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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. September 2006 (14.09.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/094602 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07C 211/42 (2006.01) *C07D 263/04* (2006.01)
C07C 211/30 (2006.01) *C07D 239/04* (2006.01)
C07C 49/67 (2006.01) *C07D 239/06* (2006.01)
C07D 211/70 (2006.01) *C07D 211/96* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/001283

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Februar 2006 (13.02.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 010 000.7 4. März 2005 (04.03.2005) DE

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

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **FINSINGER, Dirk** [DE/DE]; Im Fiedlersee 5, 64291 Darmstadt (DE). **BRUGE, David** [FR/DE]; Grosse Eschenheimer Strasse 41, 60313 Frankfurt/Main (DE). **BUCHSTALLER, Hans-Peter** [AU/DE]; Neckarstrasse 6, 64347 Griesheim (DE). **EMDE, Ulrich** [DE/DE]; Spitzwegpfad 1, 64291 Darmstadt (DE). **SCHIEMANN, Kai** [DE/DE]; Am Roedergraben 8, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE). **STAEHLE, Wolfgang** [DE/DE]; Neuweg 14c, 55218 Ingelheim (DE). **AMENDT, Christiane** [DE/DE]; Barkhausstrasse 22, 64289 Darmstadt (DE). **HEISS, Nina** [DE/DE]; Bahnhofstrasse 9-13, 69115 Heidelberg (DE). **ZENKE, Frank** [DE/DE]; Schulzengasse 7, 64291 Darmstadt (DE).

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

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

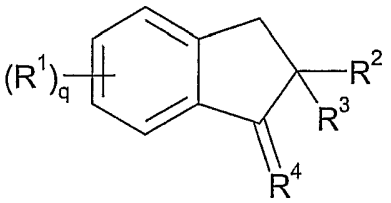
(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,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

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

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

(54) Title: INDANE

(54) Bezeichnung: INDANE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) wherein R^1, R^2, R^3, R^4, and q have the designations cited in patent claim 1. Said compounds can be used, inter alia, for the treatment of tumours.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I) worin R^1, R^2, R^3, R^4, und q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, können u.a. zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

WO 2006/094602 A1

Indane

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

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

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und die Verwendung von Verbindungen von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der mitotische Motor-Proteine, insbesondere des mitotischen Motor-Protein Eg5 eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten.

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I, die bevorzugt eines oder mehrere mitotische Motor-Proteine hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von Krankheiten und Leiden wie Angiogenese, Krebs, Tumor-entstehung, -wachstum und -verbreitung, Arteriosklerose, Augen-erkrankungen, choroidale Neovaskularisierung und diabetische Retinopathie, Entzündungserkrankungen, Arthritis, Neurodegeneration, Restenose, Wundheilung oder Transplantatabstossung. Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie oder Prophylaxe von Krebserkrankungen.

Während der Mitose regulieren verschiedenen Kinesine die Ausbildung und Dynamik des Spindelapparates, der für eine korrekte und koordinierte Ausrichtung und Separation der Chromosomen verantwortlich ist. Es wurde beobachtet, dass eine spezifische Inhibierung eines mitotischen Motor-Proteins - Eg5 - zu einem Kollaps der Spindelfasern führt. Daraus resultiert, dass die Chromosomen nicht mehr korrekt auf die Tochterzellen aufgeteilt werden können. Dies führt zu mitotischem Arrest und kann damit das

Absterben der Zelle verursachen. Eine Hochregulierung des Motorproteins Eg5 wurde z.B. in Gewebe von Brust- Lungen- und Colon- Tumoren beschrieben. Da Eg5 eine für die Mitose spezifische Funktion einnimmt, sind hauptsächlich sich schnell teilende Zellen und nicht vollständig ausdifferenzierte Zellen von einer Eg5 Inhibierung betroffen. Darüber hinaus regelt Eg5 ausschließlich die Bewegung mitotischer Mikrotubuli (Spindelapparat) und nicht die des Cytoskeletts. Dies ist entscheidend für das Nebenwirkungsprofil, da z.B. Neuropathien, wie sie bei Taxol beobachtet werden, nicht oder nur abgeschwächt auftreten. Daher ist die Inhibierung von Eg5 durch organische Moleküle ein relevantes Therapiekonzept für die Behandlung von malignen Tumoren.

Generell können alle soliden und nicht soliden Tumore mit den Verbindungen der Formel I behandelt werden, wie z.B. die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkarzinom, darunter Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom. Zu weiteren Beispielen zählen Prostata-, Bauchspeicheldrüsen- und Brustkarzinom.

Es wurde überraschend gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine spezifische Inhibierung der mitotischen Motor-Proteine, insbesondere Eg5 bewirken. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bevorzugt eine vorteilhafte biologische Aktivität, die in den, zum Beispiel hierin beschrieben Assays, leicht nachweisbar ist. In derartigen Assays zeigen und bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt einen inhibierenden Effekt, der gewöhnlich durch IC_{50}-Werte in einem geeigneten Bereich, bevorzugt im mikromolaren Bereich und bevorzugter im nanomolaren Bereich dokumentiert wird.

Wie hierin besprochen, sind Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindung für verschiedene Erkrankungen relevant. Dementsprechend sind die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch eine Inhibierung eines

oder mehrerer mitotischer Motor-Proteine, insbesondere Eg5, beeinflusst werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine vorteilhafte Wirkung aufweisen.

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

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

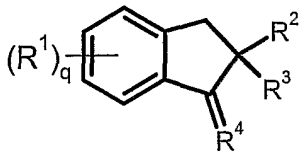
Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des Patienten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

STAND DER TECHNIK

Ähnliche Verbindungen sind in US3328411 beschrieben, sind aber nicht im Zusammenhang mit Krebsbehandlungen genannt und/oder enthalten nicht die erfindungswesentlichen Merkmale.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I:



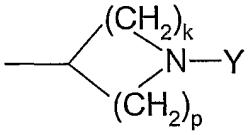
I

wobei

R^1 H, A, Ar, Het, Phenyl, Methyl, OR^4, SR^4, OAr, SAr, $N(R^4)_2$, $N\ R^4Ar$, Hal, NO_2, CN, $(CH_2)_mCOOR^4$, $(CH_2)_mCOOAr$, $(CH_2)_mCON(R^4)_2$, $(CH_2)_mCONHAr$, COR^4, COAr, $S(O)_mA$, $S(O)_mAr$, NHCOA, NHCOAr, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar$ oder $SO_2N(R^4)_2$,

R^2, R^3 unabhängig voneinander A, Het, H, -OH, -OA, -OAr, Ar, -O-CO-A, $-OSO_3R^5$, $-OSO_2R^5$, $-OAr_2R^5$, SO_2R^5, Hal, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, $NHSO_2A$,COA, CHO oder $SO_2N(R^5)_2$, $-(C(R^5)_2)_o$-Ar, $-(CH_2)_o$-Cycloalkyl, $-(CH_2)_o$-OH, $-(CH_2)_o-NR^5$, NO_2, CN, $-(CH_2)_o-COOR^5$, $-(CH_2)_o-CONR^5$, $-(CH_2)_o$-NHCOA, $NHCONR^5$, $-(CH_2)_o-NHSO_2A$, $-(C(R^5)_2)_0$-Ar, bevorzugt einer der Reste R^2 oder $R^3 \neq H$,

R^4 O, $=CH-(CH_2)_nN(R^5)_2$, oder



,

R^5 H oder A,

Y R^5, Ar, $-(C(R^5)_2)_o$-Ar, Het, $-CO(C(R^5)_2)_o$-W oder $-SO_2(C(R^5)_2)_o$-W,

W $N(CH_3)_2$, $N(R^5)_2$, Piperidinyl oder Piperazinyl, wobei die beiden letzteren Reste unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-(CH_2)_o$-Ar, $-(CH_2)_o$-Cycloalkyl, $-(CH_2)_o$-OH, $-(CH_2)_o-NR^5$, NO_2, CN, $-(CH_2)_o-COOR^5$, $-(CH_2)_o-CONR^5$, $-(CH_2)_o$-NHCOA, $NHCONR^5$, $-(CH_2)_o-NHSO_2A$, CHO, COA, SO_2NH_2 und/oder $S(O)_oA$ substituiert sein können,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-(CH_2)_o$-Ar, $-(CH_2)_o$-Cycloalkyl, $-(CH_2)_o$-OH, $-(CH_2)_o-NR^5$, NO_2, CN, $-(CH_2)_o-COOR^5$, $-(CH_2)_o-CONR^5$, $-(CH_2)_o$-NHCOA, $NHCONR^5$, $-(CH_2)_o-NHSO_2A$, CHO, COA, SO_2NH_2 und/oder $S(O)_oA$ substituiert sein kann,

Ar Aryl, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^5, $N(R^5)_2$, NO_2, CN, $COOR^5$, $CONR^5$, NHCOA, $NHCON(R^5)_2$, $NHSO_2A$, CHO, COA, $SO_2N(R^5)_2$ oder $S(O)_oA$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, wobei eines oder mehrere H-Atome durch Hal, insbesondere F oder Ar ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,
o 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
m 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
n 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
k,p 1, 2, 3, 4 oder 5,

wobei

k + p 2, 3, 4 oder 5

und

q 1, 2, 3 oder 4

bedeuten,

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

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

an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

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

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

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

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

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

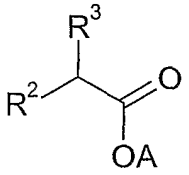
verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

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

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

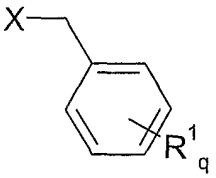
Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Patentansprüchen sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



III

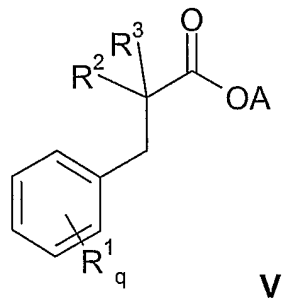
worin R^2, R^3 und A wie oben angegeben definiert sind, mit einer Verbindung des Typs IV



IV

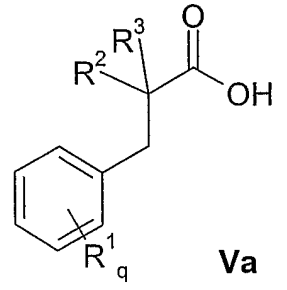
worin R^1, R^2, R^3, L, A und n wie oben angegeben definiert sind, umgesetzt.

Die daraus resultierende Verbindung der Formel V



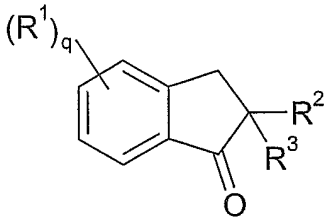
V

worin R^1, R^2, R^3, A und q die oben angegebene Bedeutungen haben, wird vorzugsweise durch Verseifung in die freie Säure Va umgewandelt.



Va

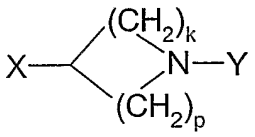
worin R^1, R^2, R^3, L, A und q wie oben angegeben definiert sind.
Die Verbindung der Formel Va wird anschließend in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie z.B. eines Friedel-Crafts-Katalysators, insbesondere $AlCl_3$ zu den Verbindungen der Formel I, worin R^4 O bedeutet, im folgenden Ia genannt,



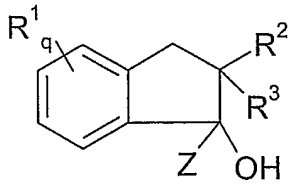
Ia

worin R^1, R^2, R^3 und q wie oben angegeben definiert sind, umgesetzt. Verbindungen der Formel Ia, werden gegebenenfalls durch Umsetzung mit entsprechenden metallorganischen Reagenzien wie zum Beispiel lithiumorganische oder Grignard Verbindungen und nachfolgender Eliminierung in die weiteren Verbindungen der Formel I, worin R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweist, umgewandelt.

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel Ia durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel X-Z worin X Li, MgBr, MgI oder MgCl ist und Z $-CH_2-(CH_2)_nN(R^5)_2$ oder



bedeutet umgesetzt, wodurch die Verbindungen der Formel VIa erhalten werden.



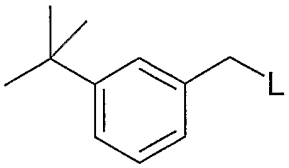
VIa

Verbindung I kann aus den Verbindungen der Formel VIa durch Eliminierung von Wasser nach bekannten Methoden wie z.B. der Säure-katalyzierten Eliminierung, hergestellt werden.

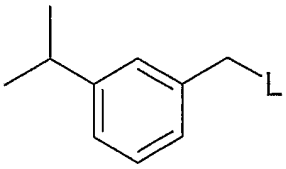
Verbindungen der Formel I, worin R^2 und/oder R^3 H bedeuten, können beispielsweise durch Umsetzung mit einer Base wie zum Beispiel Natriumhydrid und einem Alkylierungsreagenz in die weiteren Verbindungen der Formel I, worin R^2 und/oder R^3 eine andere Bedeutung als H aufweisen, umgewandelt werden.

Besonders bevorzugt sind hierfür Alkylierungsreagenzien wie z.B. Iodalkan, Alkylsulfat, Benzylhalogenide, -sulfate, -mesylate oder –tosylate, insbesondere Iodmethan, Methylsulfat oder Benzylchlorid.

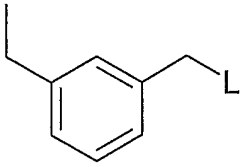
Für die Formel III werden bevorzugt die nachfolgenden Formeln III1 – 16 eingesetzt:



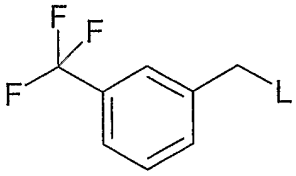
III1



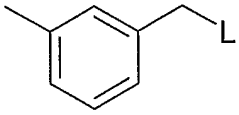
III2



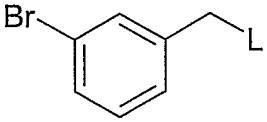
III3



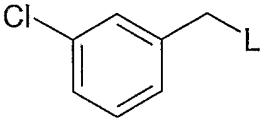
III4



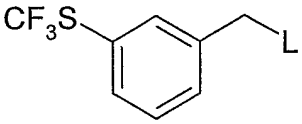
III5



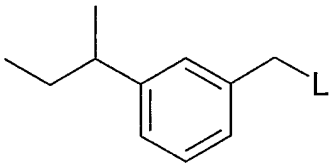
III6



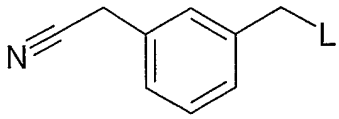
III7



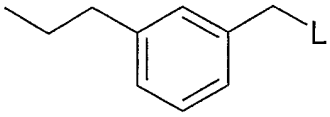
III8



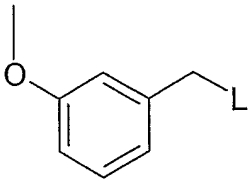
III9



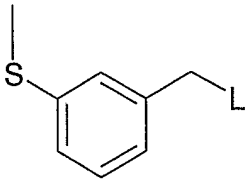
III10



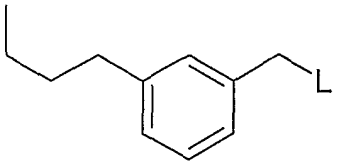
III11



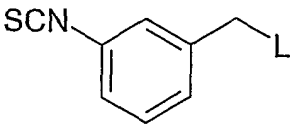
III12



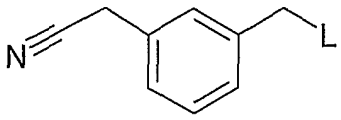
III13



III14



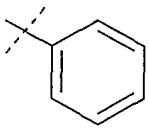
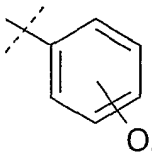
III15



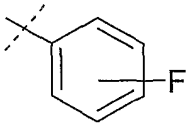
III16

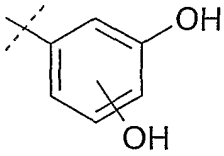
wobei Verbindungen bevorzugt sind, die mit der Ausnahme von F keine Sustituenten an C-5, C-7 oder C-8 aufweisen.

