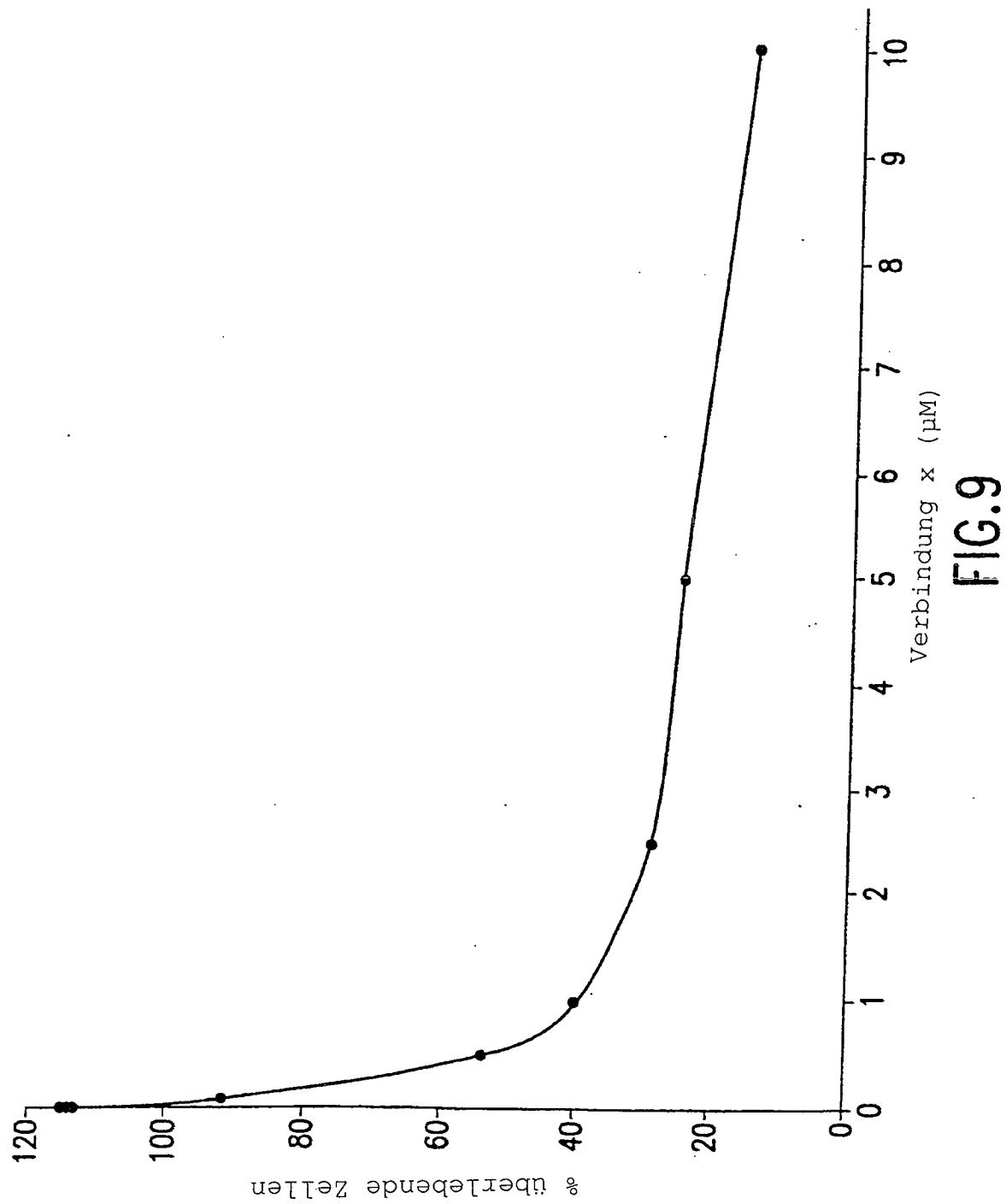
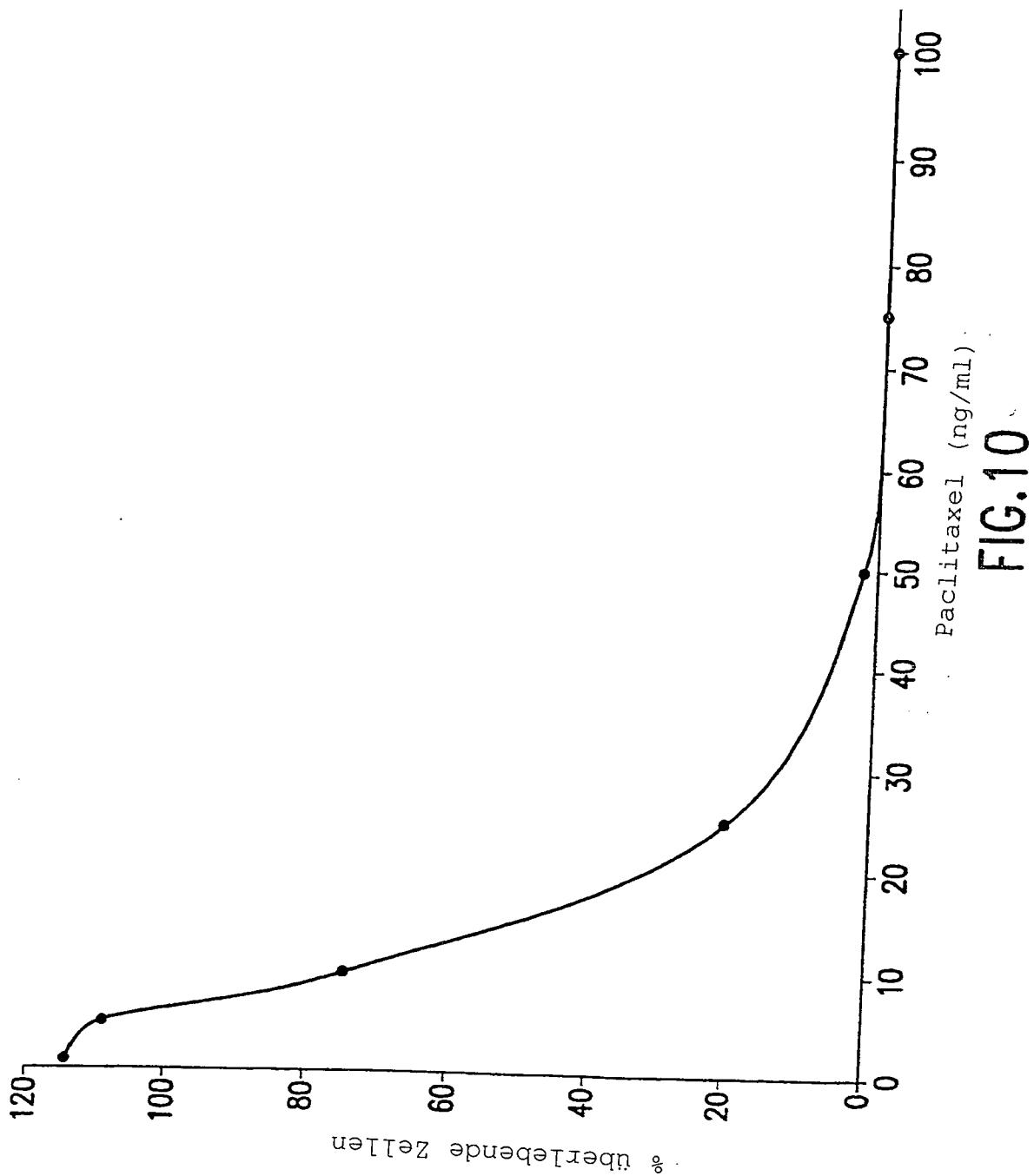