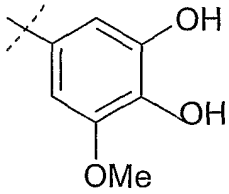
Insbesondere werden für R^2 und/oder R^3 die nachfolgenden Gruppen bevorzugt:

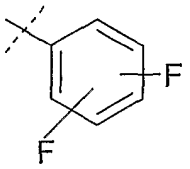

,


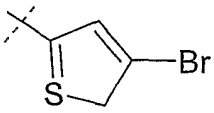
,

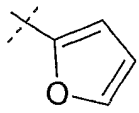


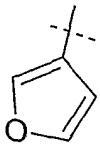
,


,


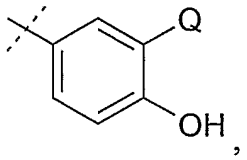


,


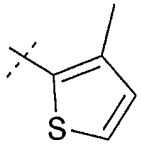
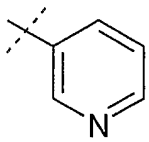
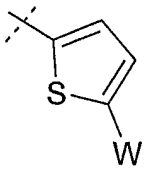
,


,


,



wobei Q für F, Cl, Br, oder A insbesondere Ethyl oder Methyl steht,


,  oder 
,

wobei Q und W für Cl, Br, A, insbesondere Methyl und Ethyl oder SA, und insbesondere SMethyl und SEthyl steht und worin R^3 bevorzugt H oder Alkyl bedeuten. R^2 ist bevorzugt p- oder m-Hydroxyphenyl.

Vor- und nachstehend haben die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X, m , n , y, t, k, p und q die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist. Bei mehrfachem Auftreten einzelner Reste innerhalb einer Verbindung nehmen die Reste unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen an.

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

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

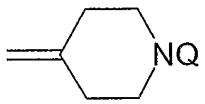
Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

R^1 bedeutet bevorzugt A, SR^5, OR^5, Hal, CN, NO_2, $N(R^5)_2$. Insbesondere bedeutet R^1 Methyl, Ethyl, iso-Propyl, tert-Butyl, F, Cl, CN, oder OH.

R^2 bedeutet bevorzugt H, A wie zum Beispiel Ethyl, Phenyl, Methyl, Aryl oder Het. Insbesondere bedeutet R^2 A oder Ar.

R^3 bedeutet bevorzugt H, A, Ar oder $-(C(R^5)_2)_oAr$, Insbesondere bedeutet R^3 H.

R^4 bedeutet bevorzugt cyclo[$-C(CH_2)_k$ (NY)$-(CH_2)_p-$] , insbesondere



,

wobei Q H, A; $-CO(C(R^5)_2)_o-W$ oder $-SO_2(C(R^5)_2)_o-W$, wobei W $N(CH_3)_2$, $N(R^5)_2$, Piperidinyl oder Piperazinyl, wobei die beiden letzteren Reste unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-(CH_2)_o-Ar$, $-(CH_2)_o$-Cycloalkyl, $-(CH_2)_o-OH$, $-(CH_2)_o-NR^5$, NO_2, CN, $-(CH_2)_o-COOR^5$, $-(CH_2)_o-CONR^5$, $-(CH_2)_o-NHCOA$, $NHCONR^5$, $-(CH_2)_o-NHSO_2A$, CHO, COA, SO_2NH_2 und/oder $S(O)_oA$ substituiert sein können, ist, ist.

Ar bedeutet bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-,

3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Het bedeutet vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit einem oder mehreren N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, Methyl, NO_2, NHA, NA_2, OA, COOA oder CN.

Ungeachtet weiterer Substitutionen, bedeutet unsubstituiertes Heteroaryl z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalin-

yl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

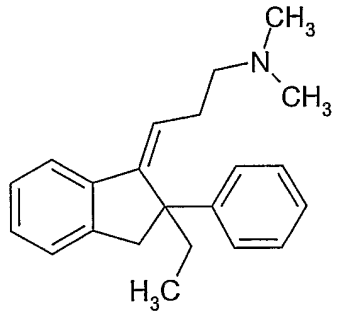
Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl.

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

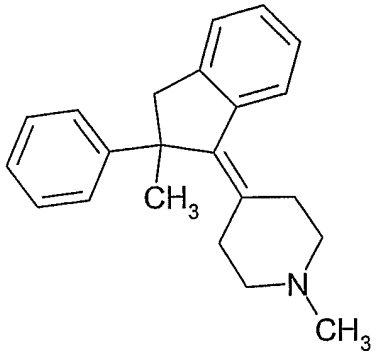
Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

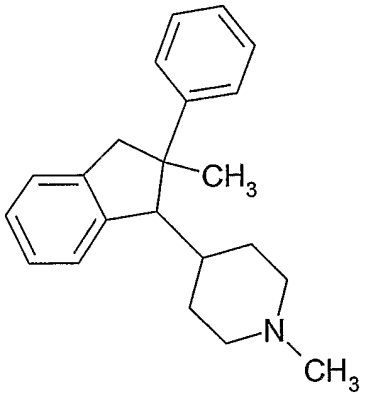
Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln I1 bis I41 ausgedrückt werden:



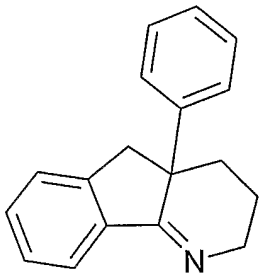
I1



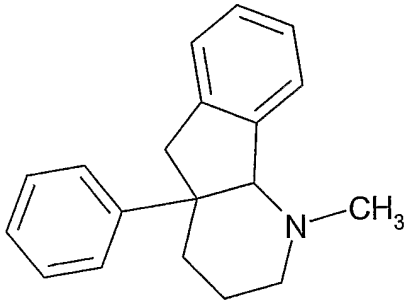
I2



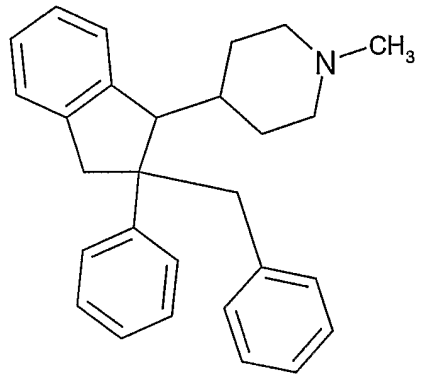
I3



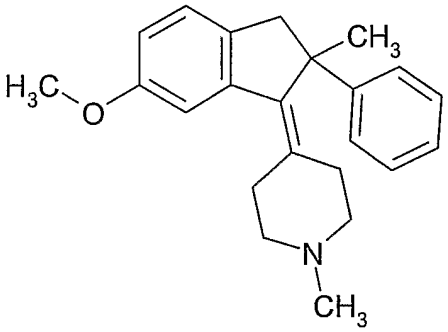
I4



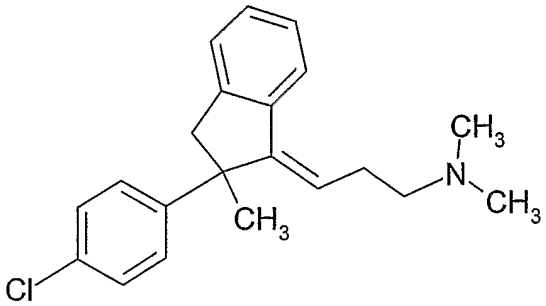
I5



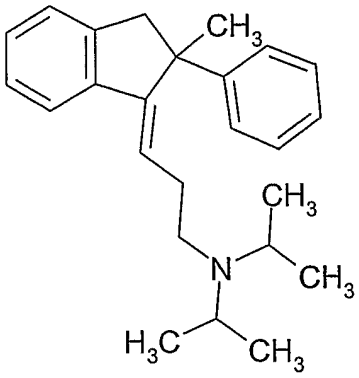
I6



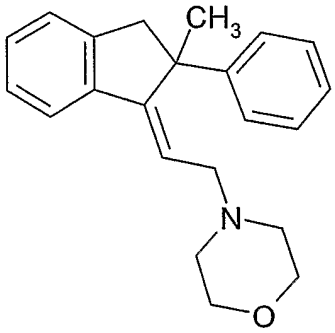
I7



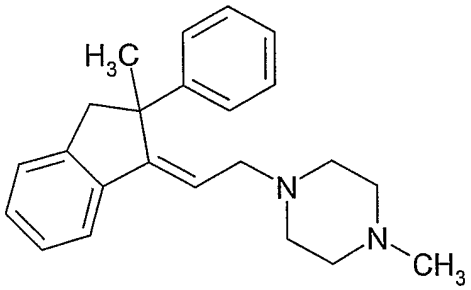
I8



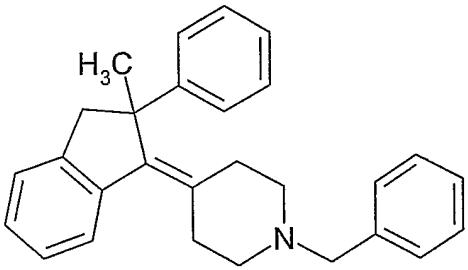
I9



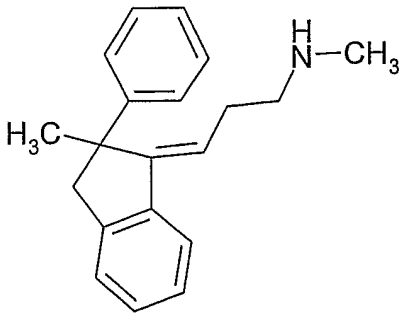
I10



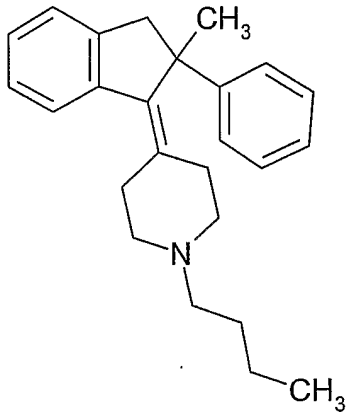
I11



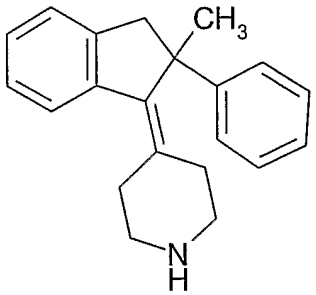
I12



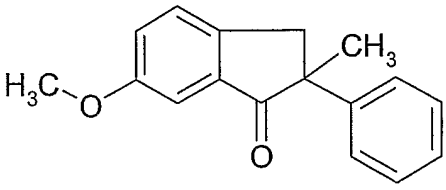
I13



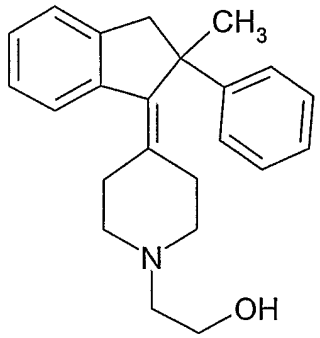
I14



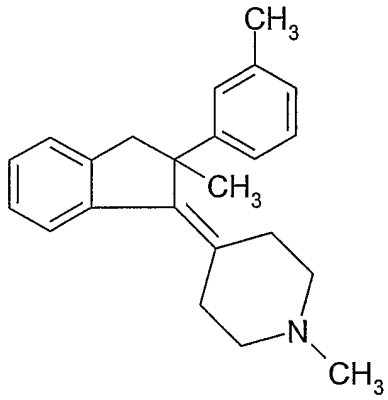
I15



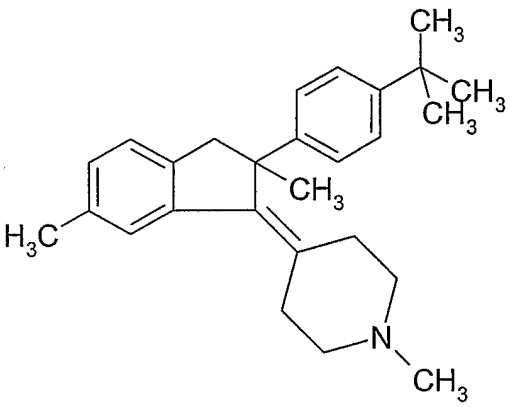
I16



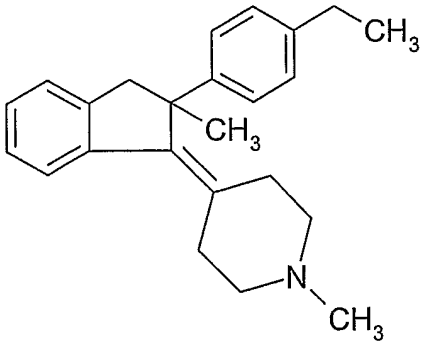
I17



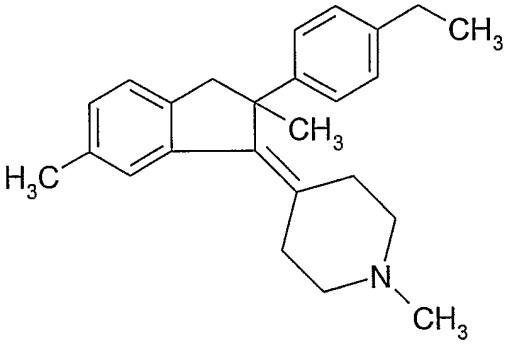
I18



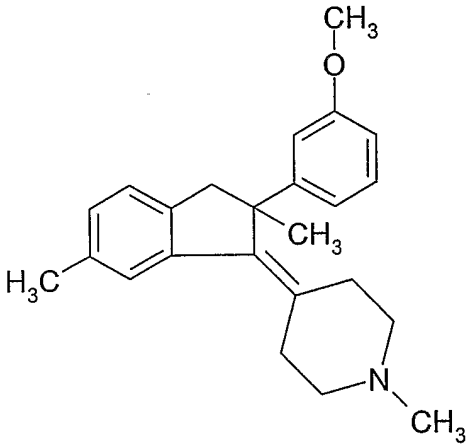
I19



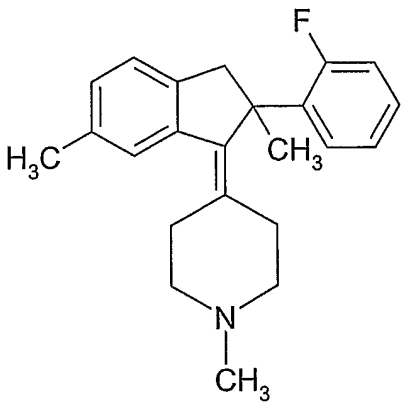
I20



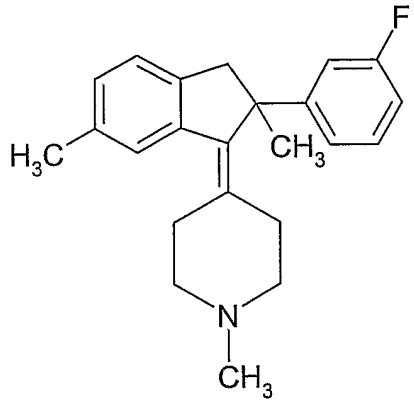
I21



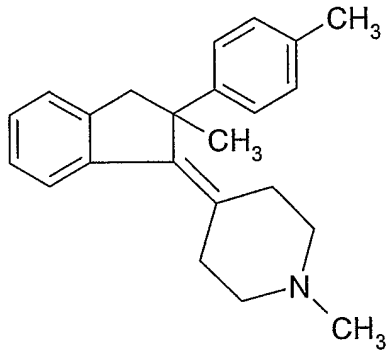
I22



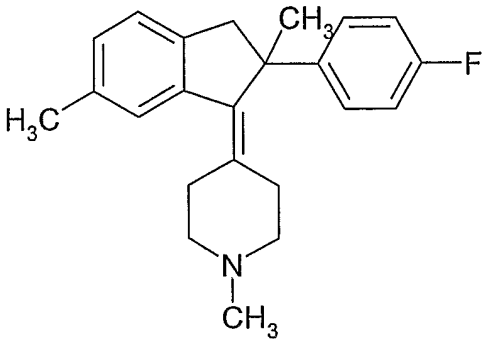
I23



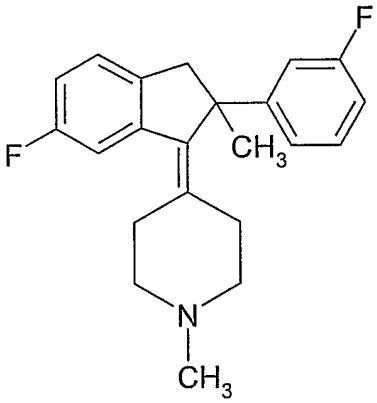
I24



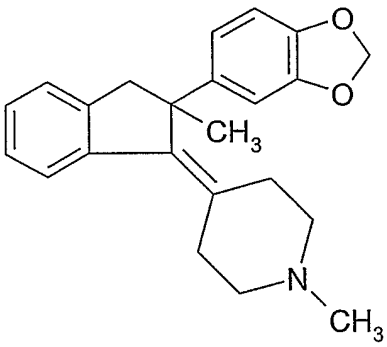
I25



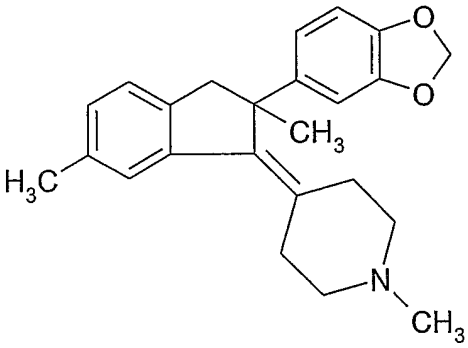
I26



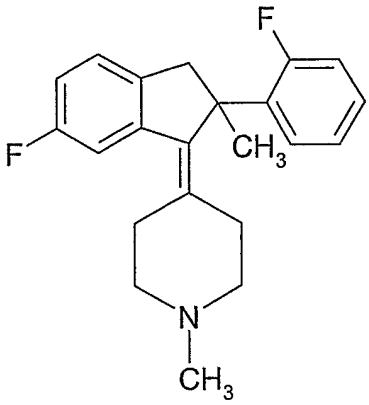
I27



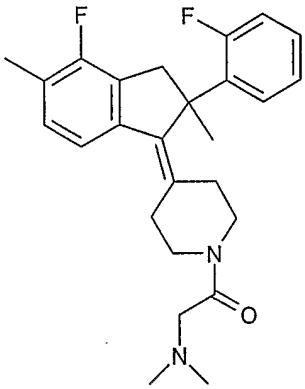
I28



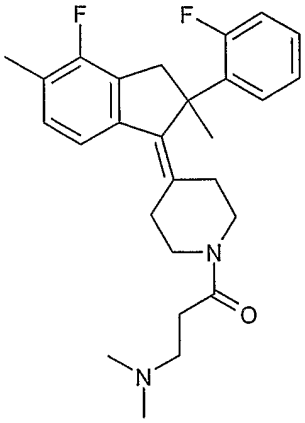
I29



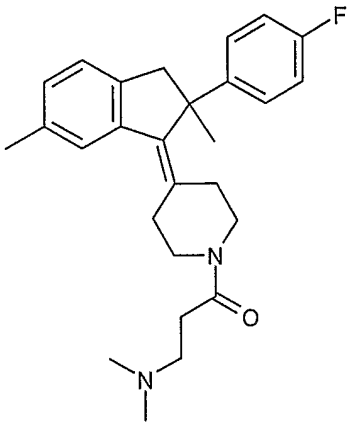
I30



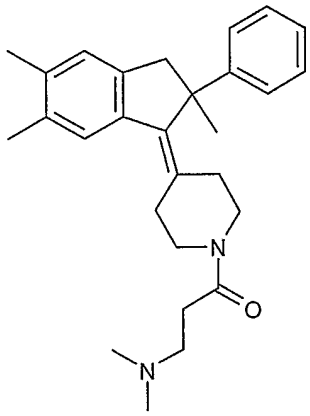
I31



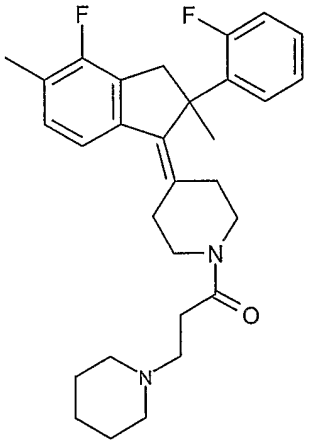
I32



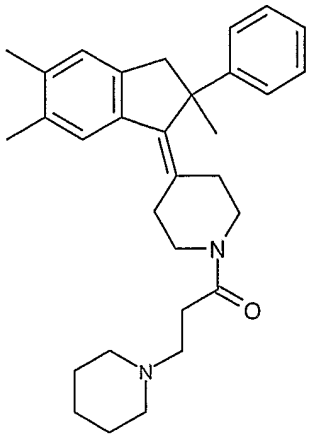
I33



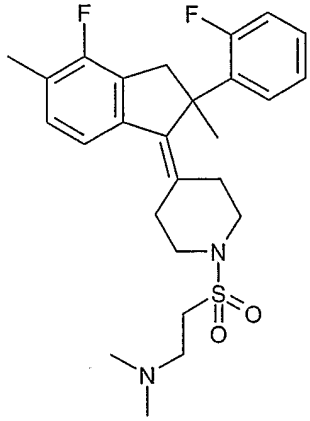
I34



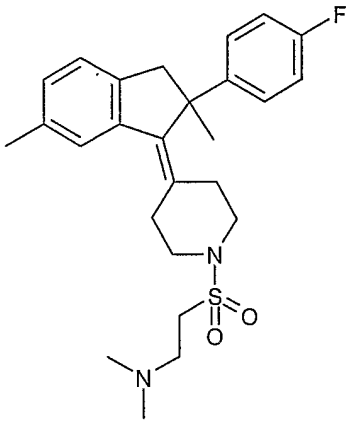
I35



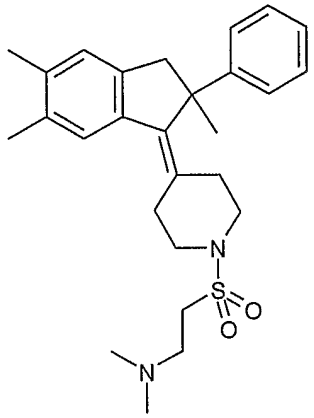
I36



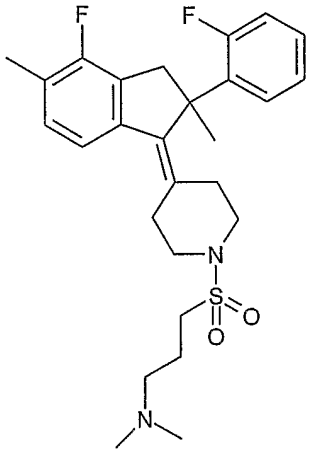
I37



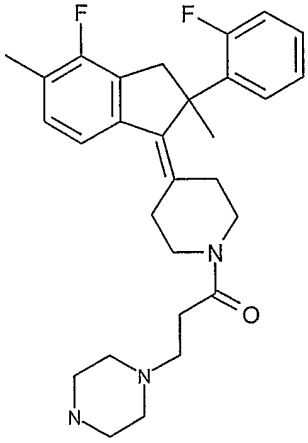
I38



I39



I40



I41

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,

wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan,Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Nitrile wie Acetonitril; Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und /oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach üblichen Methoden in Freiheit gesetzt werden. Dies kann z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° erfolgen.

Die Reduktion eines Esters zum Aldehyd oder zum Alkohol, oder die Reduktion eines Nitrils zum Aldehyd oder Amin erfolgt nach Methoden wie sie dem Fachmann bekannt sind und in Standardwerken der organischen Chemie beschrieben sind.

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche

Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliumethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat,

Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

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

Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C_1-C_4) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C_1-C_4)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C_{10}-C_{18})Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C_1-C_4)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

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

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

Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

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

Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

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

Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

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

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und

Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

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

So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nichttoxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glyzerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit

vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

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

Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit

einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialen benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nichttoxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung

läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomenzuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

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

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

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

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

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

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

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

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

An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels

verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

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

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

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

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem

Wachstum, z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

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

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

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

und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

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

allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

Bevorzugt aber nicht ausschliesslich werden die Arzneimittel der Tabelle 1 mit den Verbindungen der Formel I kombiniert. Eine Kombination der Formel I und Arzneimitteln der Tabelle 1 kann auch mit Verbindungen der Formel VI kombiniert werden.

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

Topoisomerase-Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharma) Rebeccamycin-Analogon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumor-Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxorubicin Mitoxantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoxantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Antimitotische Mittel	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastin Vincristin Vinorelbin Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar)

	Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Aromatase-Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrazol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Thymidylat-synthase-Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
DNA-Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
Farnesyl-transferase-Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
Pumpen-Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrat (Vertex)
Histonacetyl-transferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
Metalloproteinase-Inhibitoren Ribonucleosid-reduktase-	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for

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

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

	PI-88 (Heparanase-Inhibitor, Progen) Tesmilifen (Histamin-Antagonist, YM BioSciences) Histamin (Histamin-H2-Rezeptor- Agonist, Maxim) Tiazofurin (IMPDH-Inhibitor, Ribapharm) Cilengitid (Integrin-Antagonist, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1-Antagonist, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR-Kinase-Inhibitor, Wyeth) Exisulind (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways) AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer) WX-UK1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor, Wilex) PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (Proteasom-Inhibitor, Millennium) SRL-172 (T-Zell-Stimulans, SR Pharma) TLK-286 (Glutathion-S-Transferase-Inhibitor, Telik) PT-100 (Wachstumsfaktor-Agonist, Point Therapeutics) Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis) Bryostatin-1 (PKC-Stimulans, GPC Biotech) CDA-II (Apoptose-Förderer, Everlife) SDX-101 (Apoptose-Förderer, Salmedix) Ceflatonin (Apoptose-Förderer, ChemGenex)	Antagonist, TransMolecular) Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology) Minodronsäure (Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi) Indisulam (p53-Stimulans, Eisai) Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar) Rituximab (CD20-Antikörper, Genentech) Gemtuzumab (CD33-Antikörper, Wyeth Ayerst) PG2 (Hämatopoese-Verstärker, Pharmagenesis) Immunol™ (Triclosan-Oralspülung, Endo) Triacetyluridin (Uridin-Prodrug, Wellstat) SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience) TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix) PCK-3145 (Apoptose-Förderer, Procyon) Doranidazol (Apoptose-Förderer, Pola) CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo) trans-Retinsäure (Differentiator, NIH) MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA) Apomin (Apoptose-Förderer, ILEX Oncology) Urocidin (Apoptose-Förderer, Bioniche) Ro-31-7453 (Apoptose-Förderer, La Roche) Brostallicin (Apoptose-Förderer, Pharmacia)

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

	Rebeccamycin-Analogon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumor-Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxorubicin Mitoxantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoxantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Antimitotische Mittel	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastin Vincristin Vinorelbin Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)

Aromatase-Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrazol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Thymidylatsynthase-Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
DNA-Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
Farnesyltransferase-Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
Pumpen-Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrat (Vertex)
Histonacetyltransferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
Metalloproteinase-Inhibitoren Ribonucleosidreduktase-Inhibitoren	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF-alpha-Agonisten/Antagonisten	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)

Retinsäurerezeptor-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
Immunmodulatoren	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteroncaproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin

Tyrosinkinase-Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Verschiedene Mittel	SR-27897 (CCK-A-Inhibitor, Sanofi-Synthelabo) Tocladesin (cyclisches-AMP-Agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibitor, Ivy Medical) P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm) CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic) GCS-IOO (gal3-Antagonist, GlycoGenesys) G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Aphton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Heparanase-Inhibitor, Progen) Tesmilifen (Histamin-Antagonist, YM BioSciences) Histamin (Histamin-H2-Rezeptor- Agonist,	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease-Stimulans, Alfacell) Galarubicin (RNA-Synthese-Inhibitor, Dong-A) Tirapazamin (Reduktionsmittel, SRI International) N-Acetylcystein (Reduktionsmittel, Zambon) R-Flurbiprofen (NF-kappaB-Inhibitor, Encore) 3CPA (NF-kappaB-Inhibitor, Active Biotech) Seocalcitol (Vitamin-D-Rezeptor-Agonist, Leo) 131-I-TM-601 (DNA-Antagonist, TransMolecular) Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology) Minodronsäure (Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi) Indisulam (p53-Stimulans, Eisai) Aplidin (PPT-Inhibitor,

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

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I mit den mit bekannten Antikrebsmitteln kombiniert:

Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden: Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, Zytotoxika, antiproliferative Mittel, Prenyl-Proteintransferasehemmer, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, HIV-Protease-Hemmer, Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie weitere Angiogenesehemmer. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie. Die synergistischen Wirkungen der Hemmung des VEGF in Kombination mit Radiotherapie sind in der Fachwelt beschrieben worden (siehe WO 00/61186).

„Östrogenrezeptormodulatoren" bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Östrogen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Östrogenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen, LY353381, LY 117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1- piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl]phenyl-2,2-dimethylpropanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon und SH646, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

„Androgenrezeptormodulatoren" bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Androgenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere 5α-Reduktase-Hemmer, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

„Retinoidrezeptormodulatoren" bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu solchen Retinoidrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure,

9-cis-Retinsäure, α-Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

„Zytotoxika" bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellmyose hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrosefaktoren, interkaliernde Mittel, Mikrotubulin-Hemmer und Topoisomerase-Hemmer.

Zu den Zytotoxika zählen zum Beispiel Tirapazimin, Sertenef, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, Dibromdulcit, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosylat, Trofosfamid, Nimustin, Dibrospidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Profiromycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis-[diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin, Arsentrioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin, Zorubicin, Idarubicin, Daunorubicin, Bisantren, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-13-desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elinafid, MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridinyl-4-methylsulfonyl-daunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesinsulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincaleukoblastin, Docetaxol, Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin, RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX258 und BMS188797.

Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin, Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-chartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid, Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexohydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylen-dioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isochinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]-acridin-6-on, N-[1-[2(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thio-xanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethyl-amino)-ethyl)acridin-4-carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on und Dimesna.

Zu den „antiproliferativen Mitteln" zählen Antisense-RNA- und -DNA-Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001, sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabin-ocfosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazo-furin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-hepto-pyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinascidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Flurouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-

(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ylessigsäureester, Swainsonin, Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehyd-thiosemicarbazon. Die „antiproliferativen Mittel" beinhalten auch andere monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren als bereits unter den „Angiogenese-Hemmern" angeführt wurden, wie Trastuzumab, sowie Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virusvermittelten Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr. 6,069,134).

Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung zur Behandlung und Prophylaxe von Tumorerkrankungen.

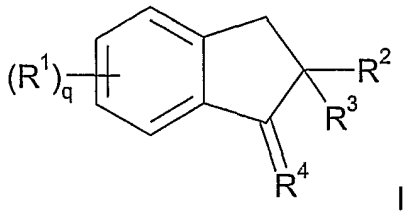
Der Tumor ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopft und/oder der Lunge.

Der Tumor ist weiterhin vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeichel-drüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom.

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

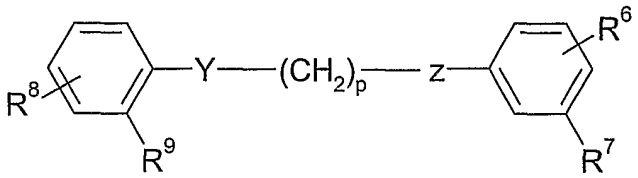
Die Erfindung umfasst auch ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten, der ein Neoplasma, wie einen Krebs, hat, durch Verabreichung

a) einer oder mehrerer der Verbindung der Formel I:



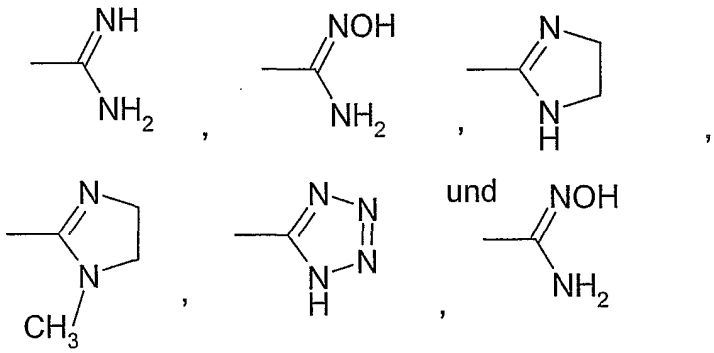
I

b) und einer Verbindung oder mehrerer der Formel VI:



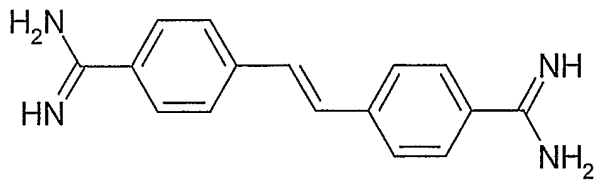
VI

worin Y und Z jeweils unabhängig voneinander O oder N bedeuten, R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander H, OH, Halogen, OC1-10-Alkyl, OCF_3, NO_2 oder NH_2 bedeuten, n eine ganze Zahl zwischen 2 und 6, jeweils einschließlich, bedeutet und R^8 und R^9 jeweils unabhängig voneineander an der meta- oder para-Position stehen und aus der Gruppe:

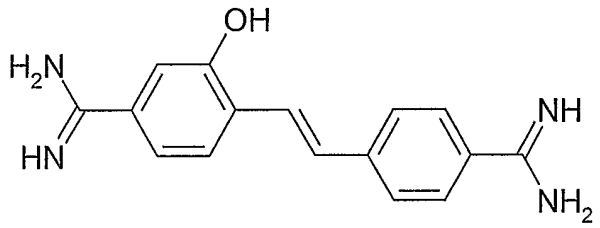


ausgewählt sind, wobei die erste und die zweite Verbindung gleichzeitig oder innerhalb von 14 Tagen voneinander in Mengen verabreicht werden, die ausreichen, um das Wachstum des Neoplasmas zu hemmen.

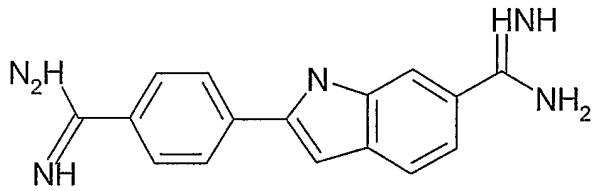
Andere geeignete Pentamidin-Analoga umfassen Stilbamidin (G-1) und Hydroxystilbamidin (G-2) und ihre Indolanaloga (z.B. G-3):



(G-1)



(G-2)



(G-3)

Jede Amidineinheit kann unabhängig voneineander durch eine der Einheiten ersetzt werden, die vorstehend als D-2, D-3, D-4, D-5 oder D-6 dargestellt sind. Wie im Fall der Benzimidazole und Pentamidine, eignen sich auch Salze von Stilbamidin, Hydroxystilbamidin und ihren Indolderivaten in dem erfindungsgemäßen Verfahren. Bevorzugte Salze umfassen zum Beispiel Dihydrochlorid- und Methansulfonatsalze.

Noch andere Analoga sind diejenigen, die unter eine Formel fallen, die in einem der U.S.-Patente Nr. 5,428,051, 5,521,189, 5,602,172, 5,643,935, 5,723,495, 5,843,980, 6,172,104 und 6,326,395 oder der U.S.-Patentanmeldung mit der Veröffentlichungsnr. US 2002/0019437 A1 bereitgestellt werden, die jeweils in ihrer Gesamtheit durch Bezugname

aufgenommen sind. Beispielhafte Analoga umfassen 1,5-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)pentan, 1,3-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)-phenoxy)propan, 1,3-Bis-(2'-methoxy-4'-(N-hydroxyamidino)-phenoxy)-propan, 1,4-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)butan, 1,5-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)pentan, 1,4-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)-phenoxy)butan, 1,3-Bis-(4'-(4-hydroxyamidino)phenoxy)propan, 1,3-Bis-(2'-methoxy-4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)propan, 2,5-Bis-[4-amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-amidinophenyl]furan-bis-amidoxim, 2,5-Bis-[4-amidinophenyl]furan-bis-O-methylamidoxim, 2,5-Bis-[4-amidinophenyl]furan-bis-O-ethylamidoxim, 2,8-Diamidinodibenzothiophen, 2,8-Bis-(N-isopropylamidino)carbazol, 2,8-Bis-(N-hydroxyamidino)carbazol, 2,8-Bis-(2-imidazolinyl)dibenzothiophen, 2,8-Bis-(2-imidazolinyl)-5,5-dioxodibenzothiophen, 3,7-Diamidinodibenzothiophen, 3,7-Bis-(N-isopropylamidino)dibenzothiophen, 3,7-Bis-(N-hydroxyamidino)-dibenzo-thiophen, 3,7-Diaminodibenzothiophen, 3,7-Dibromdibenzothiophen, 3,7-Dicyanodibenzothiophen, 2,8-Diamidinodibenzofuran, 2,8-Di-(2-imidazolinyl)dibenzofuran, 2,8-Di-(N-isopropylamidino)dibenzofuran, 2,8-Di-(N-hydroxylamidino)dibenzofuran, 3,7-Di-(2-imidazolinyl)dibenzofuran, 3,7-Di-(isopropylamidino)dibenzofuran, 3,7-Di-(A-hydroxylamidino)dibenzofuran, 2,8-Dicyanodibenzofuran, 4,4'-Dibrom-2,2'-dinitrobiphenyl, 2-Methoxy-2'-nitro-4,4'-dibrombiphenyl, 2-Methoxy-2'-amino-4,4'-dibrombiphenyl, 3,7-Dibromdibenzofuran, 3,7-Dicyano-dibenzofuran, 2,5-Bis-(5-amidino-2-benzimidazolyl)pyrrol, 2,5-Bis-[5-(2-imidazolinyl)-2-benzimidazolyl]pyrrol, 2,6-Bis-[5-(2-imidazolinyl)-2-benzimidazolyl]pyridin, 1-Methyl-2,5-bis-(5-amidino-2-benzimidazolyl)pyrrol, 1-Methyl-2,5-bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]pyrrol, 1-Methyl-2,5-bis-[5-(1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinyl)-2-benzimidazolyl]pyrrol, 2,6-Bis-(5-amidino-2-benzimidazoyl)pyridin, 2,6-Bis-[5-(1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinyl)-2-benzimidazolyl]pyridin, 2,5-Bis-(5-amidino-2-benzimidazolyl)furan, 2,5-Bis-[5-(2-imidazolinyl)-2-benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis-(5-N-isopropylamidino-2-benzimidazolyl)furan, 2,5-Bis-(4-guanylphenyl)furan, 2,5-Bis(4-guanylphenyl)-3,4-dimethylfuran, 2,5-Di-p-[2-

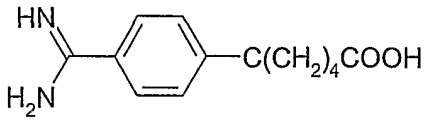
(3,4,5,6-tetrahydropyrimidyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(2-imidazolinyl)phenyl]-furan, 2,5-[Bis-{4-(2-tetrahydropyrimidinyl)}phenyl]-p-(tolyloxy)furan, 2,5-[Bis-{4-(2-imidazolinyl)}-phenyl]-3-p-(tolyloxy)furan, 2,5-Bis-{4-[5-(N-2-aminoethylamido)benzimidazol-2-yl]phenyl}furan, 2,5-Bis-[4-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-benzimidazol-2-yl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diazepin-2-yl)phenyl]furan, 2,5-Bis-(4-N,N-dimethylcarboxhydrazidphenyl)furan, 2,5-Bis-{4-[2-(N-2-hydroxyethyl)imidazolinyl]phenyl}furan, 2,5-Bis-[4-(N-isopropyl-amidino)phenyl]furan, 2,5-Bis-{4-[3-(dimethylaminopropyl)amidino]phenyl}-furan, 2,5-Bis-{4-[N-(3-aminopropyl)amidino]phenyl}furan, 2,5-Bis-[2-(imidzaolinyl)phenyl]-3,4-bis-(methoxymethyl)furan, 2,5-Bis-[4-N-(dimethyl-aminoethyl)guanyl]-phenylfuran, 2,5-Bis-{4-[(N-2-hydroxyethyl)guanyl]-phenyl}furan, 2,5-Bis-[4-N-(cyclopropylguanyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N,N-diethylaminopropyl)-guanyl]phenylfuran, 2,5-Bis-{4-[2-(N-ethylimidazolinyl)]-phenyl}furan, 2,5-Bis-{4-[N-(3-pentylguanyl)]}phenylfuran, 2,5-Bis-[4-(2-imidazolinyl)phenyl]-3-methoxyfuran, 2,5-Bis-[4-(N-isopropylamidino)phenyl]-3-methylfuran, Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]methan, Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]methan, 1,2-Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]ethan, 1,2-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]ethan, 1,3-Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]propan, 1,3-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]propan, 1,4-Bis-[5-amidino-2-benzimida-zolyl]propan, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]butan, 1,8-Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]octan, trans-1,2-Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]ethen, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-1-buten, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-2-buten, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-1-methylbutan, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-2-ethylbutan, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-1-methyl-1-buten, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-2,3-diethyl-2-buten, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-1,3-butadien, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-2-methyl-1,3-butadien, Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]methan, 1,2-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]ethan, 1,3-Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]propan, 1,3-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-

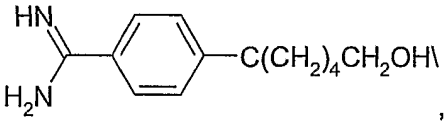
benzimidazolyl]propan, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]butan, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-1-buten, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-2-buten, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-1-methylbutan, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-2-ethylbutan, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-1-methyl-1-buten, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-2,3-diethyl-2-buten, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-1,3-butadien und 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-2-methyl-1,3-butadien, 2,4-Bis-(4-guanylphenyl)pyrimidin, 2,4-Bis-(4-imidazolin-2-yl)pyrimidin, 2,4-Bis-[(tetrahydropyrimidinyl-2-yl)phenyl]pyrimidin, 2-(4-[N-i-Propylguanyl]phenyl)-4-(2-methoxy-4-[N-i-propylguanyl]phenyl)pyrimidin, 4-(N-Cyclopentylamidino)-1,2-phenylendiamin, 2,5-Bis-[2-(5-amidino)benzimidazoyl]furan, 2,5-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazoyl]furan, 2,5-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)-benzimidazoyl]furan, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)-benzimidazoyl]furan, 2,5-Bis[2-(5-amidino)benzimidazoyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazoyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)-benzimidazoyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)-benzimidazoyl]pyrrol, 1-Methyl-2,5-bis-[2-(5-amidino)benzimidazoyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazoyl]-1-methylpyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)benzimidazoyl]-1-methylpyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)benzimidazoyl]thiophen, 2,6-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazoyl]pyridin, 2,6-Bis-[2-(5-amidino)benzimidazoyl]-pyridin, 4,4'-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)benzimidazoyl]-1,2-diphenylethan, 4,4'-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)benzimidazoyl]-2,5-diphenylfuran, 2,5-Bis-[2-(5-amidino)benzimidazoyl]benzo-[b]-furan, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)benzimidazoyl]benzo-[b]-furan, 2,7-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)benzimidazoyl]fluor, 2,5-Bis-[4-(3-(N-morpholinopropyl)-carbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(2-N,N-dimethylaminoethylcarbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(3-N,N-dimethylaminopropylcarbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(3-N-methyl-3-N-phenylaminopropylcarbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(3-N,N8,N11-trimethylaminopropylcarbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[3-

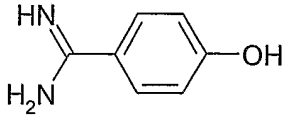
amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[3-(N-isopropylamidino)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[3-[(N-(2-dimethylaminoethyl)amidino]phenylfuran, 2,5-Bis-[4-(N-2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-thioethylcarbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-benzyloxycarbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis[4-(N-phenoxycarbonyl)-amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-(4-fluor)-phenoxycarbonyl)amidino-phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-(4-methoxy)phenoxycarbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(1-acetoxyethoxycarbonyl)amidinophenyl]furan und 2,5-Bis-[4-(N-(3-fluor)phenoxycarbonyl)amidinophenyl]furan. Verfahren zur Herstellung einer der vorstehenden Verbindungen sind in den U.S.-Patenten Nr. 5,428,051, 5,521,189, 5,602,172, 5,643,935, 5,723,495, 5,843,980, 6,172,104 und 6,326,395 oder der US-Patentanmeldung mit der Veröffentlichungsnr. US 2002/0019437 A1 beschrieben.

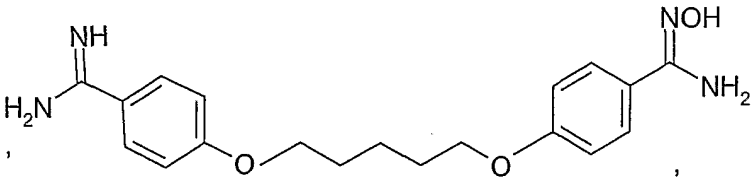
Pentamidin-Metabolite eignen sich ebenfalls in der erfindungsgemäßen antiproliferativen Kombination. Pentamidin wird im Körper schnell zu mindestens sieben primären Metaboliten metabolisiert. Einige dieser Metabolite haben eine oder mehrere Wirkungen mit Pentamidin gemeinsam. Es ist wahrscheinlich, dass einige Pentamidin-Metabolite antiproliferative Wirkung zeigen, wenn sie mit einem Benzimidazol oder einem Analogon davon kombiniert werden.