FIG. 8





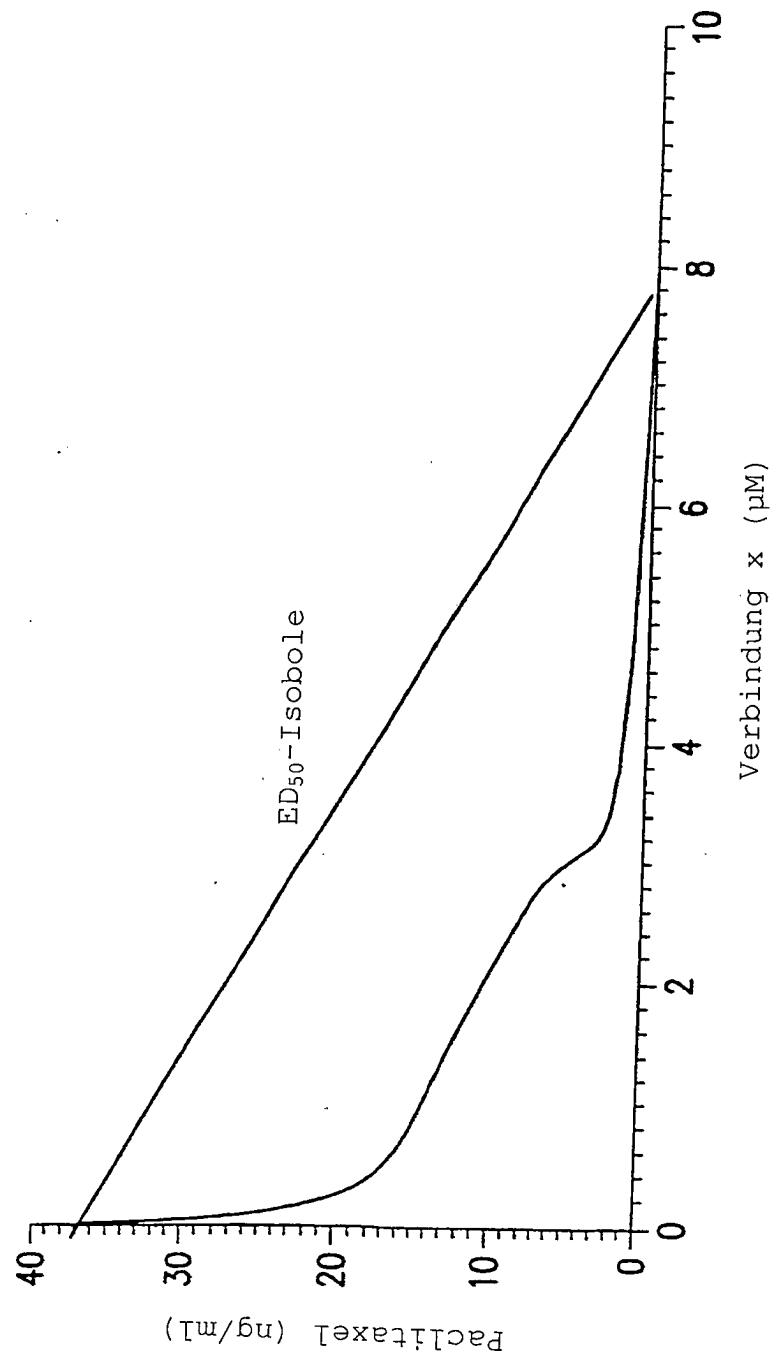


FIG. 11

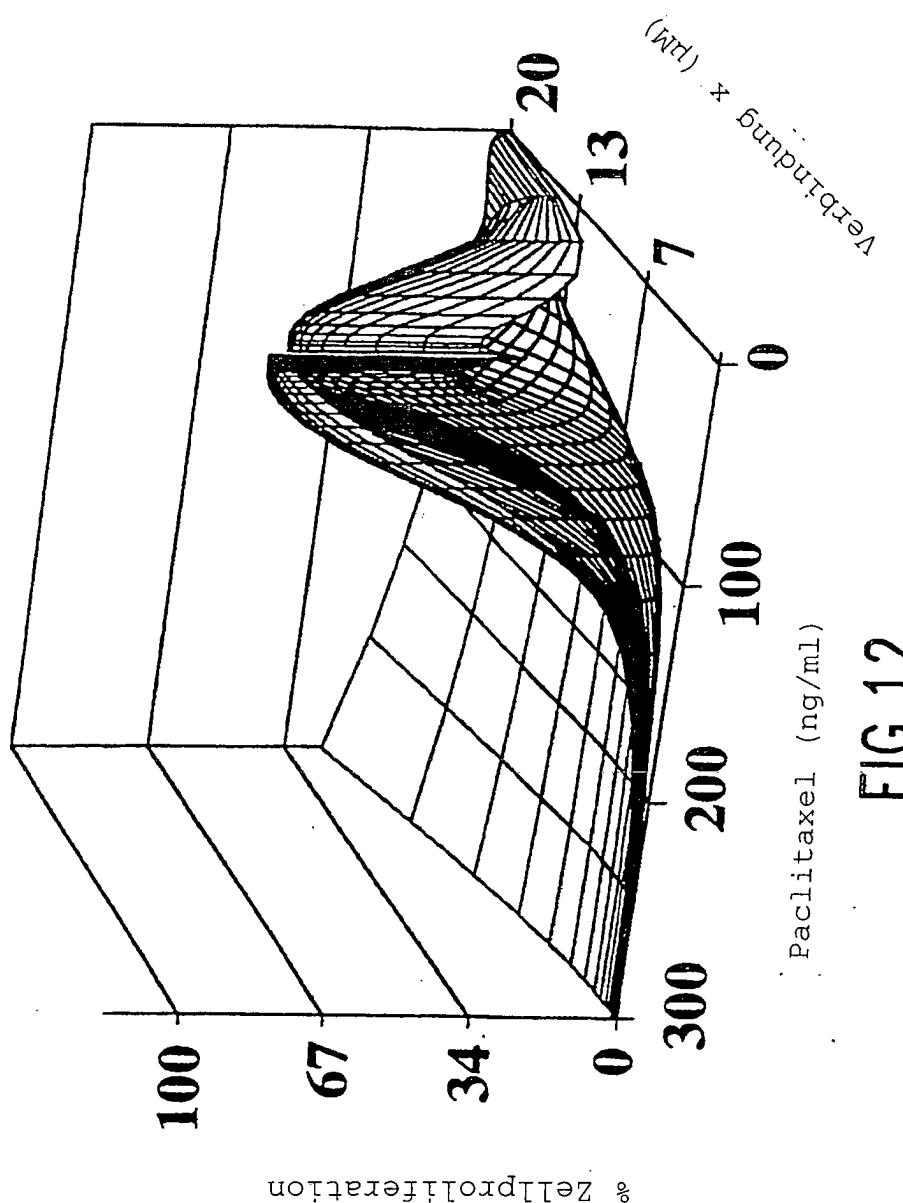


FIG.12

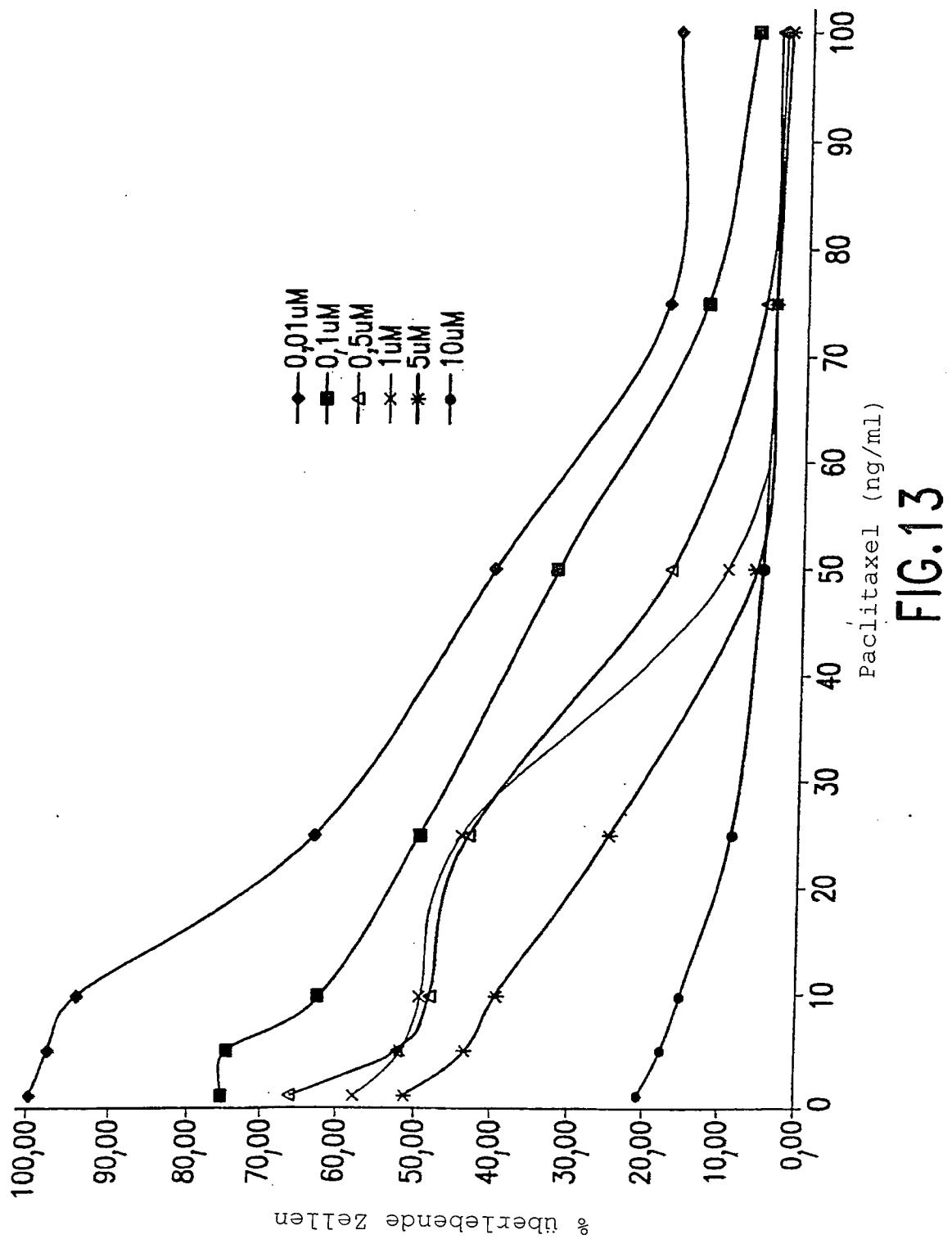


FIG. 13

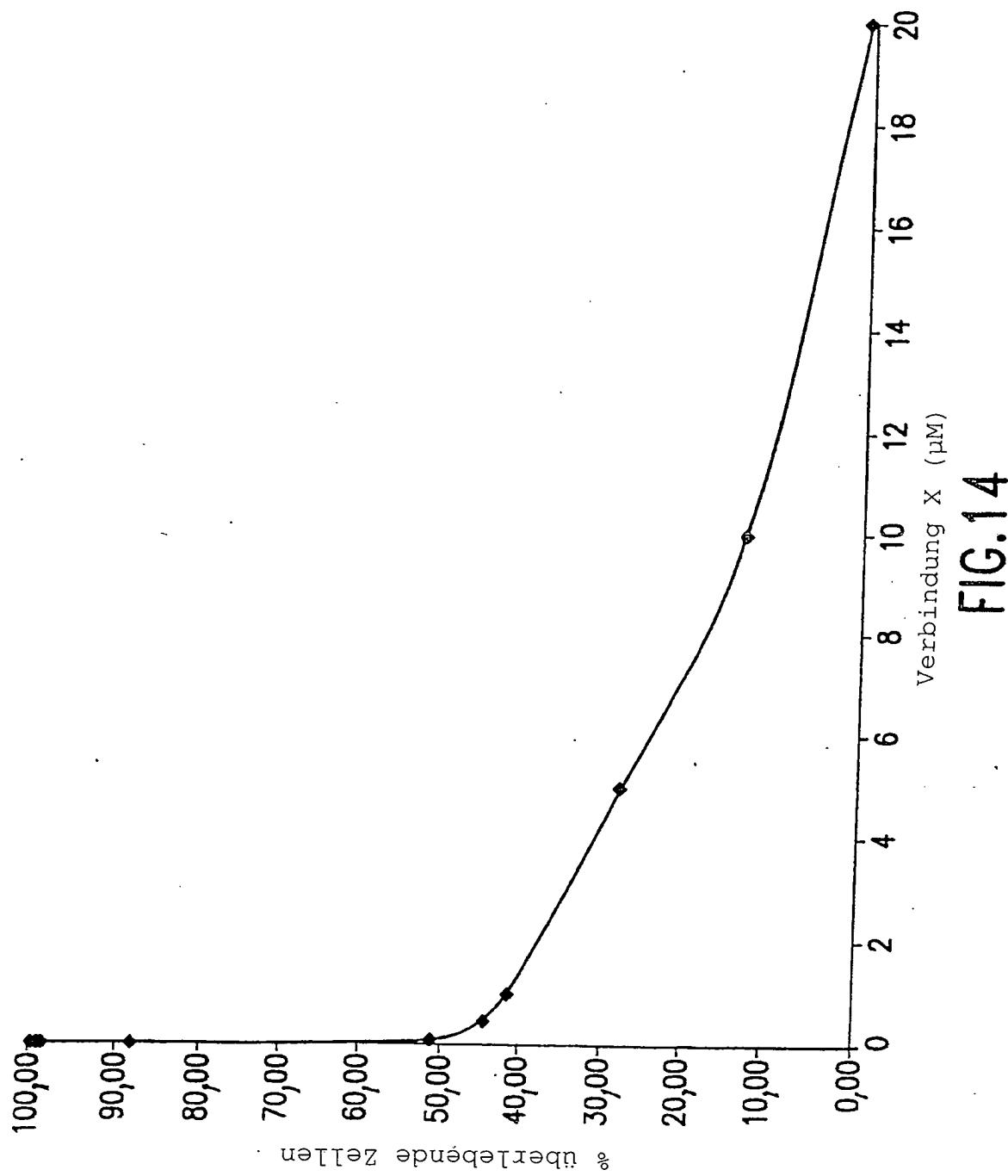
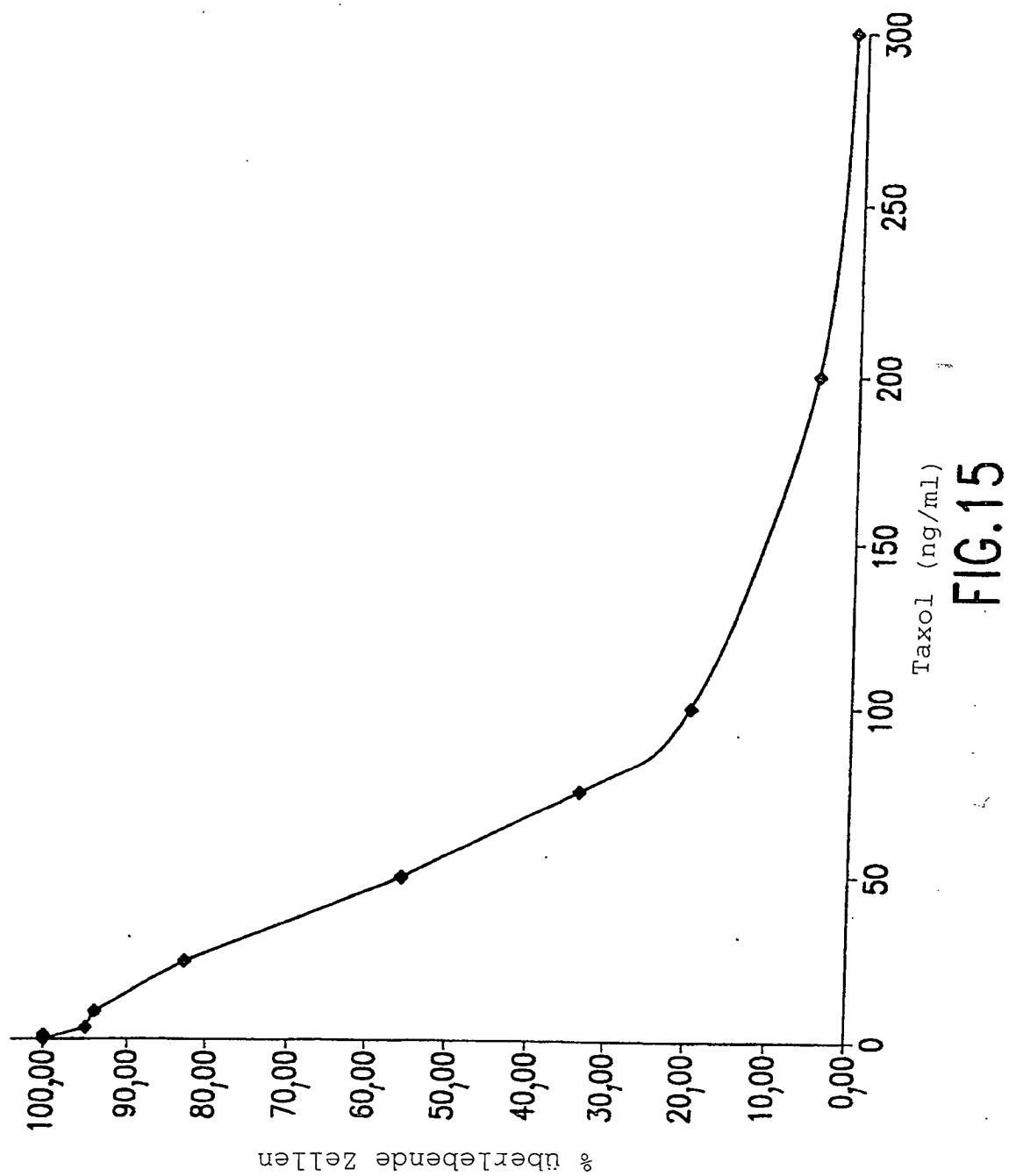