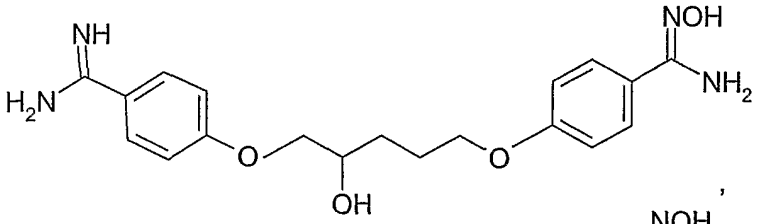
Sieben Pentamidin-Analoga sind nachstehend gezeigt.

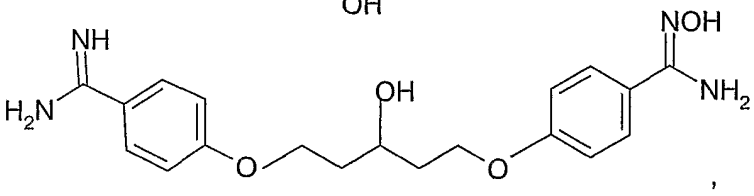


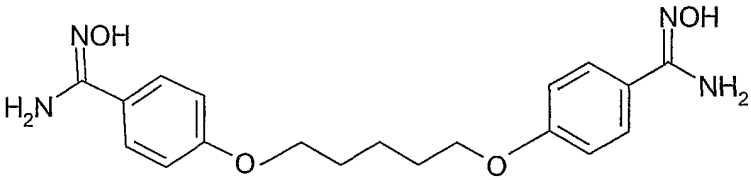












Die erfindungsgemäßen Kombinationen von Verbindungen der Formel I und Formel VI und einer Metaboliten eignen sich zur Behandlung von Neoplasmen. Eine Kombinationstherapie kann allein oder in Verbindung mit einer anderen Therapie (z.B. Operation, Bestrahlung, Chemotherapie, biologische Therapie) durchgeführt werden. Zusätzlich kann eine Person, deren Risiko, ein Neoplasma zu entwickeln, größer ist, (z.B. jemand, der genetisch prädisponiert ist, oder jemand, der zuvor ein Neoplasma hatte) eine prophylaktische Behandlung erhalten, um die Neoplasmabildung zu hemmen oder zu verzögern.

Die Dosierung und Häufigkeit der Verabreichung jeder Verbindung der Kombination kann unabhängig gesteuert werden. Zum Beispiel kann eine Verbindung dreimal täglich oral verabreicht werden, während die zweite Verbindung einmal pro Tag intramuskulär verabreicht werden kann. Die Verbindungen können auch zusammen formuliert werden, so dass eine Verabreichung beiden Verbindungen zuführt.

Die erfindungsgemäßen antiproliferativen Kombinationen können auch als Komponenten eines pharmazeutischen Pakets bereitgestellt werden. Die zwei Arzneimittel können zusammen oder getrennt und in einzelnen Dosierungsmengen formuliert werden.

Unter einem anderen Aspekt umfasst die Erfindung ein zur Behandlung eines Patienten, der ein Neoplasma, wie einen Krebs, hat, durch Verabreichung einer Verbindung der Formel (I), und (VI) in Kombination mit einem antiproliferativen Mittel. Geeignete antiproliferative Mittel umfassen die in Tabelle 1 bereitgestellten.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet „übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetet oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt duch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Electronenstoß-Ionisation) M^+

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

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

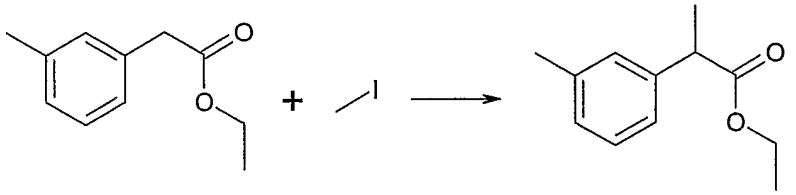
APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization – mass spectrometry) $(M+H)^+$

Die im Folgenden eingesetzten *Mandelsäurederivate* sind nach in der Literatur beschriebenen Synthesen z.B. aus aromatischen Aldehyden zugänglich.

Die nachfolgenden Beispiel sollen die Erfindung illustrieren, ohne eine Einschränkung des in den Ansprüchen definierten Schutzbereichs darzustellen. Die aus den Beispielen ersichtlichen Vorteile der Erfindung, die angegebenen Bereiche erfindungsgemäßer Parameter sowie die angegebenen erfindungsgemäßen Vorgehensweisen sollen in allgemeiner Form als Bestandteil der Erfindung verstanden werden, und können daher für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, insbesondere in Bezug auf das Verständnis des Fachmanns sowohl beim Studium der Beschreibung der vorliegenden Erfindung (der Offenbarung der Erfindung) als auch bei der Auslegung des in den Ansprüchen definierten Schutzbereichs Allgemeingültigkeit besitzen.

Beispiel 1

1) Synthese von 2-m-Tolylpropionsäureethylester **1**
2)



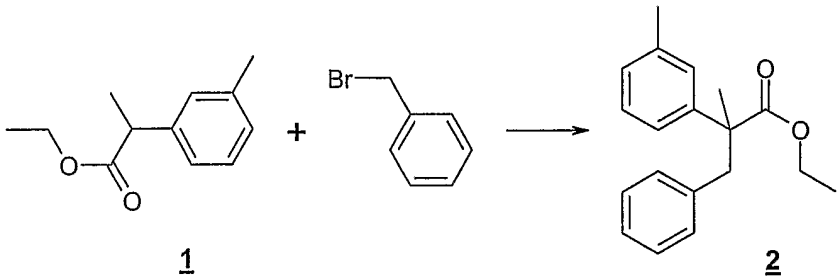
1

10 mL 2-m-Tolylessigsäureethylester (56 mmol) in 20 mL THF werden bei –65 °C zu einer Lösung von 67.2 mL einer 1 M Lithiumbis(trimethylsilyl)amid-Lösung (67,2 mmol) in 80 mL THF zugetropft. Nach langsamem Zusetzen von 4.2 mL (67.2 mmol; 1 equiv.) Iodmethan wird 30 min. unter Kühlung gerührt und anschliessend auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 3 stündigem Rühren ist die Reaktion abgeschlossen.

Es wird mit 2N HCl versetzt und 3 mal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung und Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel anschliessend abdestilliert.

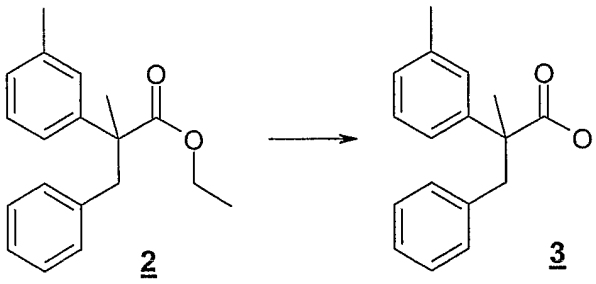
3) Synthese von 2-Methyl-3-phenyl-2-m-tolyl-propionsäureethylester **2**

4)



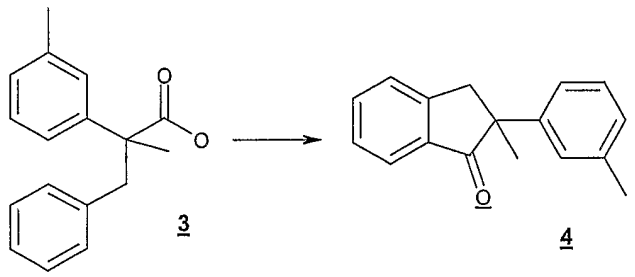
10 g (46.8 mmol) 1 werden in 200 mL DMF vorgelegt, mit 1.9 g Natriumhydrid (46.8 mmol; 1 equiv.) versetzt und nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur 5.56 mL (46.8 mmol; 1 equiv.) Benzylbromid zugesetzt. Nach Rühren über Nacht wird mit Wasser versetzt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Es wird **3** mal mit Wasser extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Produkt wird nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

3) Synthese von 2-Methyl-3-phenyl-2-m-tolyl-propionsäure **3**



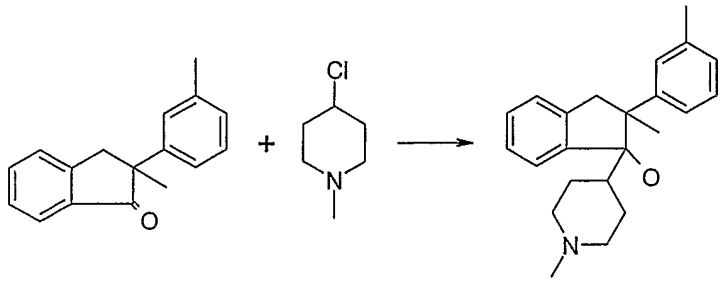
13.5 g (47,8 mmol) **2** werden in 200 mL 1,4-Dioxan gelöst, mit 35,8 mL 2M NaOH Lösung versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Abdestillieren des Dioxan wird die wässrige Phase mit 1N HCl-Lösung auf pH 5-6 eingestellt und **3** mal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten und durch Normalphasenchromatographie (Laufmittel Toluol:Essigsäureethylester = 10:1) gereinigt.

4) Synthese von 2-Methyl-2-m-tolyl-indan-1-on **4**



2 g (7.8 mmol) **3** werden in 20 mL Phosphorylchlorid unter Rückfluss erhitzt. Nach 30 min. wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit NaHCO3-Lösung gewaschen bis keine Gasbildung mehr zu beobachten ist. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das erhaltene Rohprdukt wird durch Normalphasen-Chromatographie (Gradient Petrolether auf Petrolether:Essigsäureethylester = 20:1) gereinigt.

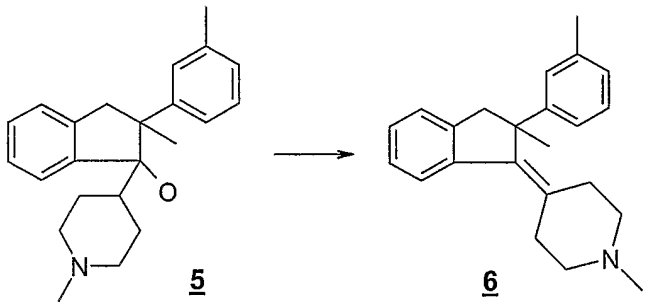
5) Synthese von 2-Methyl-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-2-m-tolyl-indan-1-ol **5**



4 5

Mit 1 mL (7.4 mmol) N-Methyl-4-chlorpiperidin in 2mL THF wird unter Verwendung von elementarem Iod und Bromethan eine Grignard-Lösung hergestellt. Zu dieser wird eine Lösung von 250 mg (1.0 mmol) **4** in 3 mL THF zugetropft und über Nacht unter Rückfluss erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 2N HCl angesäuert und 3 mal mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wird nun mit NaOH auf pH 12 eingestellt und 3 mal mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Rohprodukt nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten. Dieses wird direkt weiter umgesetzt.

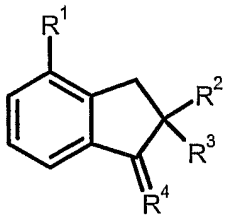
6) Synthese von 1-Methyl-4-(2-methyl-2-m-tolyl-indan-1-ylidene)-piperidine



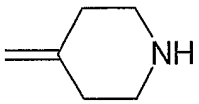
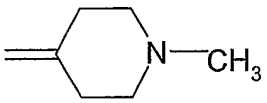
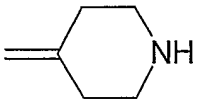
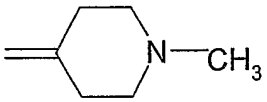
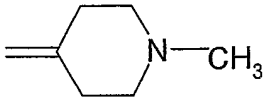
5 6

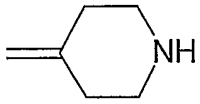
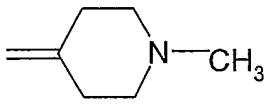
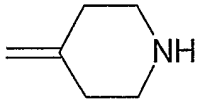
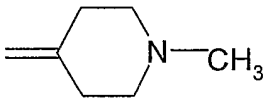
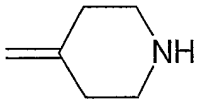
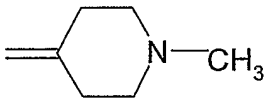
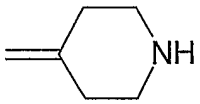
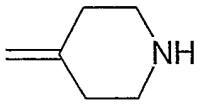
400 mg (1.2 mmol) **5** werden in 3 mL 5 M HCL in Dioxan – Lösung 1 Stunde bei 60 °C gerührt. Das Rohprodukt wird durch Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten und mittels reversed-phase Chromatographie gereinigt.

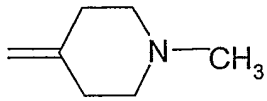
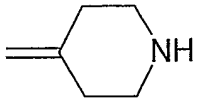
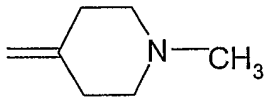
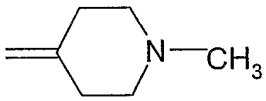
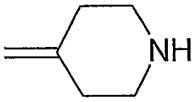
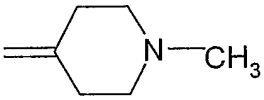
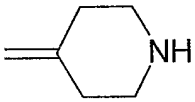
Beispiel 2-41



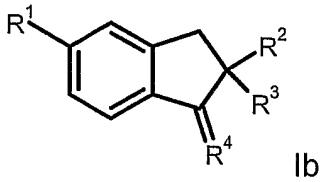
Ia

Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4
2.	Methyl	Methyl	H	O
3.	Methyl	Phenyl	H	O
4.	Methyl	Methyl	Methyl	O
5.	Methyl	Phenyl	Methyl	O
6.	Methyl	Methyl	H	
7.	Methyl	Phenyl	H	
8.	Methyl	Methyl	Methyl	
9.	Methyl	Phenyl	Methyl	
10.	Phenyl	Methyl	H	O
11.	Phenyl	Phenyl	H	O
12.	Phenyl	Methyl	Methyl	O
13.	Phenyl	Phenyl	Methyl	O
14.	Phenyl	Methyl	H	

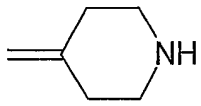
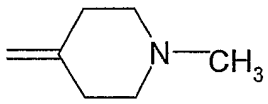
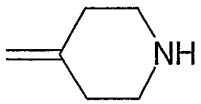
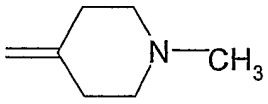
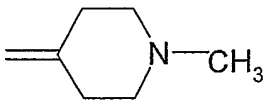
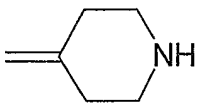
15.	Phenyl	Phenyl	H	
16.	Phenyl	Methyl	Methyl	
17.	Phenyl	Phenyl	Methyl	
18.	OH	Methyl	H	O
19.	OH	Phenyl	H	O
20.	OH	Methyl	Methyl	O
21.	OH	Phenyl	Methyl	O
22.	OH	Methyl	H	
23.	OH	Phenyl	H	
24.	OH	Methyl	Methyl	
25.	OH	Phenyl	Methyl	
26.	NH_2	Methyl	H	O
27.	NH_2	Phenyl	H	O
28.	NH_2	Methyl	Methyl	O
29.	NH_2	Phenyl	Methyl	O
30.	NH_2	Methyl	H	