FIG. 14



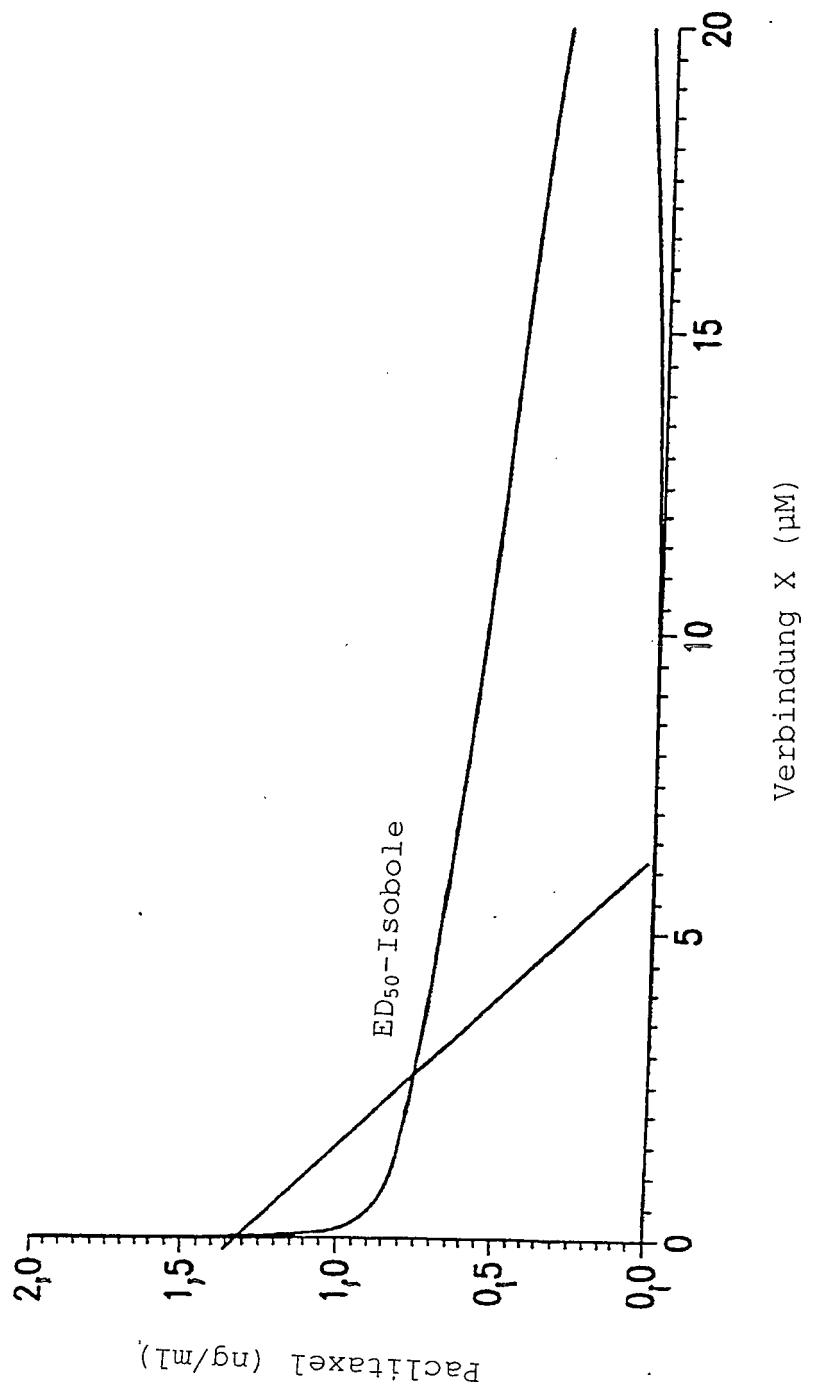


FIG. 16

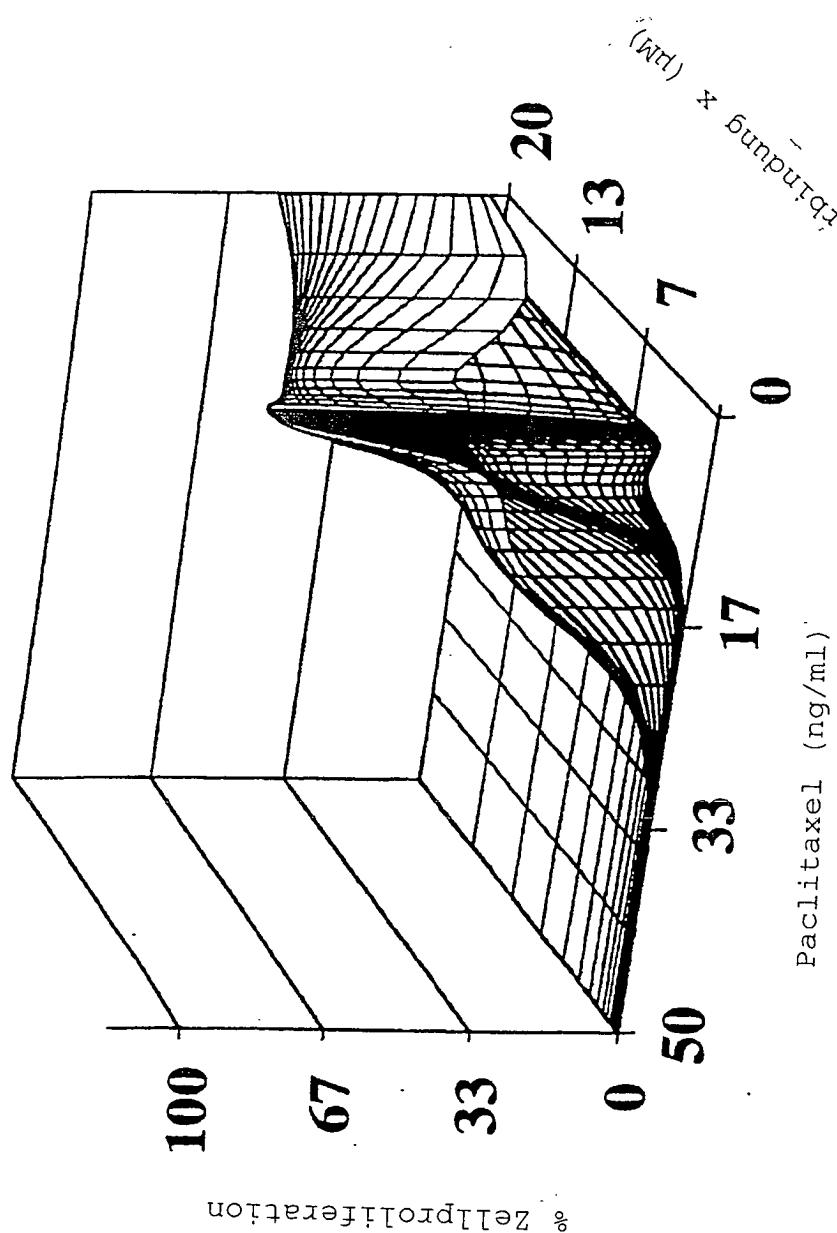


FIG. 17

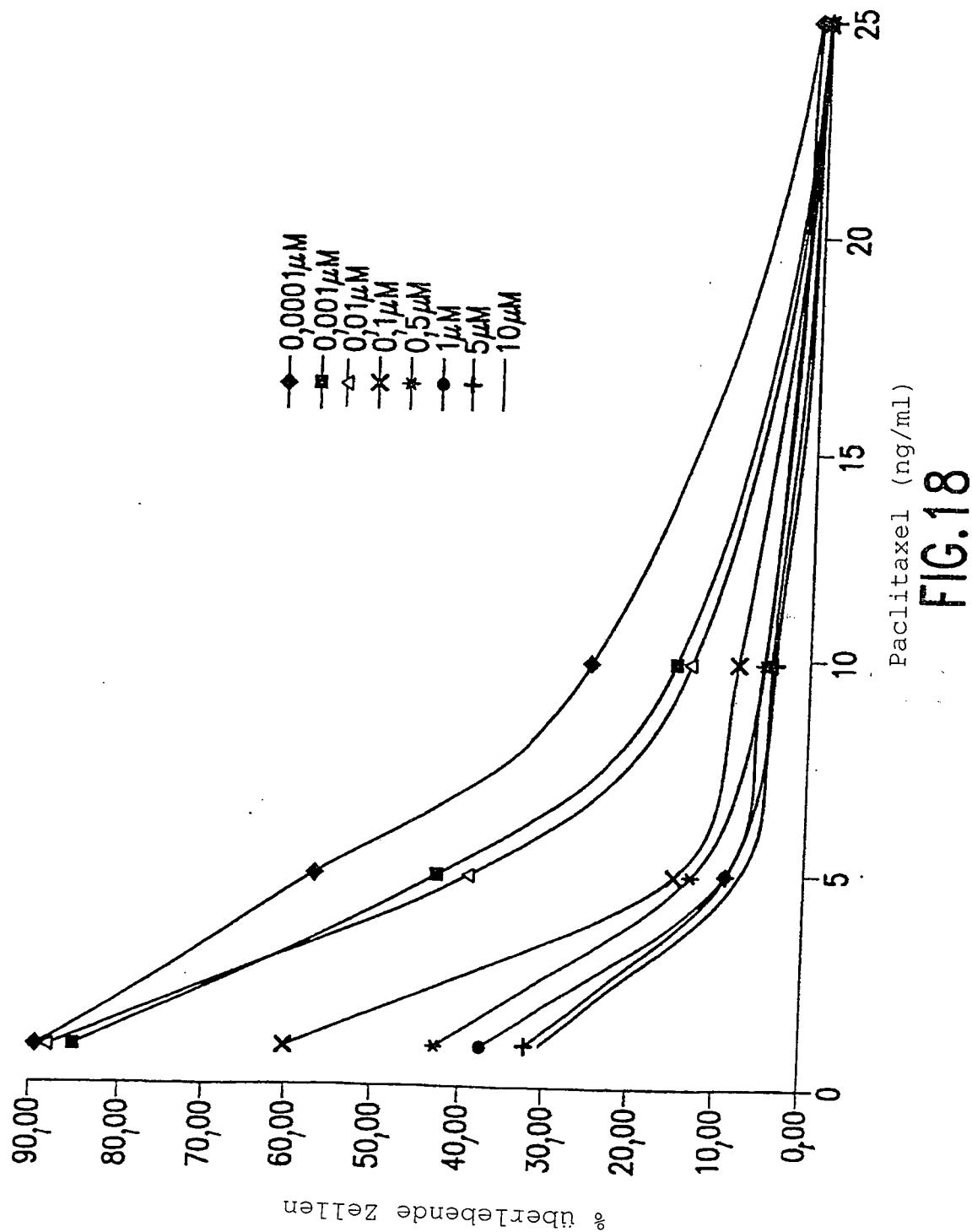


FIG. 18

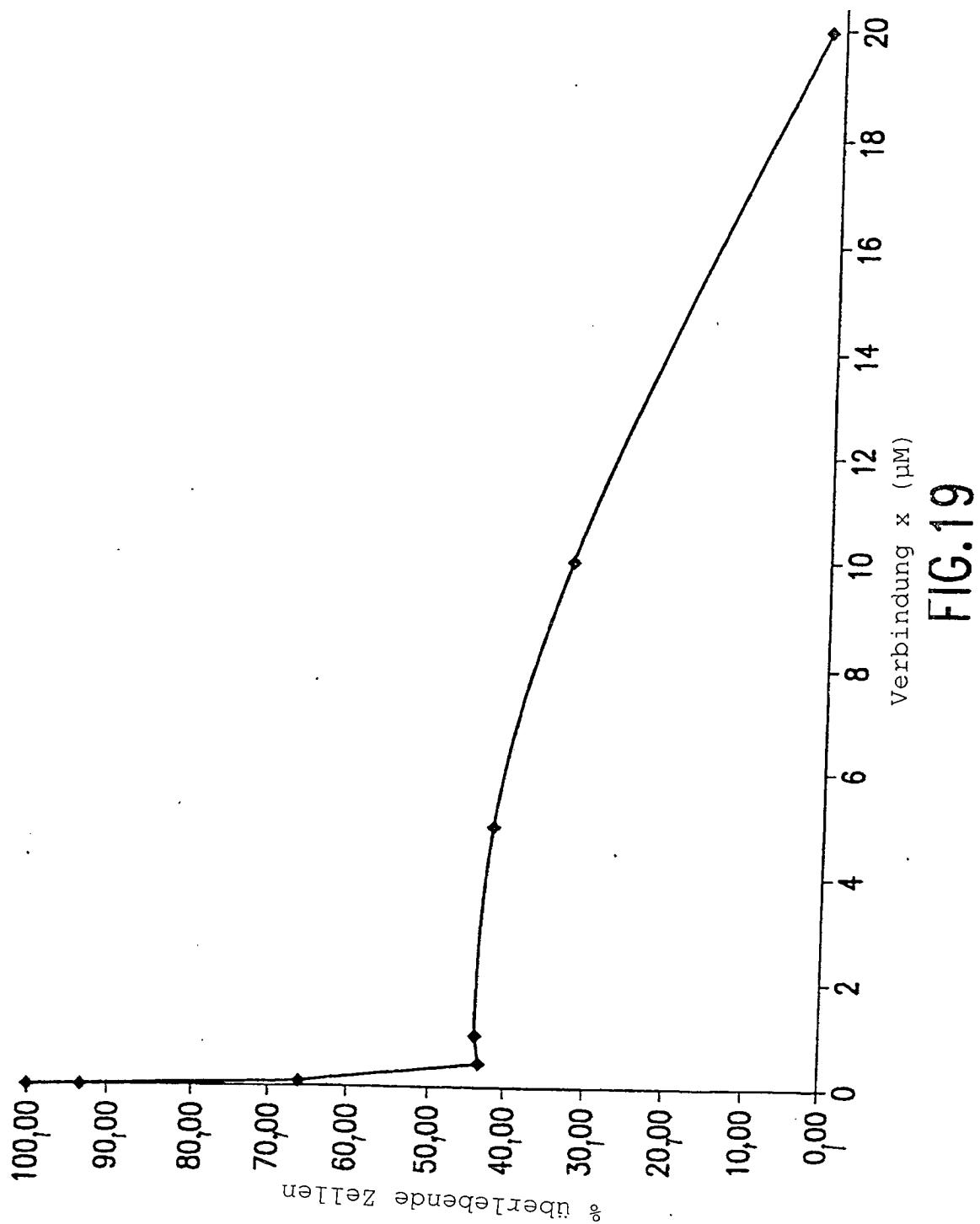
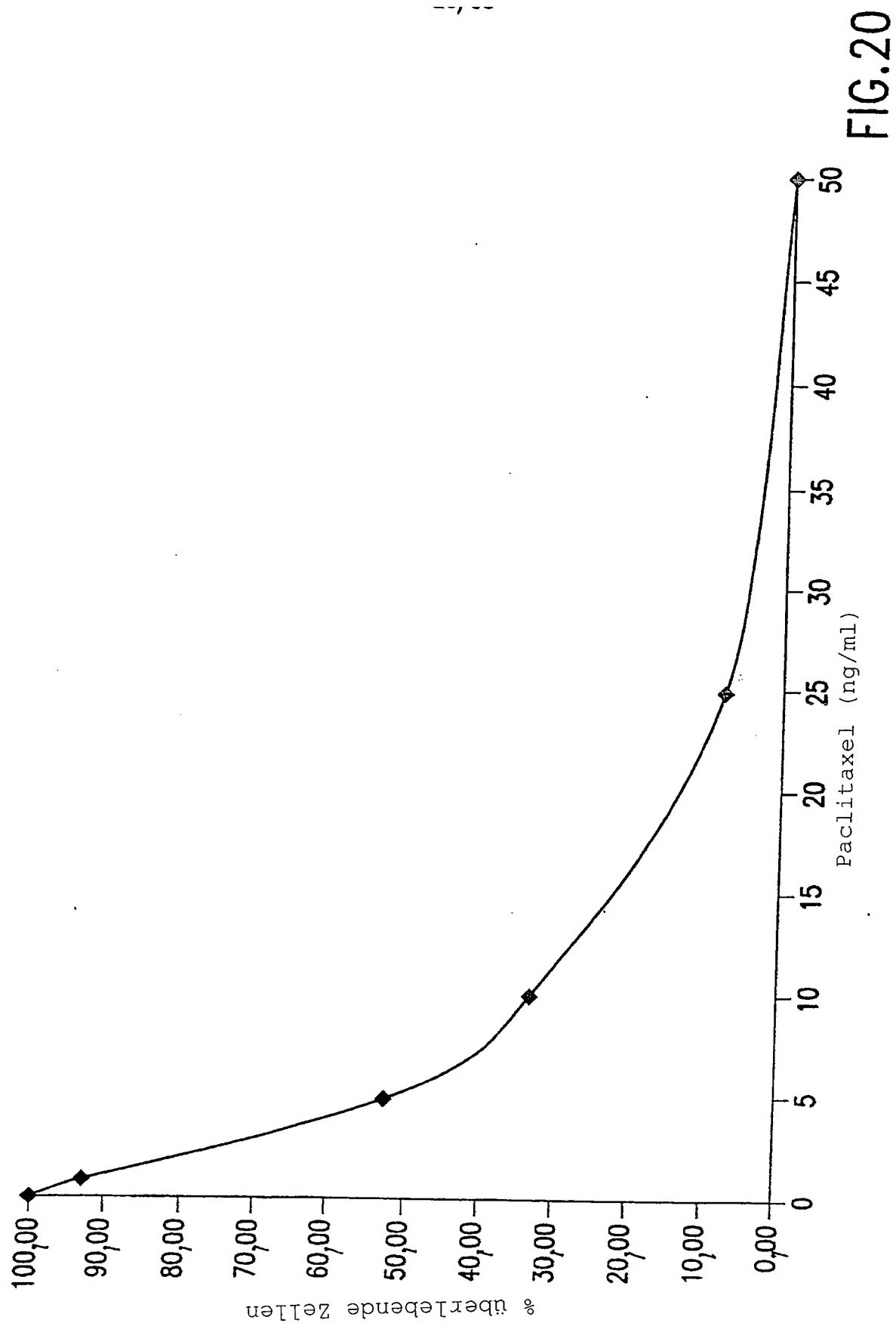


FIG. 19



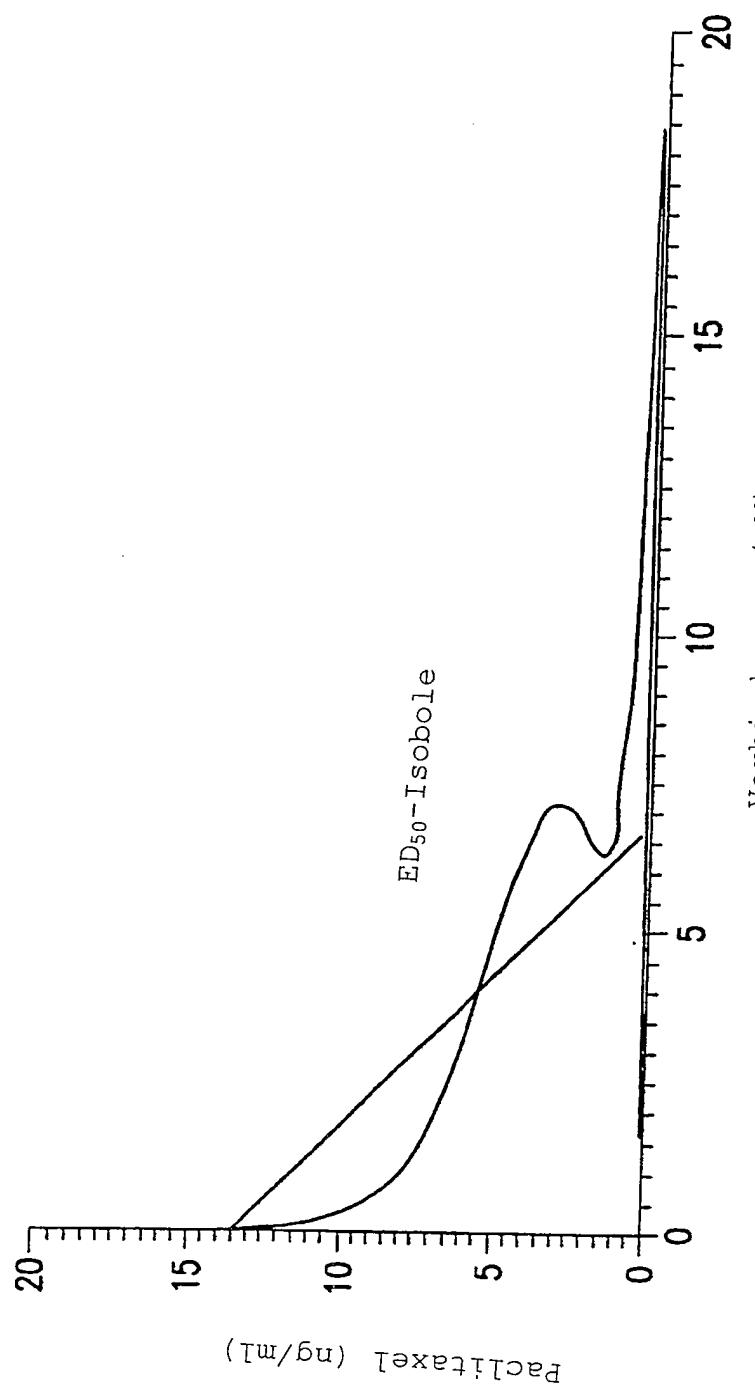


FIG.21

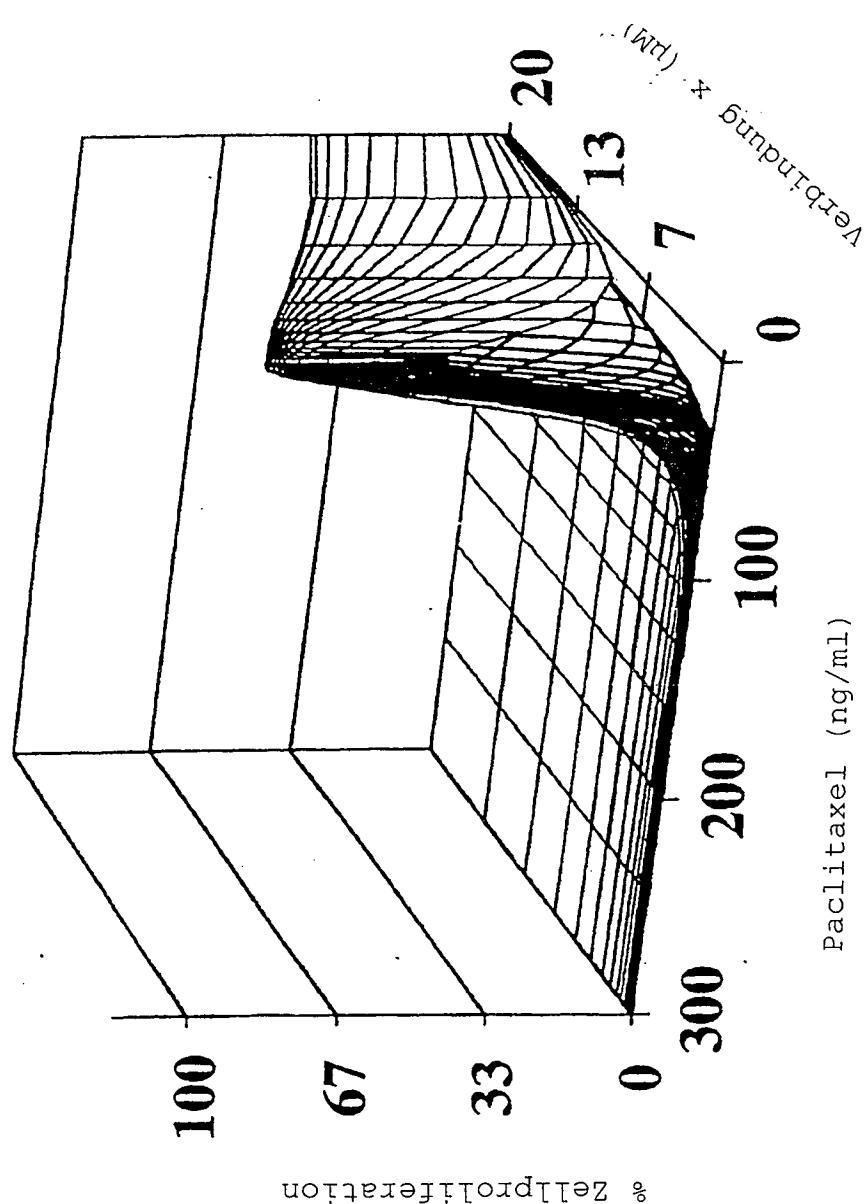
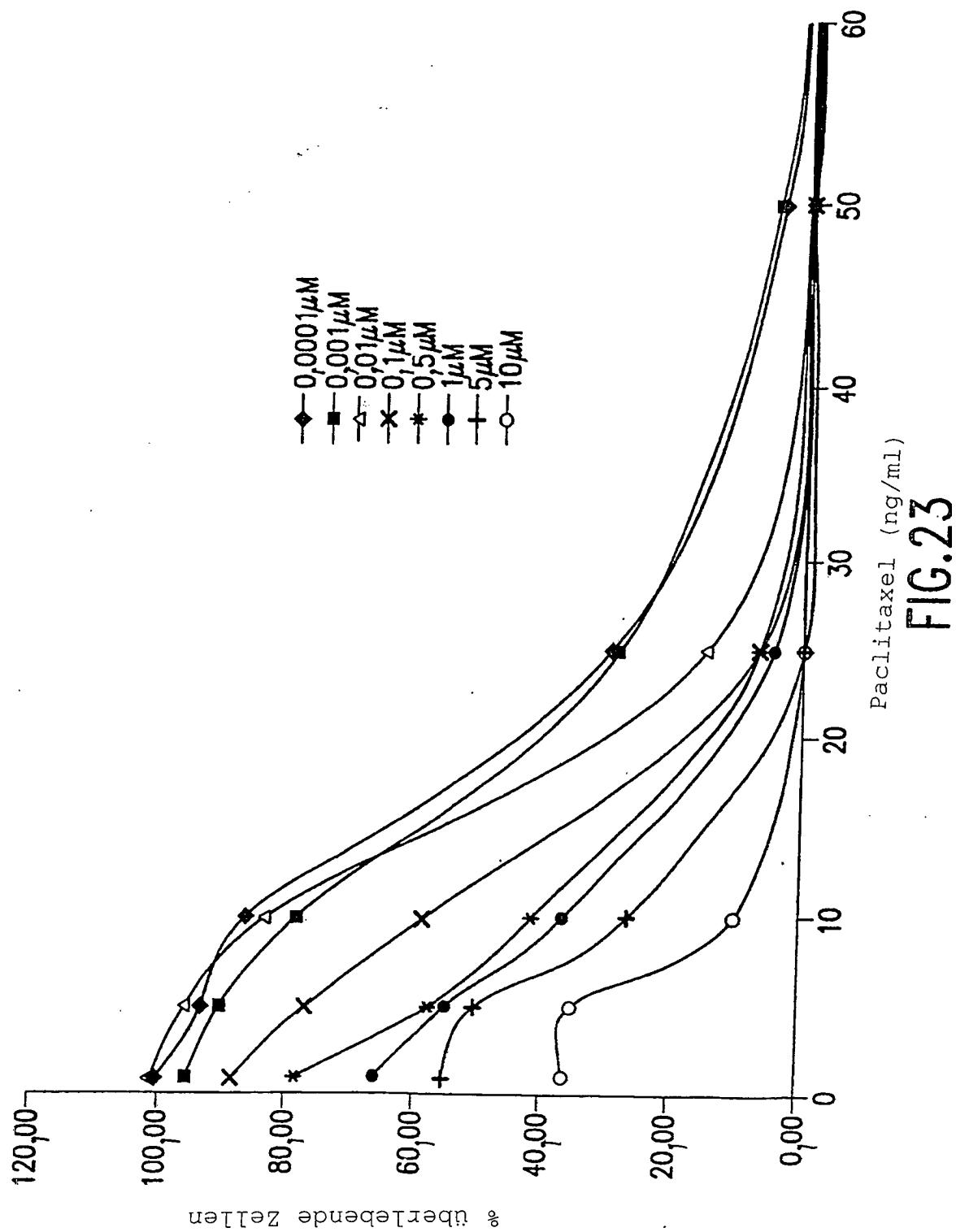