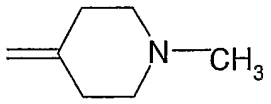
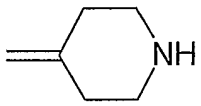
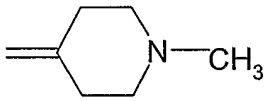
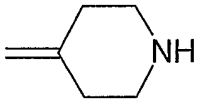
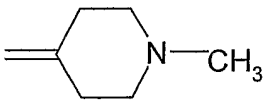
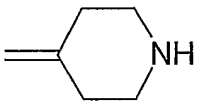
31.	NH_2	Phenyl	H	
32.	NH_2	Methyl	Methyl	
33.	NH_2	Phenyl	Methyl	
34.	CN	Methyl	H	O
35.	CN	Phenyl	H	O
36.	CN	Methyl	Methyl	O
37.	CN	Phenyl	Methyl	O
38.	CN	Methyl	H	
39.	CN	Phenyl	H	
40.	CN	Methyl	Methyl	
41.	CN	Phenyl	Methyl	

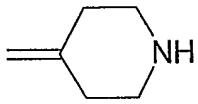
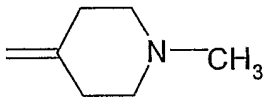
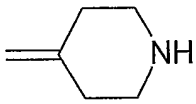
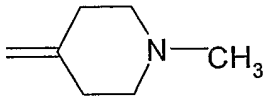
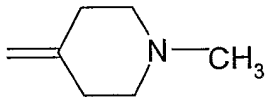
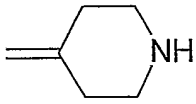
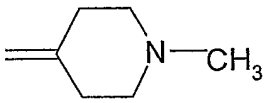
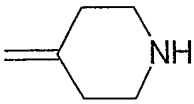
Beispiel 42-81



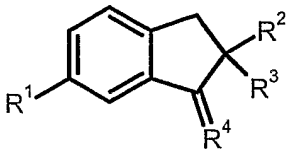
Ib

Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4
42.	Methyl	Methyl	H	O
43.	Methyl	Phenyl	H	O
44.	Methyl	Methyl	Methyl	O
45.	Methyl	Phenyl	Methyl	O
46.	Methyl	Methyl	H	
47.	Methyl	Phenyl	H	
48.	Methyl	Methyl	Methyl	
49.	Methyl	Phenyl	Methyl	
50.	Phenyl	Methyl	H	O
51.	Phenyl	Phenyl	H	O
52.	Phenyl	Methyl	Methyl	O
53.	Phenyl	Phenyl	Methyl	O
54.	Phenyl	Methyl	H	
55.	Phenyl	Phenyl	H	

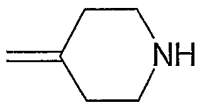
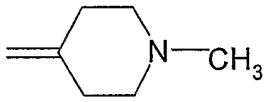
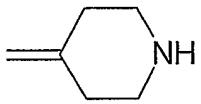
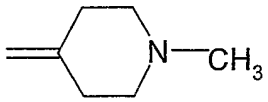
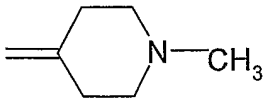
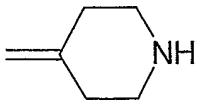
Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4
56.	Phenyl	Methyl	Methyl	
57.	Phenyl	Phenyl	Methyl	
58.	OH	Methyl	H	O
59.	OH	Phenyl	H	O
60.	OH	Methyl	Methyl	O
61.	OH	Phenyl	Methyl	O
62.	OH	Methyl	H	
63.	OH	Phenyl	H	
64.	OH	Methyl	Methyl	
65.	OH	Phenyl	Methyl	

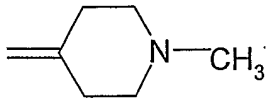
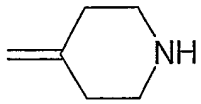
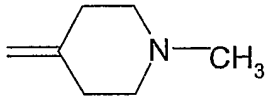
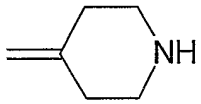
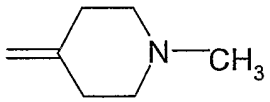
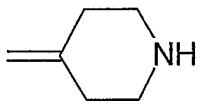
No.	R^1	R^2	R^3	R^4
66.	NH_2	Methyl	H	O
67.	NH_2	Phenyl	H	O
68.	NH_2	Methyl	Methyl	O
69.	NH_2	Phenyl	Methyl	O
70.	NH_2	Methyl	H	
71.	NH_2	Phenyl	H	
72.	NH_2	Methyl	Methyl	
73.	NH_2	Phenyl	Methyl	
74.	CN	Methyl	H	O
75.	CN	Phenyl	H	O
76.	CN	Methyl	Methyl	O
77.	CN	Phenyl	Methyl	O
78.	CN	Methyl	H	
79.	CN	Phenyl	H	
80.	CN	Methyl	Methyl	
81.	CN	Phenyl	Methyl	

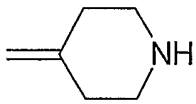
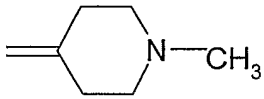
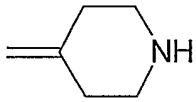
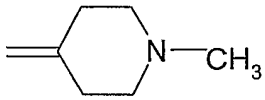
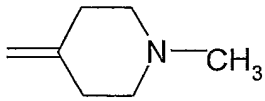
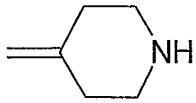
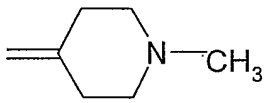
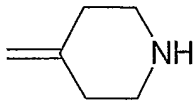
Beispiel 82-121



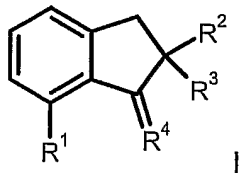
Ic

Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4
82.	Methyl	Methyl	H	O
83.	Methyl	Phenyl	H	O
84.	Methyl	Methyl	Methyl	O
85.	Methyl	Phenyl	Methyl	O
86.	Methyl	Methyl	H	
87.	Methyl	Phenyl	H	
88.	Methyl	Methyl	Methyl	
89.	Methyl	Phenyl	Methyl	
90.	Phenyl	Methyl	H	O
91.	Phenyl	Phenyl	H	O
92.	Phenyl	Methyl	Methyl	O
93.	Phenyl	Phenyl	Methyl	O
94.	Phenyl	Methyl	H	
95.	Phenyl	Phenyl	H	

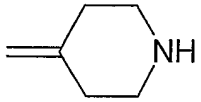
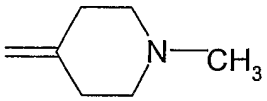
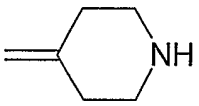
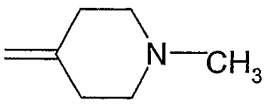
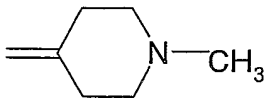
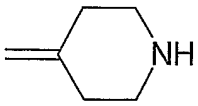
Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4
96.	Phenyl	Methyl	Methyl	
97.	Phenyl	Phenyl	Methyl	
98.	OH	Methyl	H	O
99.	OH	Phenyl	H	O
100.	OH	Methyl	Methyl	O
101.	OH	Phenyl	Methyl	O
102.	OH	Methyl	H	
103.	OH	Phenyl	H	
104.	OH	Methyl	Methyl	
105.	OH	Phenyl	Methyl	

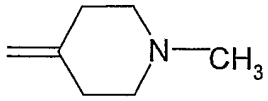
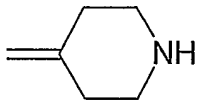
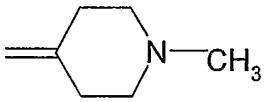
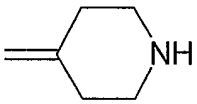
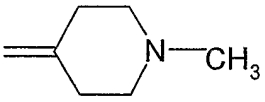
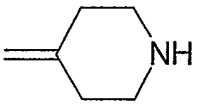
Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4
106.	NH_2	Methyl	H	O
107.	NH_2	Phenyl	H	O
108.	NH_2	Methyl	Methyl	O
109.	NH_2	Phenyl	Methyl	O
110.	NH_2	Methyl	H	
111.	NH_2	Phenyl	H	
112.	NH_2	Methyl	Methyl	
113.	NH_2	Phenyl	Methyl	
114.	CN	Methyl	H	O
115.	CN	Phenyl	H	O
116.	CN	Methyl	Methyl	O
117.	CN	Phenyl	Methyl	O
118.	CN	Methyl	H	
119.	CN	Phenyl	H	
120.	CN	Methyl	Methyl	
121.	CN	Phenyl	Methyl	

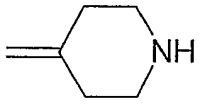
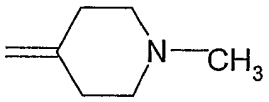
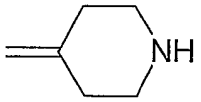
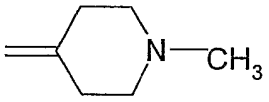
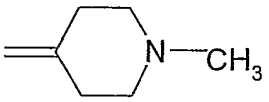
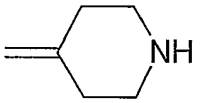
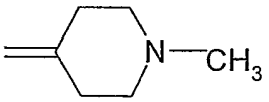
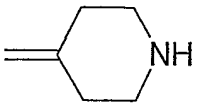
Beispiel 122- 161



Id

Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4
122.	Methyl	Methyl	H	O
123.	Methyl	Phenyl	H	O
124.	Methyl	Methyl	Methyl	O
125.	Methyl	Phenyl	Methyl	O
126.	Methyl	Methyl	H	
127.	Methyl	Phenyl	H	
128.	Methyl	Methyl	Methyl	
129.	Methyl	Phenyl	Methyl	
130.	Phenyl	Methyl	H	O
131.	Phenyl	Phenyl	H	O
132.	Phenyl	Methyl	Methyl	O
133.	Phenyl	Phenyl	Methyl	O
134.	Phenyl	Methyl	H	
135.	Phenyl	Phenyl	H	

Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4
136.	Phenyl	Methyl	Methyl	
137.	Phenyl	Phenyl	Methyl	
138.	OH	Methyl	H	O
139.	OH	Phenyl	H	O
140.	OH	Methyl	Methyl	O
141.	OH	Phenyl	Methyl	O
142.	OH	Methyl	H	
143.	OH	Phenyl	H	
144.	OH	Methyl	Methyl	
145.	OH	Phenyl	Methyl	

No.	R^1	R^2	R^3	R^4
146.	NH_2	Methyl	H	O
147.	NH_2	Phenyl	H	O
148.	NH_2	Methyl	Methyl	O
149.	NH_2	Phenyl	Methyl	O
150.	NH_2	Methyl	H	
151.	NH_2	Phenyl	H	
152.	NH_2	Methyl	Methyl	
153.	NH_2	Phenyl	Methyl	
154.	CN	Methyl	H	O
155.	CN	Phenyl	H	O
156.	CN	Methyl	Methyl	O
157.	CN	Phenyl	Methyl	O
158.	CN	Methyl	H	
159.	CN	Phenyl	H	
160.	CN	Methyl	Methyl	
161.	CN	Phenyl	Methyl	

Beispiel A: Assay I

Die Bestimmung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I kann z.B. über die Eg5-ATPase Aktivität, die über eine enzymatische Regeneration des Produkts ADP zur ATP mittels Pyruvatkinase (PK) und anschließender Kopplung an eine NADH-abhängige Laktat-Dehydrogenase (LDH) Reaktion gemessen wird, erfolgen. Durch die Kopplung an die NADH-abhängige LDH kann die Reaktion über die Änderung der Extinktion bei 340 nm verfolgt werden. Die Regeneration des ATP gewährleistet gleichzeitig, dass die Substratkonzentration konstant bleibt. Die Extinktionsänderung pro Zeiteinheit werden graphisch analysiert und eine lineare Regression im vusuell linearen Bereich der Reaktion durchgeführt.

Beispiel B: Assay II

Die Bestimmung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I in Kombination mit Verbindungen der Formel VI und/oder Arzneimitteln der Tabelle I kann in Kombinations-Assays wie folgt gezeigt werden:

10^3 bis 10^4 Zellen einer definierten Zell-Linie (HCT116, Colo 205, MDA-MB 231, etc.) werden pro Vertiefung in einer 96-well Mikrotiterplatte ausgesät und über Nacht unter Standardbedingungen kultiviert. Für die Substanzen der zu testenden Kombination wurden 10-50 mM Stocklösungen in DMSO vorbereitet. Verdünnungsreihen (i.d.R. 3-fach Verdünnungsschritte) der einzelnen Substanzen wurden in Form einer Pipettierschemas (s. Schema unten), unter Konstanthaltung einer DMSO Endkonzentration von 0,5 % (v/v) miteinander kombiniert. Die Zellen wurden am nächsten Morgen mit den Substanzgemischen versetzt und für weitere 48 Stunden unter

Kulturbedingungen inkubiert. Am Ende der Kultivierung erfolgte eine Kristallviolett-Färbung der Zellen. Nach Extraktion des Kristallviolett aus den fixierten Zellen wurde die Absorption bei 550 nm spektralphotometrisch gemessen. Sie kann als quantitatives Maß für die vorhandenen adhärenten Zellen herangezogen werden.