FIG.22



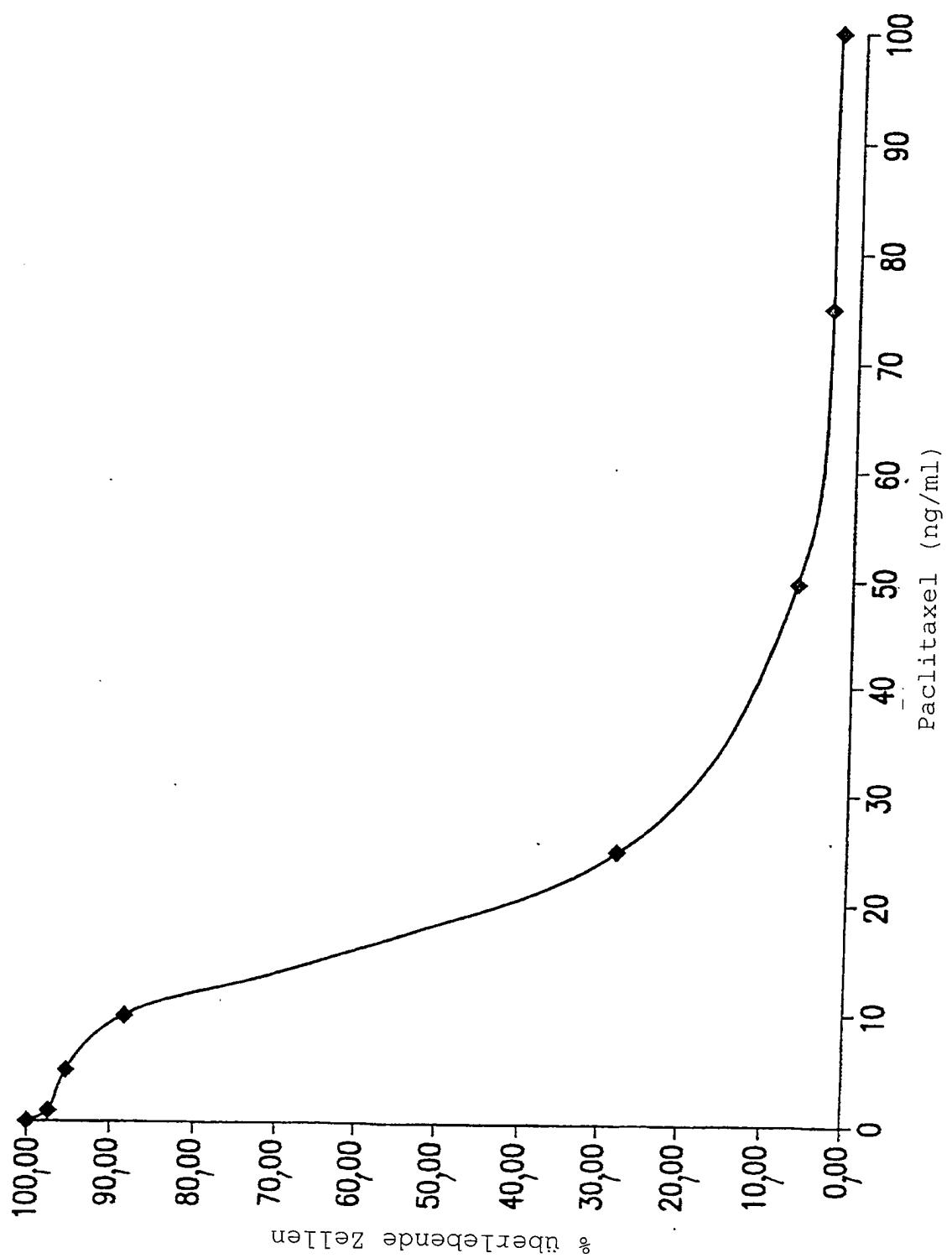
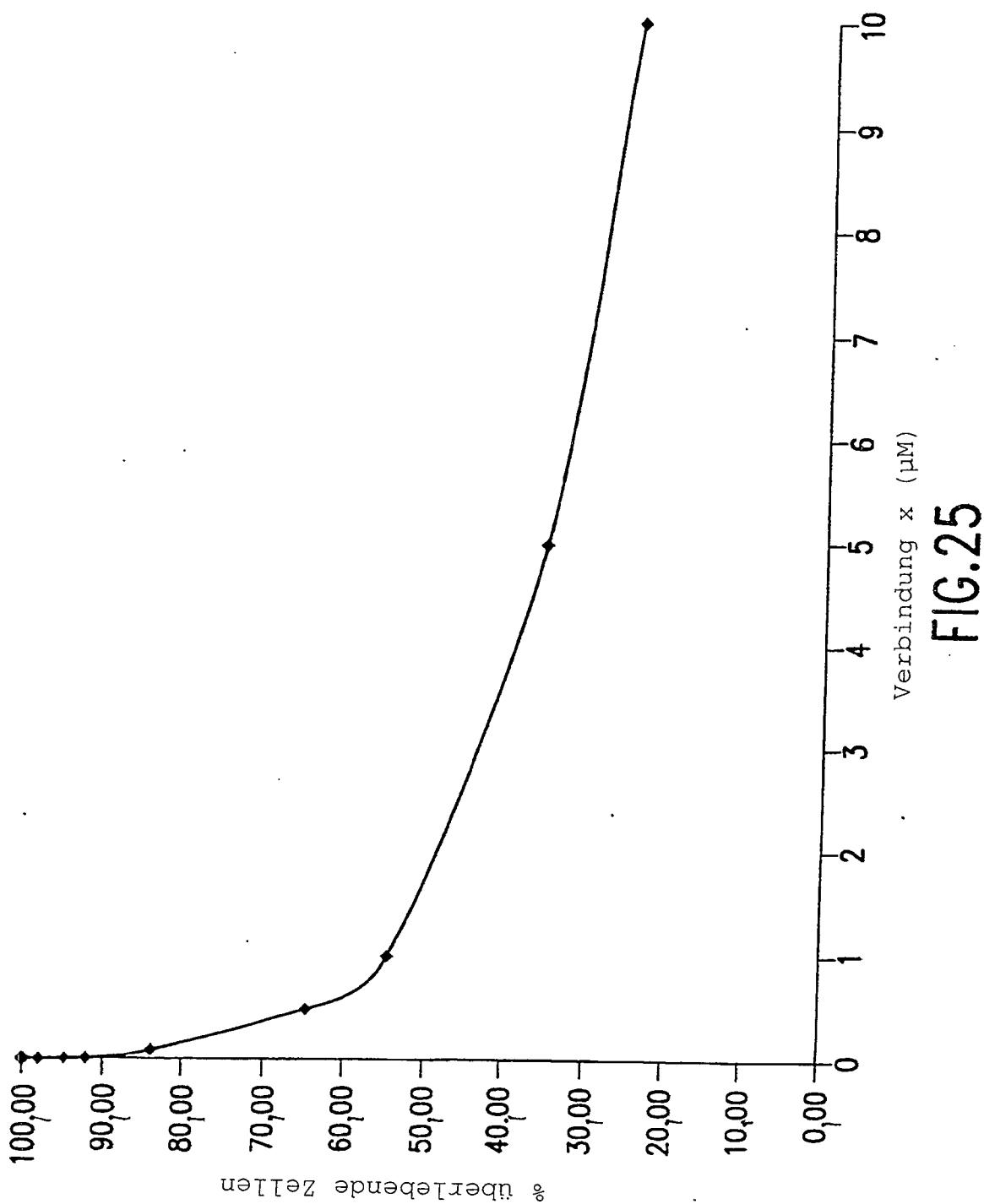
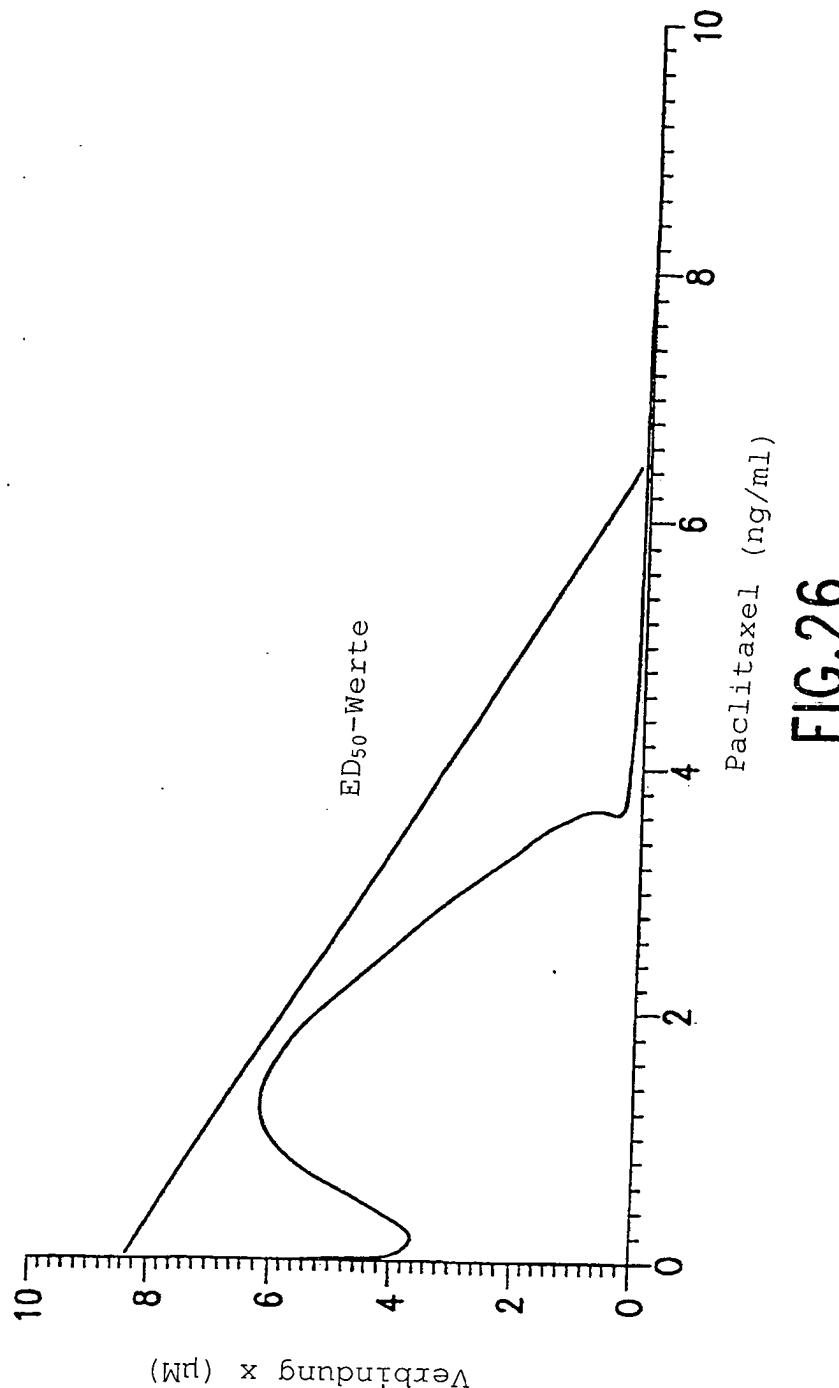


FIG.24





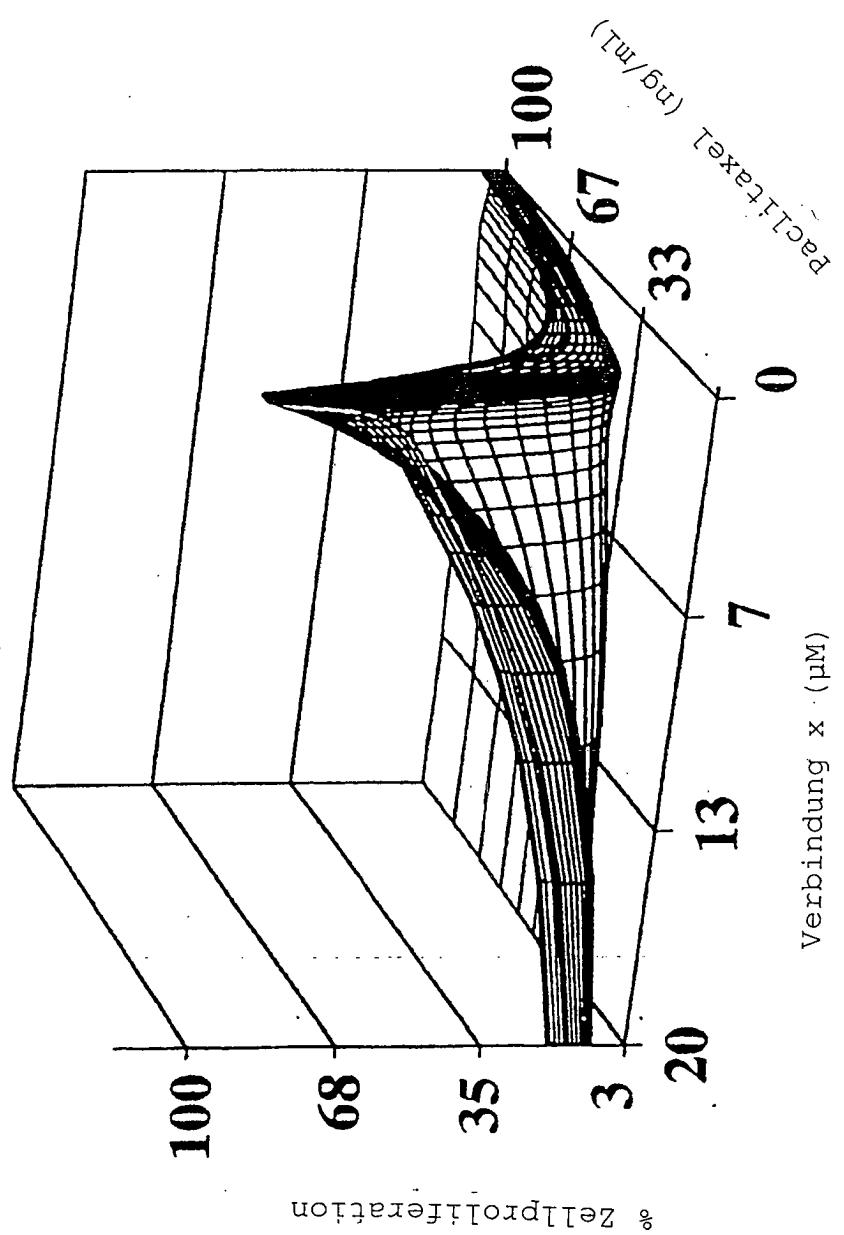


FIG.27

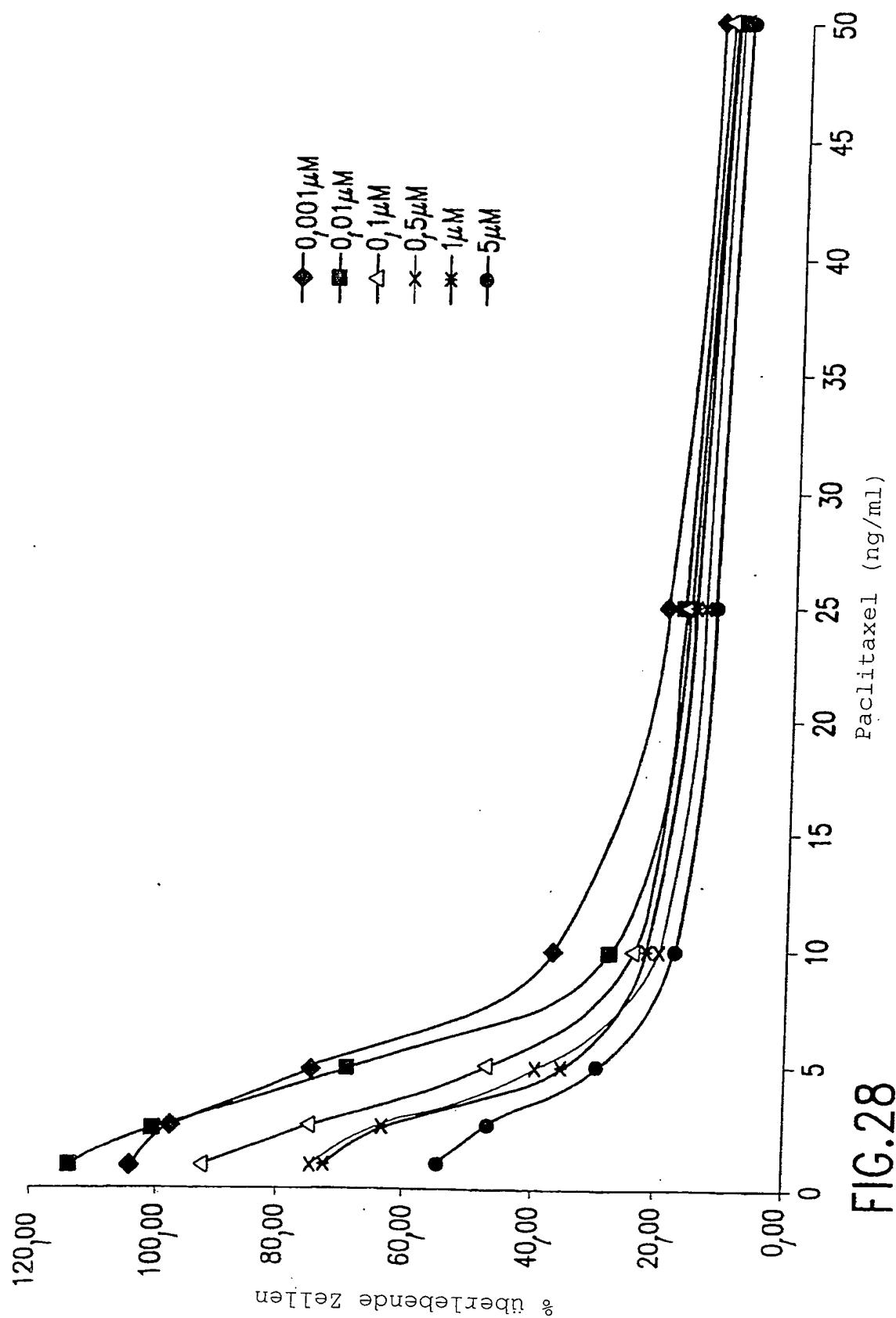


FIG.28

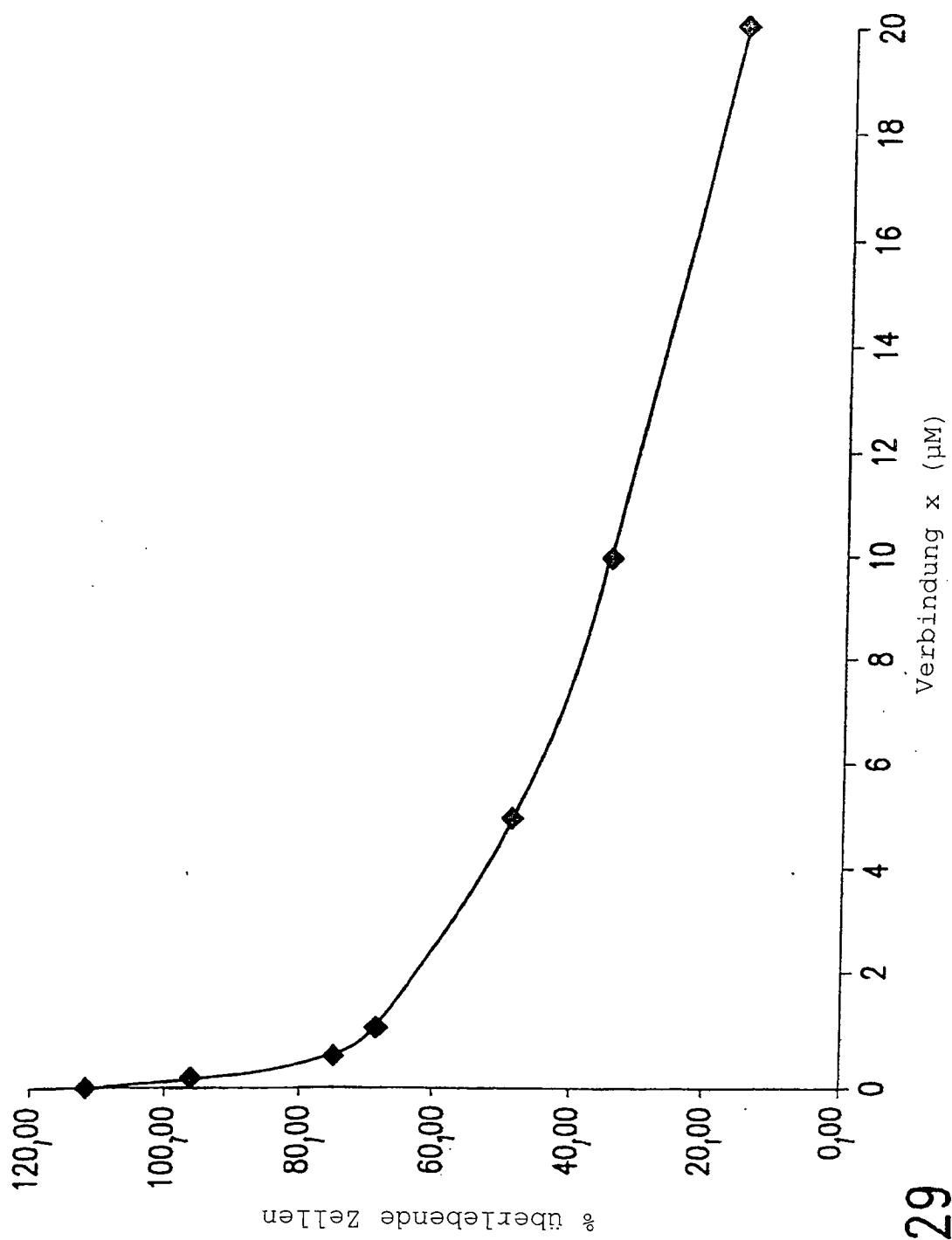


FIG. 29

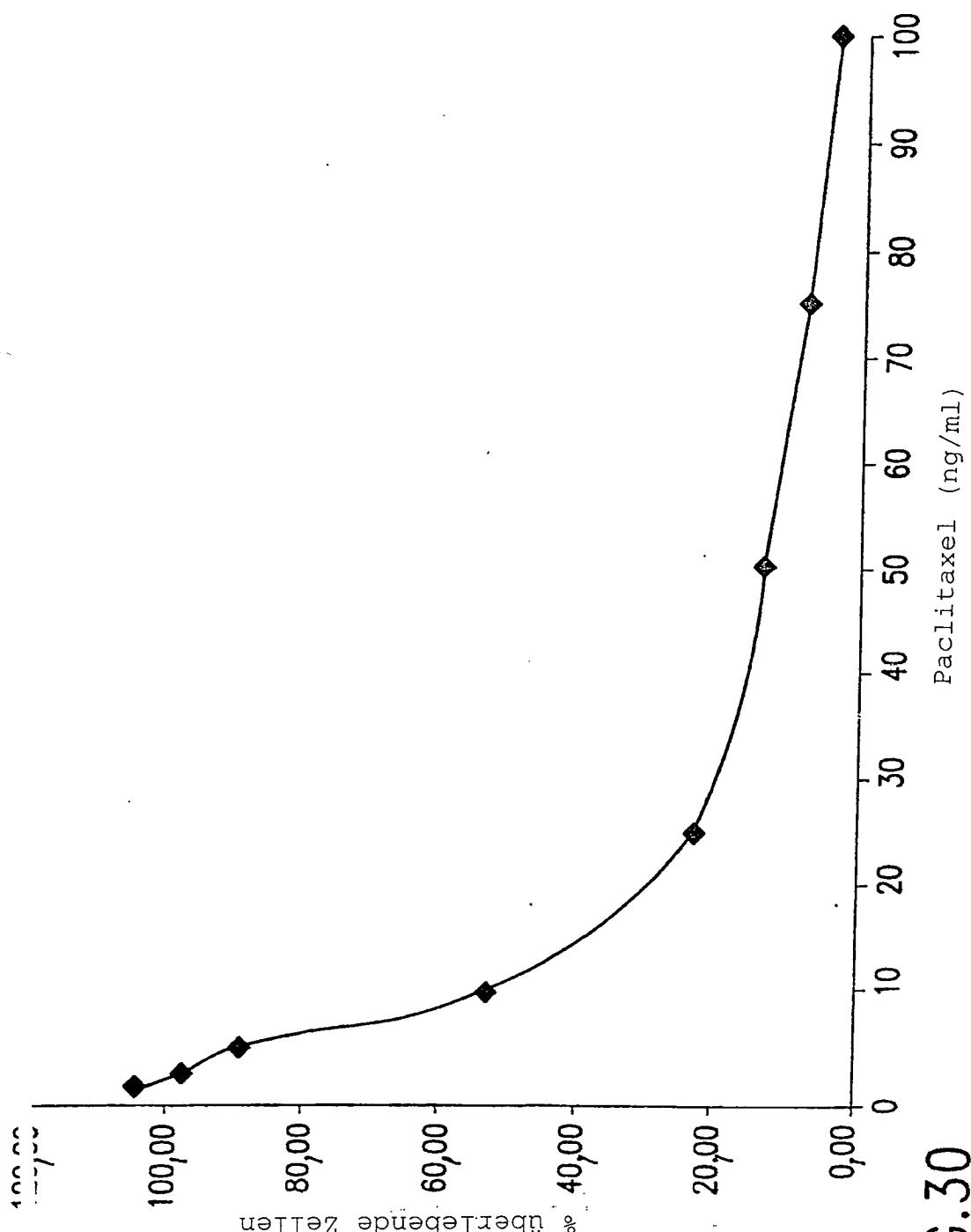


FIG. 30

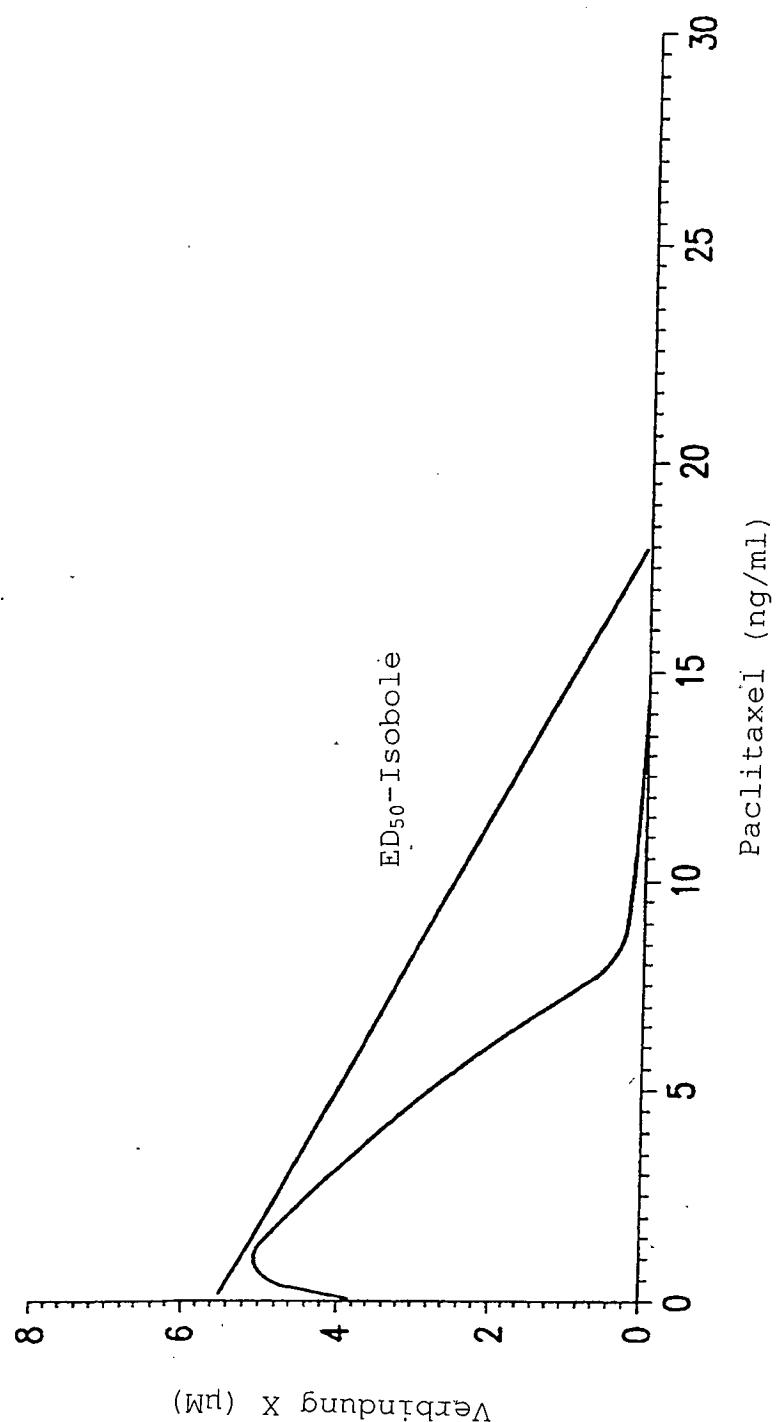


FIG.31

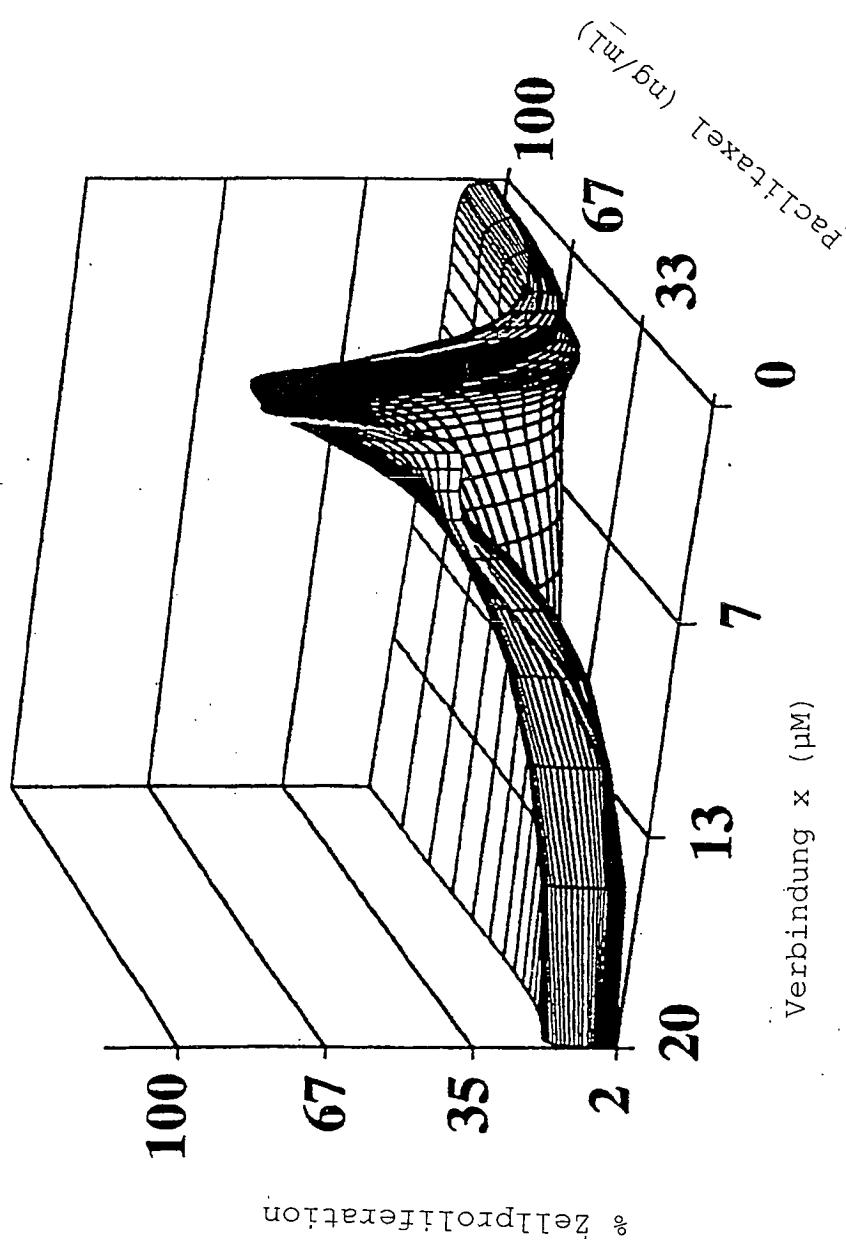


FIG.32

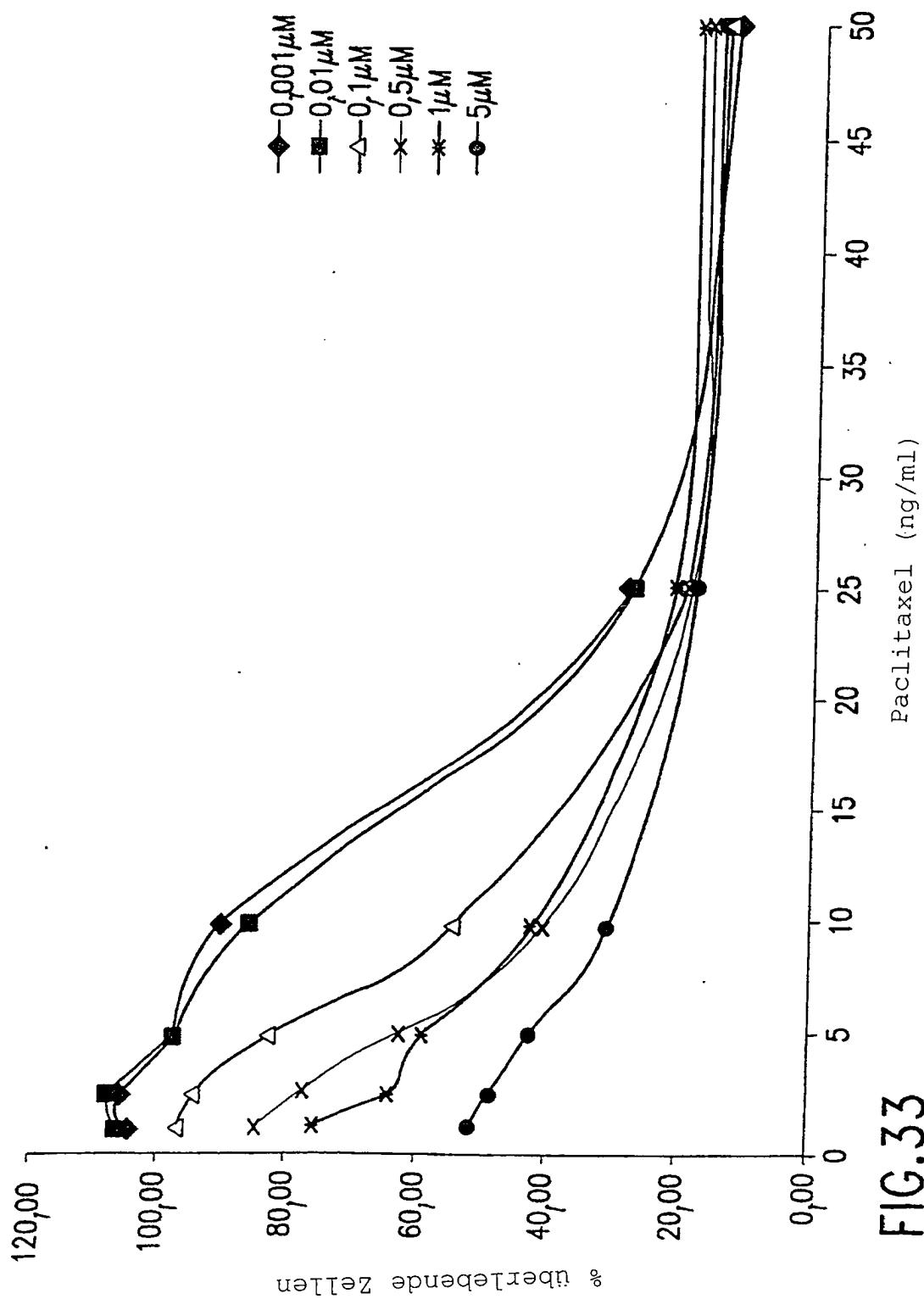


FIG. 33

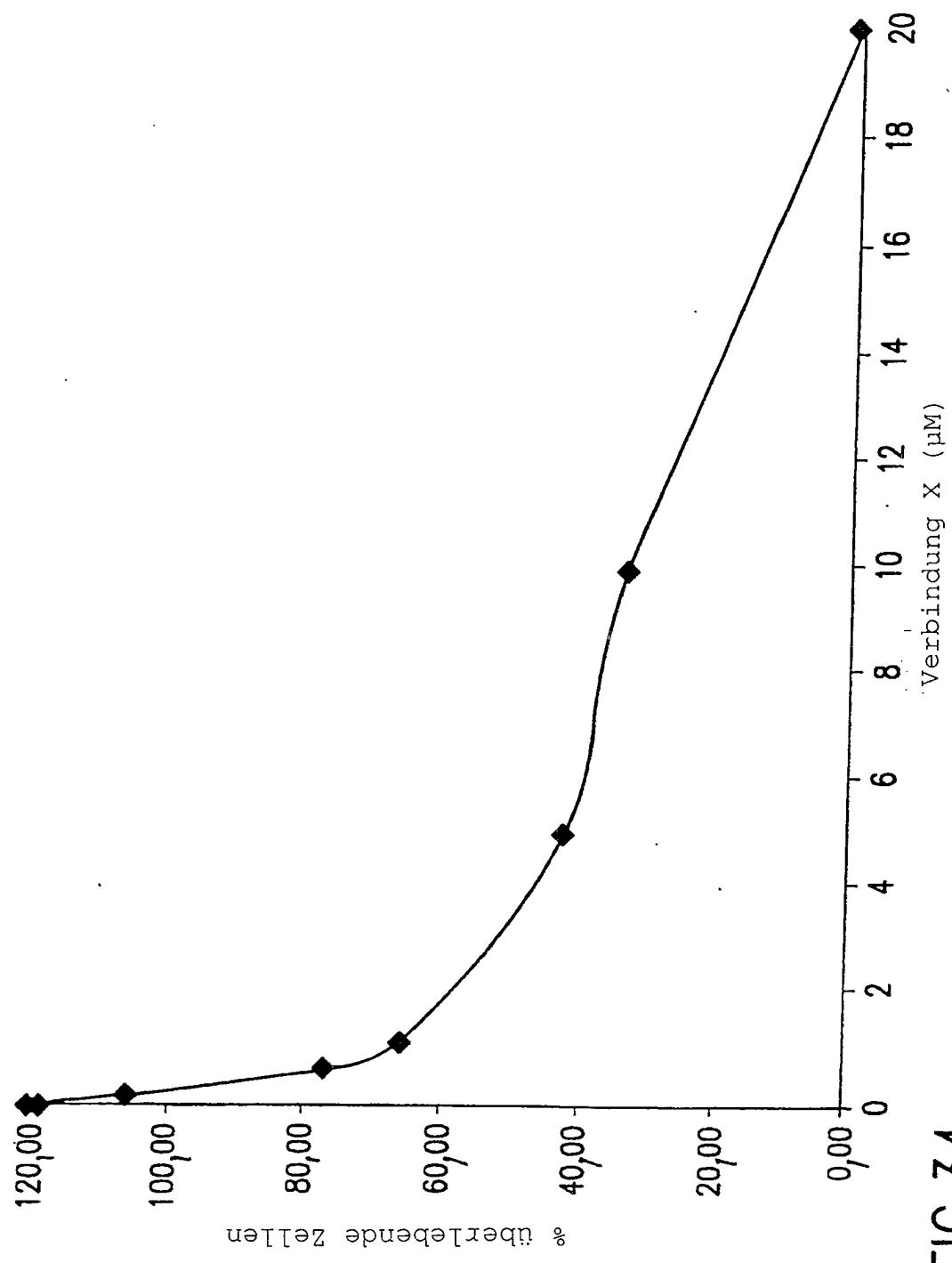


FIG. 34

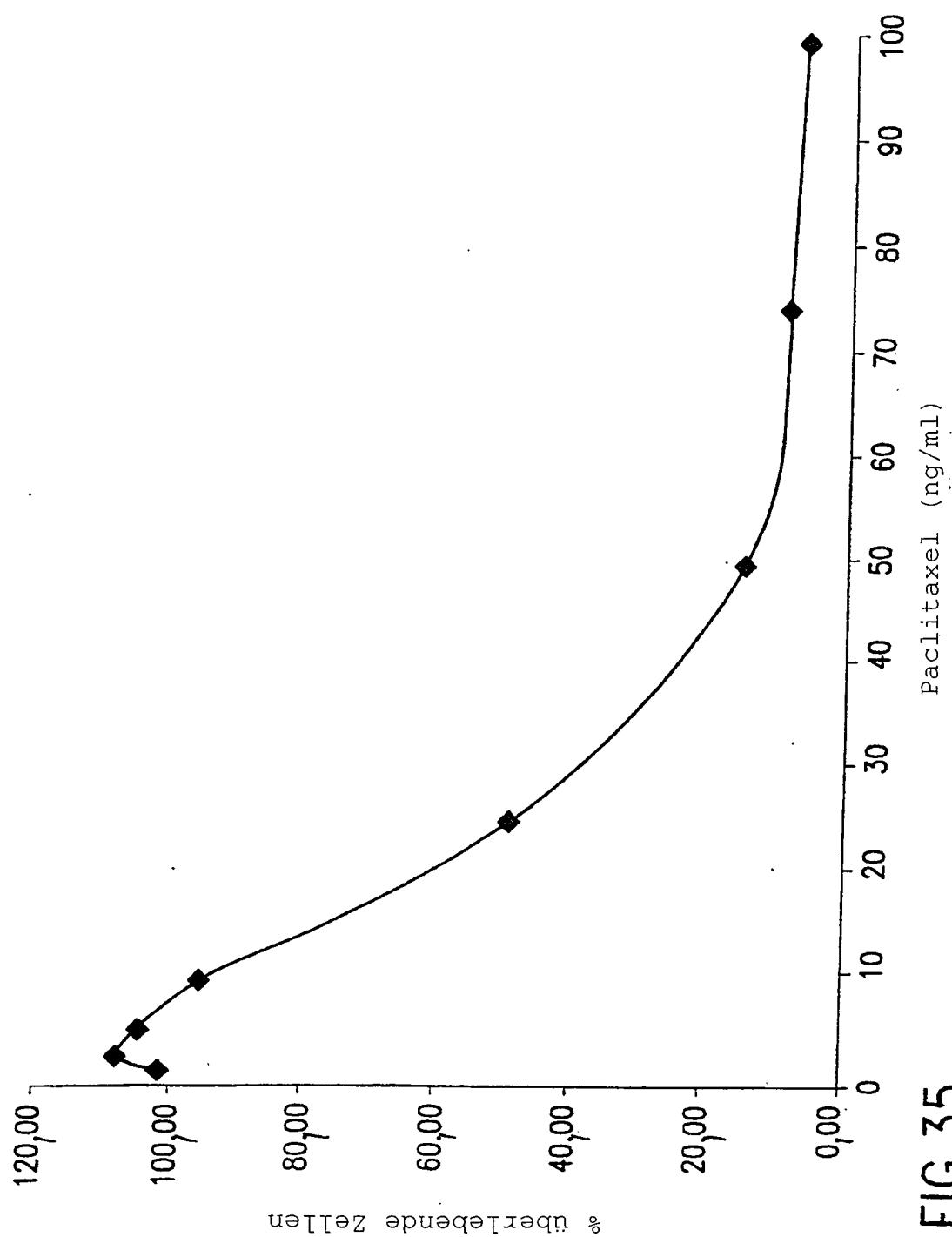


FIG.35

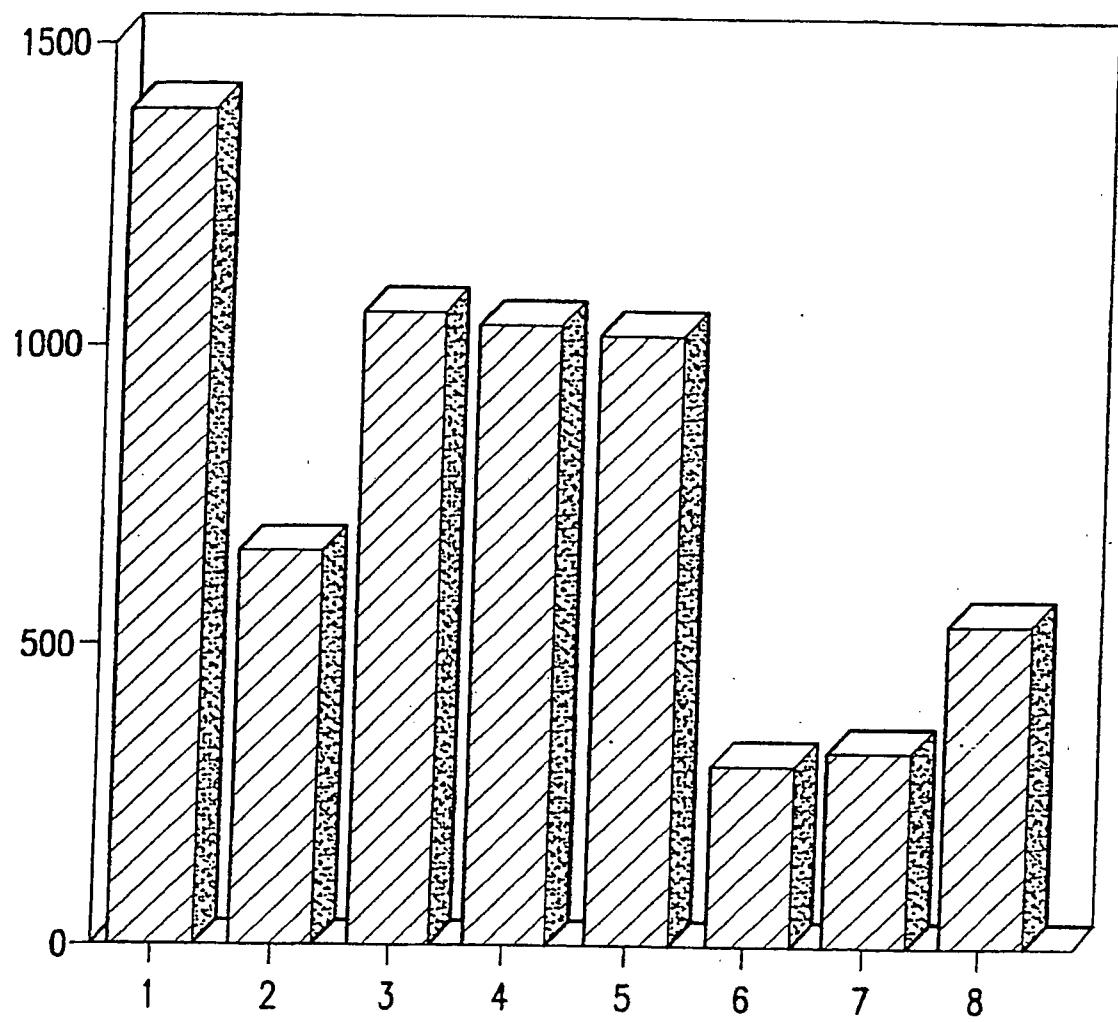


FIG.36

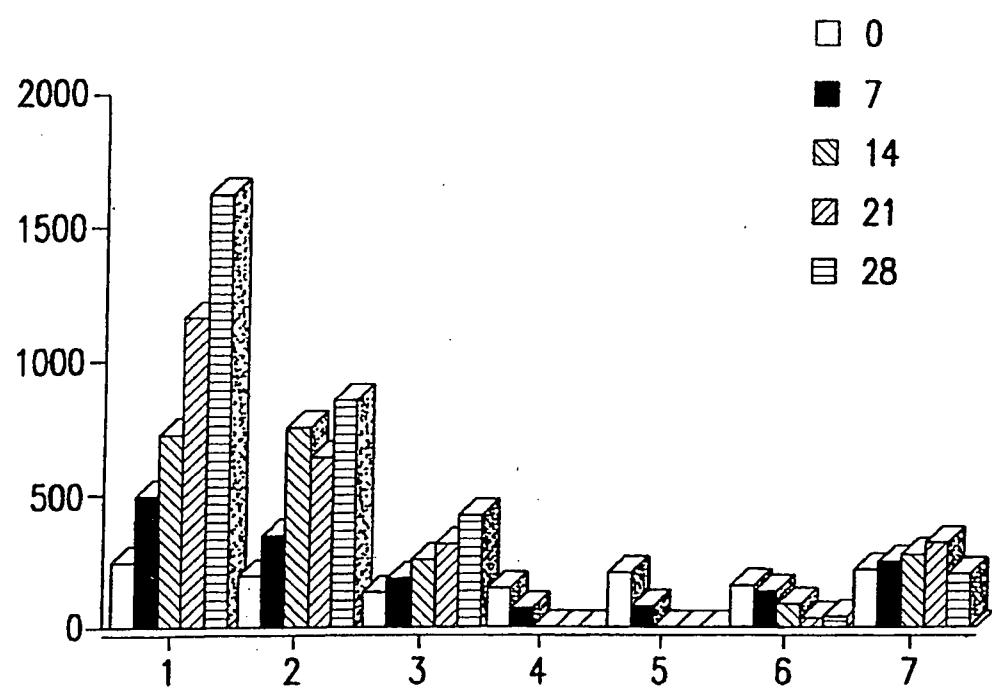


FIG.37

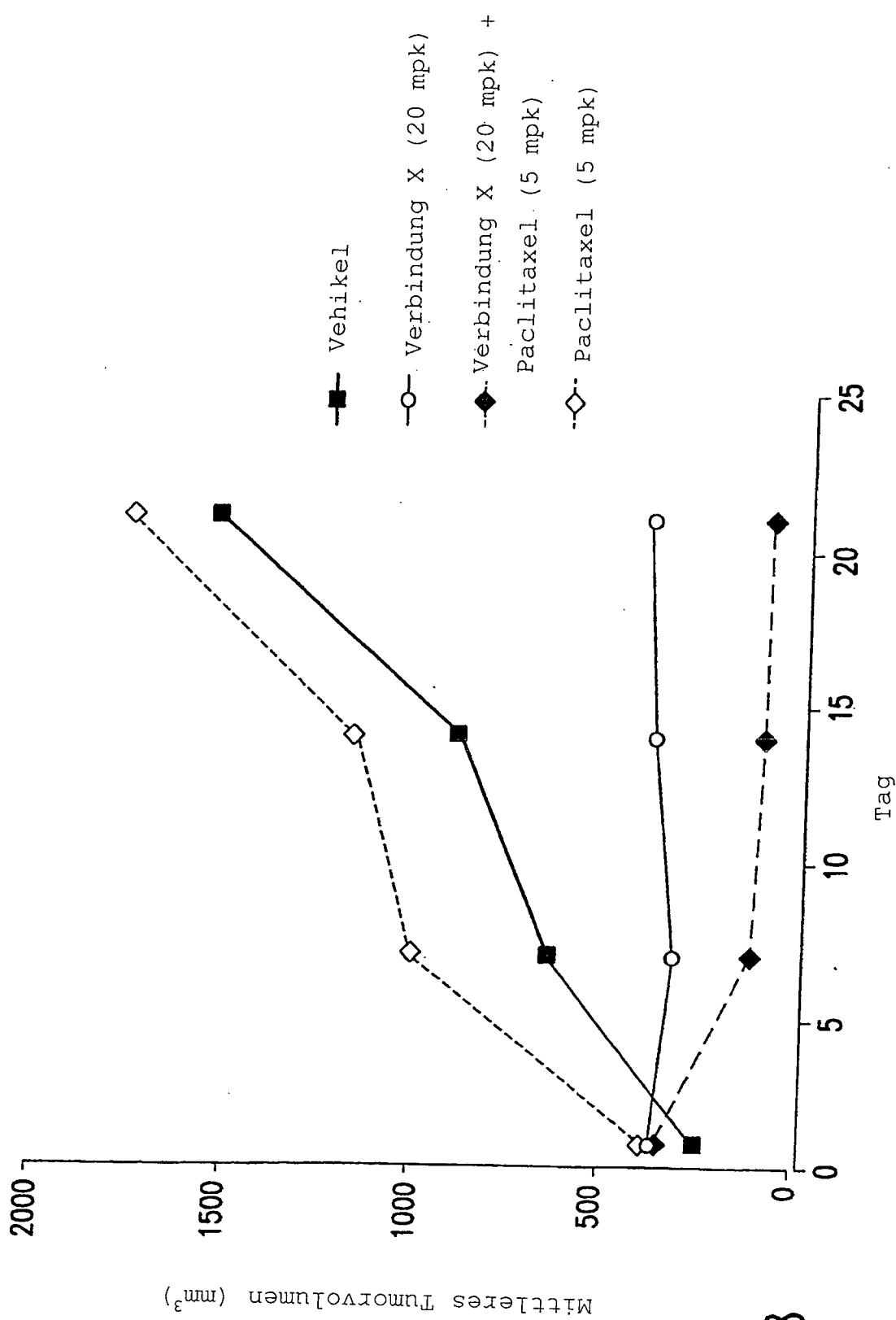


FIG. 38