Schema

Substanz 1 (Eq5)

Substanz2

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		81 y	27 y	9 y	3 y	y	0					
B	81 x								leer	leer	leer	
C	27 x								0.5% DMSO	0.5% DMSO	0.5% DMSO	
D	9 x											
E	3 x											
F	x											
G	0											
H												

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

Beispiel C: Injektionsgläser

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

Beispiel D: Suppositorien

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

Beispiel E: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $NaH_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$, 28,48 g $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel F: Salbe

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

Beispiel G: Tabletten

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

Beispiel H: Dragees

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

Beispiel I: Kapseln

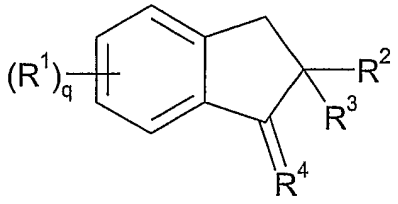
2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel J: Ampullen

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

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I:



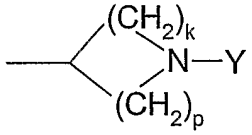
I

wobei

R^1 H, A, Ar, Het, Phenyl, Methyl, OR^4, SR^4, OAr, SAr, $N(R^4)_2$, N R^4Ar, Hal, NO_2, CN, $(CH_2)_mCOOR^4$, $(CH_2)_mCOOAr$, $(CH_2)_mCON(R^4)_2$, $(CH_2)_mCONHAr$, COR^4, COAr, $S(O)_mA$, $S(O)_mAr$, NHCOA, NHCOAr, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar$ oder $SO_2N(R^4)_2$,

R^2, R^3 unabhängig voneinander A, Het, H, -OH, -OA, -OAr, Ar, -O-CO-A, $-OSO_3R^5$, $-OSO_2R^5$, $-OAr_2R^5$, SO_2R^5, Hal, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, $NHSO_2A$,COA, CHO oder $SO_2N(R^5)_2$, $-(C(R^5)_2)_o$-Ar, $-(CH_2)_o$-Cycloalkyl, $-(CH_2)_o$-OH, $-(CH_2)_o-NR^5$, NO_2, CN, $-(CH_2)_o-COOR^5$, $-(CH_2)_o-CONR^5$, $-(CH_2)_o$-NHCOA, $NHCONR^5$, $-(CH_2)_o-NHSO_2A$, $-(C(R^5)_2)_o$-Ar, bevorzugt einer der Reste R^2 oder $R^3 \neq H$,

R^4 O, $=CH-(CH_2)_nN(R^5)_2$, oder



,

R^5 H oder A,

Y R^5, Ar, $-(C(R^5)_2)_o$-Ar, Het, $-CO(C(R^5)_2)_o$-W oder $-SO_2(C(R^5)_2)_o$-W,

W $N(CH_3)_2$, $N(R^5)_2$, Piperidinyl oder Piperazinyl, wobei die beiden letzteren Reste unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-(CH_2)_o$-Ar, $-(CH_2)_o$-Cycloalkyl, $-(CH_2)_o$-OH, $-(CH_2)_o$-NR^5, NO_2, CN, $-(CH_2)_o$-$COOR^5$, $-(CH_2)_o$-$CONR^5$, $-(CH_2)_o$-NHCOA, $NHCONR^5$, $-(CH_2)_o$-$NHSO_2A$, CHO, COA, SO_2NH_2 und/oder $S(O)_oA$ substituiert sein können,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-(CH_2)_o$-Ar, $-(CH_2)_o$-Cycloalkyl, $-(CH_2)_o$-OH, $-(CH_2)_o$-NR^5, NO_2, CN, $-(CH_2)_o$-$COOR^5$, $-(CH_2)_o$-$CONR^5$, $-(CH_2)_o$-NHCOA, $NHCONR^5$, $-(CH_2)_o$-$NHSO_2A$, CHO, COA, SO_2NH_2 und/oder $S(O)_oA$ substituiert sein kann,

Ar Aryl, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^5, $N(R^5)_2$, NO_2, CN, $COOR^5$, $CONR^5$, NHCOA, $NHCON(R^5)_2$, $NHSO_2A$, CHO, COA, $SO_2N(R^5)_2$ oder $S(O)_oA$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, wobei eines oder mehrere H-Atome durch Hal insbesondere F oder Ar ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

o 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

m 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

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

k,p 1, 2, 3, 4 oder 5,

wobei

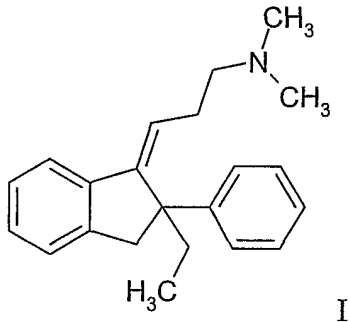
k + p 2, 3, 4 oder 5

und

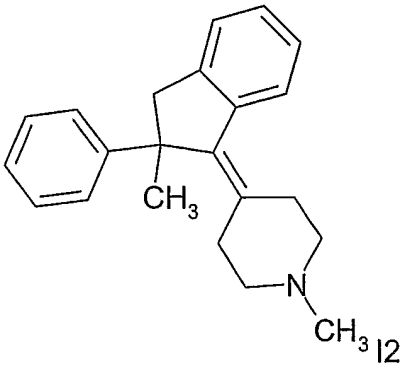
q 1, 2, 3 oder 4

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

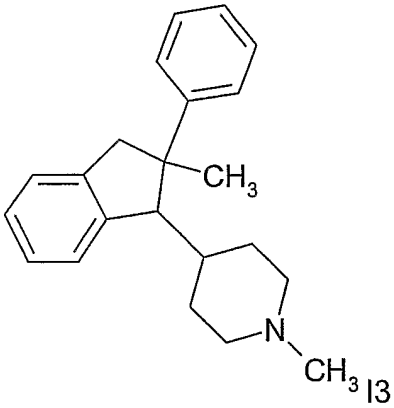
2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^1 A, SR^5, OR^5, Hal, CN, NO_2, $N(R^5)_2$ bedeutet und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin R^2, H, A, Ar oder Meth bedeutet.
4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin R^3, H, Ar oder $-(C(R^5)_2)_oAr$ bedeutet.
5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin R^4 cyclo[$-C(CH_2)_k$ (NY)-$(CH_2)_p$-] bedeut.
6. Verbindungen der Teilformeln I1 bis I41:



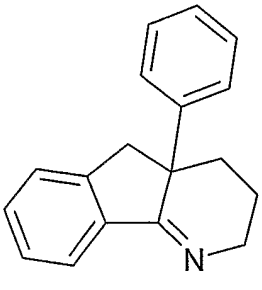
I1



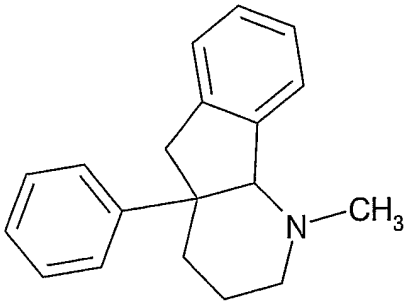
I2



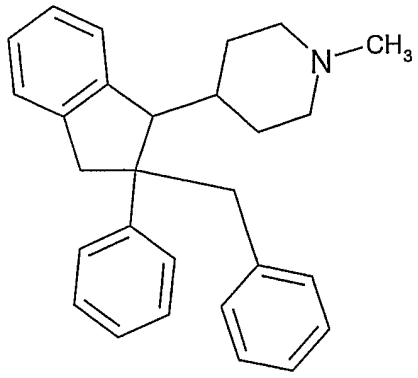
I3



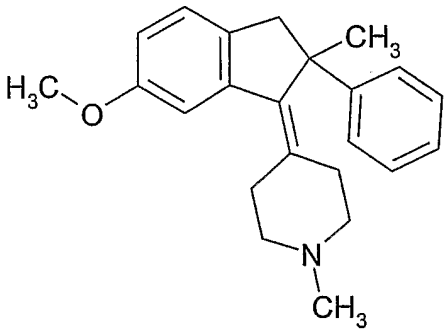
I4



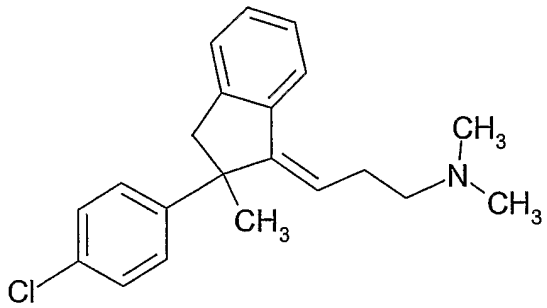
I5



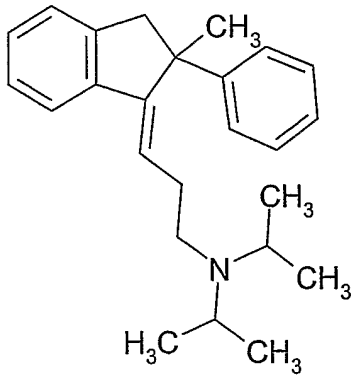
I6



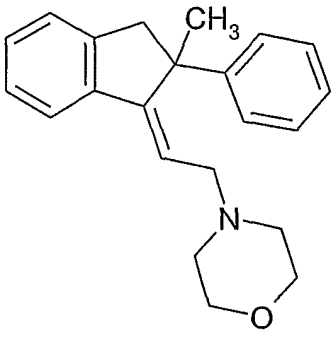
I7



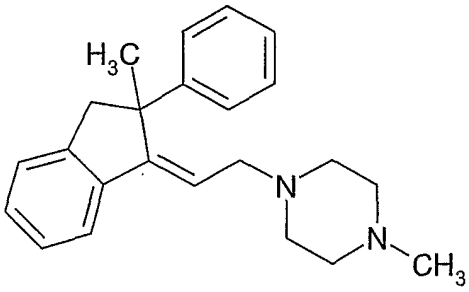
I8



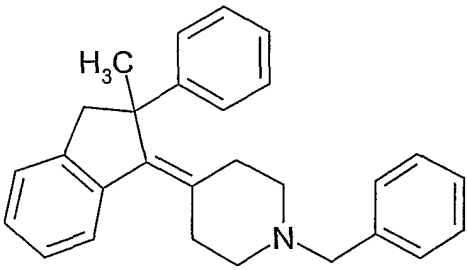
I9



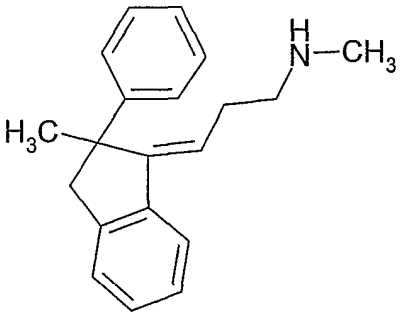
I10



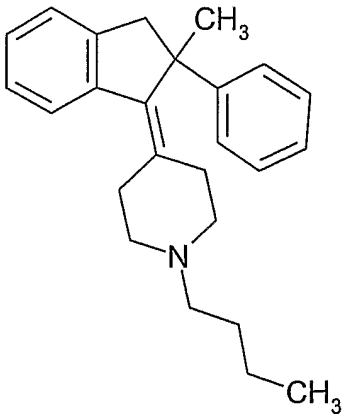
I11



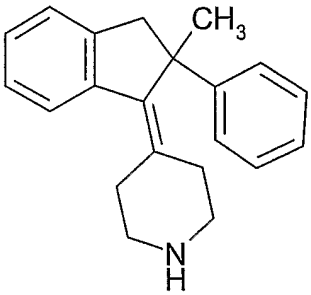
I12



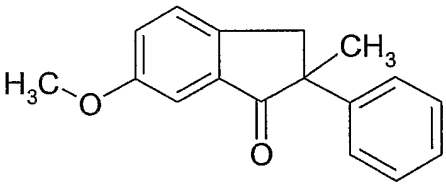
I13



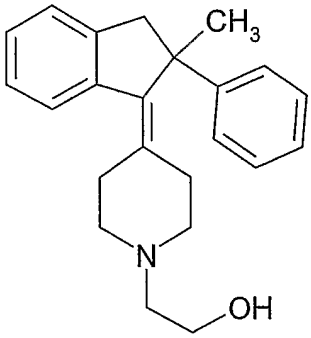
I14



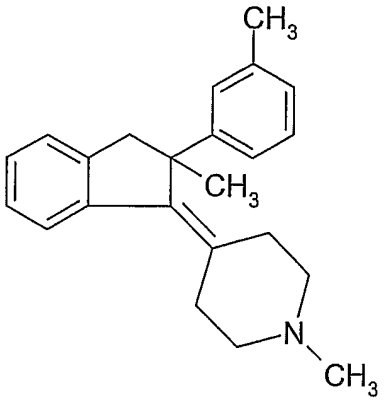
I15



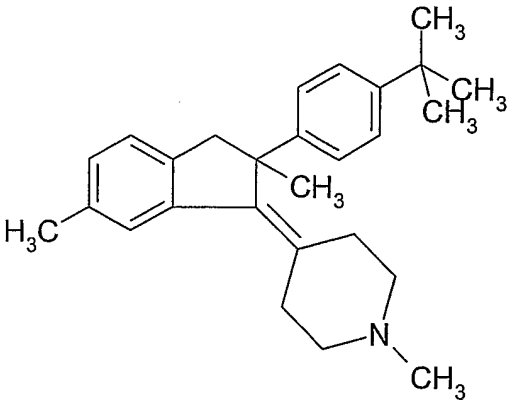
I16



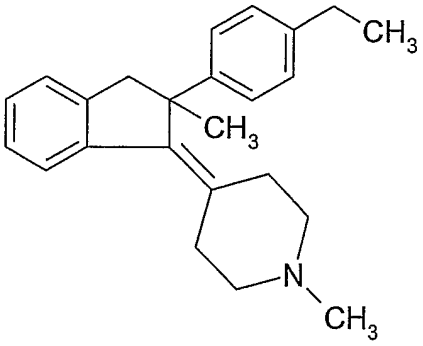
I17



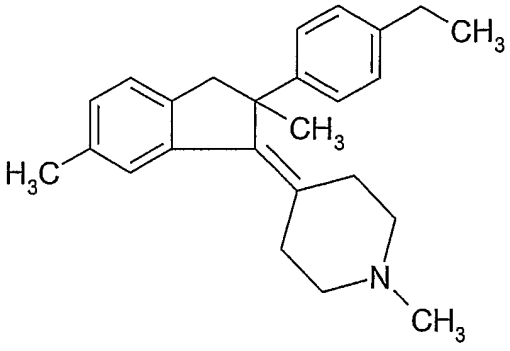
I18



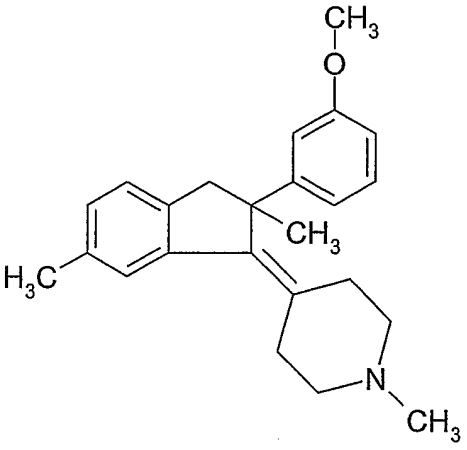
I19



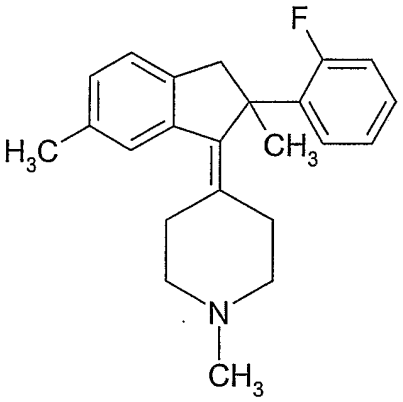
I20



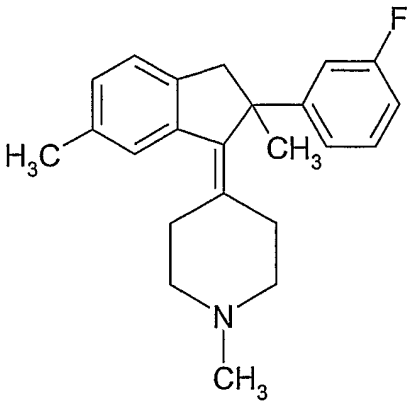
I21



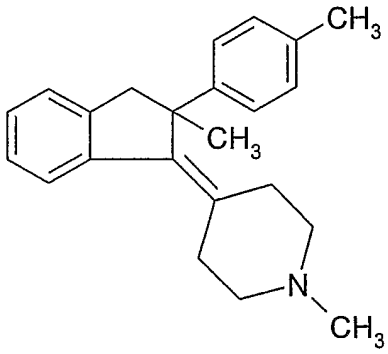
I22



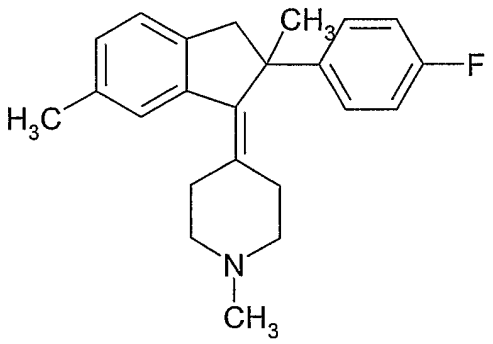
I23



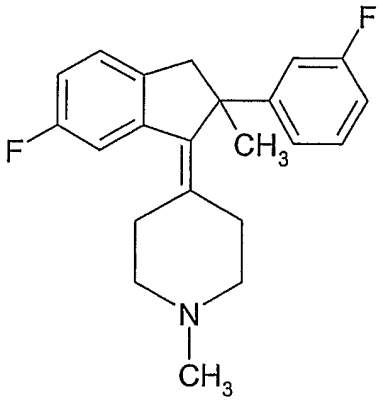
I24



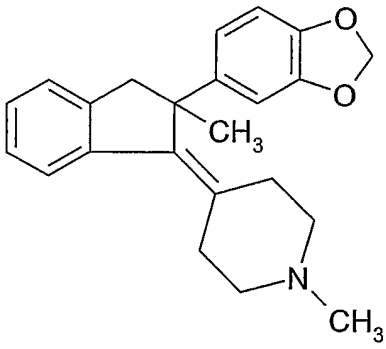
I25



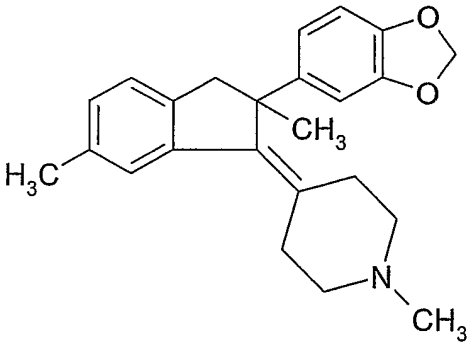
I26



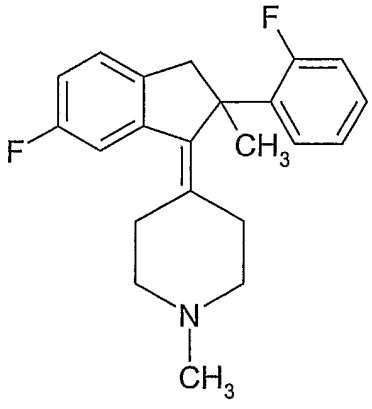
I27



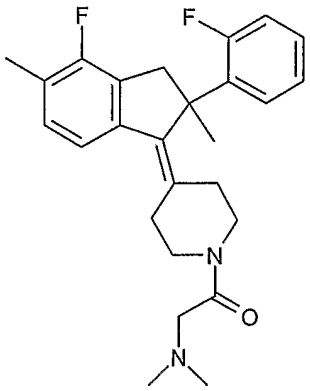
I28



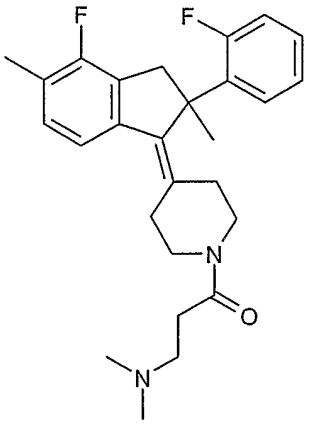
I29



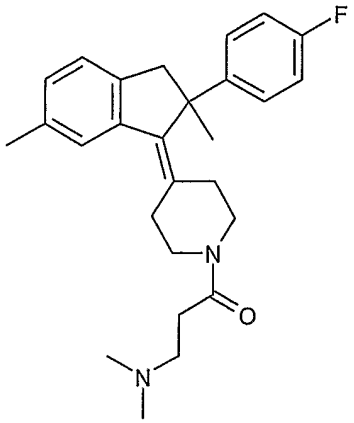
I30



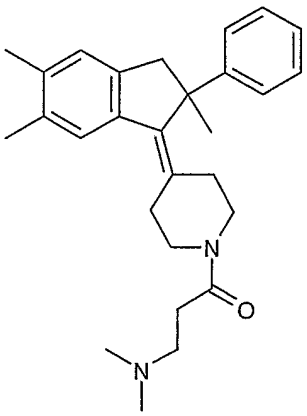
I31



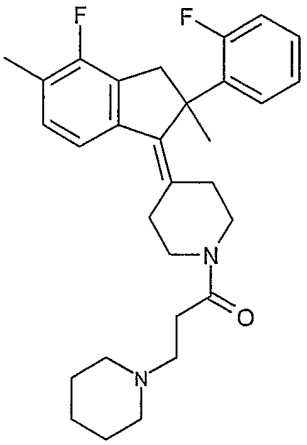
I32



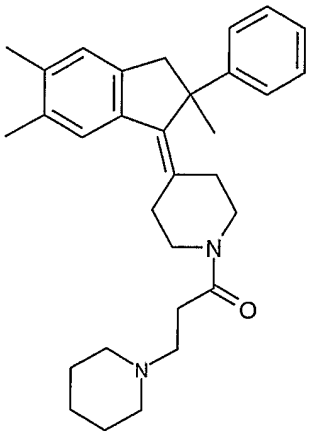
I33



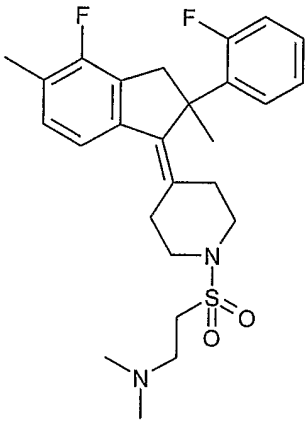
I34



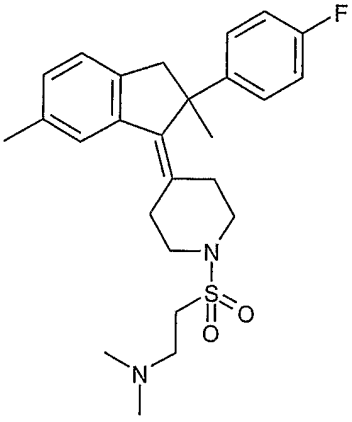
I35



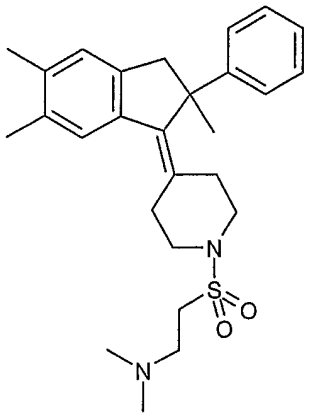
I36



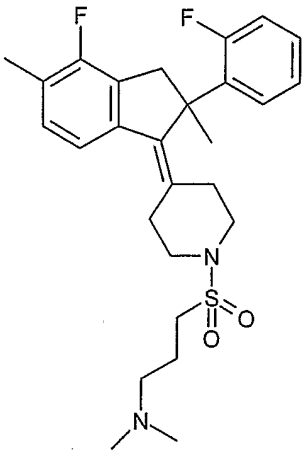
I37



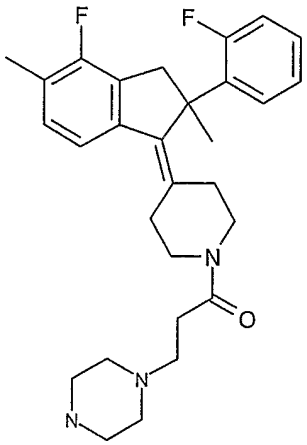
I38



I39

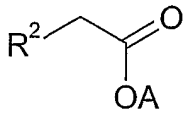


I40



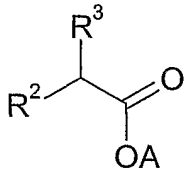
I41

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-6 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



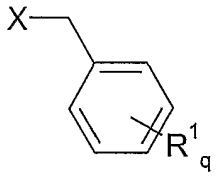
II

worin R^2, R^3 und A wie oben angegeben definiert sind,
mit einer Verbindung des Typs III



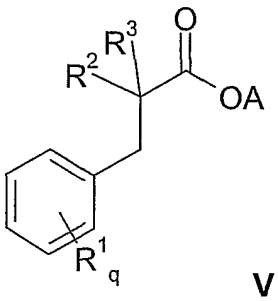
III

worin R^1, R^2, R^3, L, A und n wie oben angegeben definiert sind, mit Formel IV, worin R1 und X die oben angegeben definiert ist, umgesetzt wird,



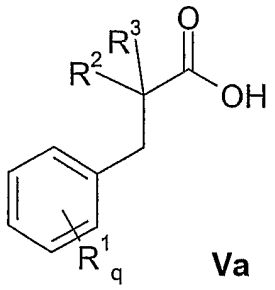
IV

und die daraus resultierende Verbindung der Formel V



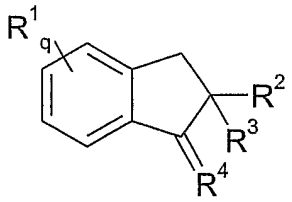
V

worin R^1, R^2, R^3, A und n die oben angegebene Bedeutungen haben, wird vorzugsweise durch Verseifung in die freie Säure Va umgewandelt,

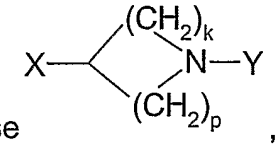


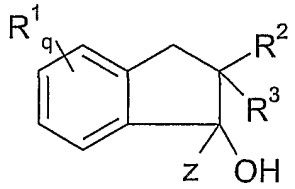
Va

worin R^1, R^2, R^3, L, A und n wie oben angegeben definiert ist, wodurch anschließend die Verbindung der Formel Va in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie z.B. eines Friedel-Crafts-Katalysators, insbesondere $AlCl_3$ zu der Verbindung der Formel Ia, worin R^4 O bedeutet, ungesetzt wird.



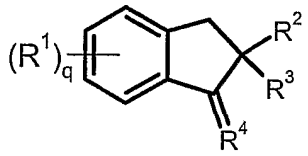
Ia

worin R^1, R^2, R^3, L, A und n wie oben angegeben Bedeutung aufweisen und die Verbindung der Formel Ia wird durch Umsetzung mit einem metallorganischen Reagenz, vorzugsweise X-Z, worin X Li, MgBr, MgI oder MgCl ist und Z $-CH_2-(CH_2)_nN(R^5)_2$ ist, oder vorzugsweise  , worin X die oben angegebene Bedeutung und Y, k und p die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, zu Verbindung VIa umgesetzt,



VIa

die durch Eliminierung von Wasser nach bekannten Methoden zu Formel I.



I

umgesetzt wird,

worin

R^1, R^2, R^3, R^4 und q die in Anspruch 1 angegebene Bedeutungen haben, und gegebenenfalls Verbindungen der Formel I, worin R^2 und/oder R^3 H bedeuten, durch Umsetzung in einer Base und einem Alkylierungsreagenz in weitere Verbindungen der Formel I, worin R^2 und/oder R^3 eine andere Bedeutung als H aufweisen, umgewandelt werden und gegebenenfalls Verbindungen der Formel I, worin R^4 O bedeutet, durch Umsetzung mit entsprechenden metallorganischen Reagenzien und nachfolgender Eliminierung in die weiteren Verbindungen der Formel I worin R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist, umgewandelt werden.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass als Katalysator ein Friedel-Crafts-Katalysator verwendet wird.

9. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 bis 6 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomere und Stereoisomeren, einschließlich deren

Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

10. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 6 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der mitotischen Motor-Proteins Eg5 eine Rolle spielt.

11. Verwendung von Verbindung nach Anspruch 1 bis 6, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Krebskrankheiten.

12. Verwendung nach Anspruch 11, wobei die Krebskrankheiten mit einem Tumor aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopft und/oder der Lunge erhergehen.

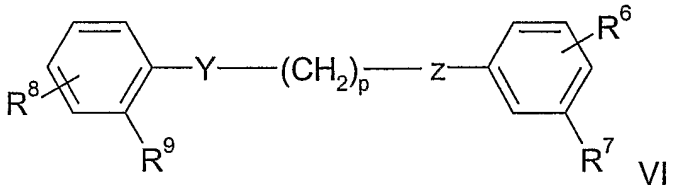
13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei der Tumor aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom und Kolokarzinom stammt.

14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei die zu behandelnde Krankheit ein Tumor des Blut- und Immunsystems ist.

15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei der Tumor aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie stammt.

16. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 6 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in Kombination mit Radiotherapie und einer Verbindung aus der Gruppe 1) Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.

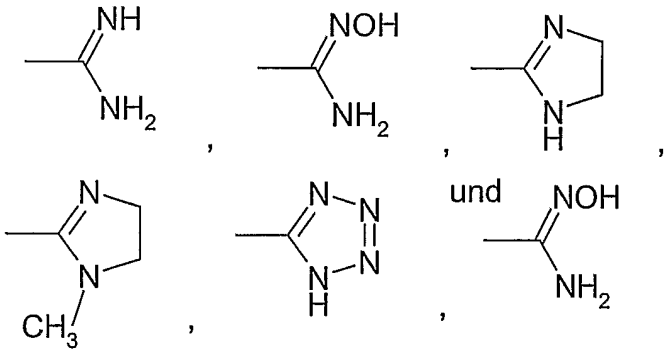
17. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 6 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formel VI,



VI

worin

Y und Z jeweils unabhängig voneinander O oder N bedeuten, R^7 und R^8 jeweils unabhängig voneineander H, OH, Halogen, OC1-10-Alkyl, OCF_3, NO_2 oder NH_2 bedeuten, n eine ganze Zahl zwischen 2 und 6, jeweils einschließlich, bedeutet und R^8 und R^9 jeweils unabhängig voneinander an der meta- oder para-Position stehen und aus der Gruppe:



ausgewählt sind, wobei die erste und die zweite Verbindung gleichzeitig oder innerhalb von 14 Tagen voneinander in Mengen verabreicht werden, die ausreichen, um das Wachstum eines Tumors zu hemmen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/001283

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C211/42 C07C211/30 C07C49/67 C07D211/70 C07D263/04
C07D239/04 C07D239/06 C07D211/96

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C C07D

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TURK ET AL: "1-(3-dimethylaminopropyl)-2-methyl-2-phenyl-1-indanol and related compounds. A new class of analgesic agents." J.MED.CHEM., vol. 10, 1967, pages 823-825, XP002385726 page 824; table I; compound 12	1-9
X	GB 1 149 615 A (E. R. SQUIBB & SONS INC) 23 April 1969 (1969-04-23) example 11	1-9

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 June 2006	03/07/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Slootweg, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/001283

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HARTMANN ET AL: "Aromatase inhibitors. Syntheses and structure-activity studies of novel pyridyl-substituted indanones, indans, and tetralins." J. MED. CHEM., vol. 37, no. 9, 1994, pages 1275-1281, XP002385727 page 1275; tables 1-5	1-9
X	US 3 419 560 A (BERNSTEIN JACK ET AL) 31 December 1968 (1968-12-31) page 1, column 2, lines 29-32; claims; example 11	1-9
X	US 3 328 441 A (FREIBERG ASHLEY H ET AL) 27 June 1967 (1967-06-27) examples 7,20,21,30,32,33	1-9
X	SONNET ET AL: "Preparation and Baeyer-Villiger oxidation of ar.hydroxy-3-methylindanones." J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 11, 1974, pages 263-265, XP002385728 page 264; examples	1-6
X	PERRONE ET AL: "Monophenolic 2-amino-1-indanone and 2-amino-1-tetralone derivatives: synthesis and assesment of dopaminergic activity." EUR. J. MED. CHEM., vol. 22, 1987, pages 417-419, XP002385729 table 1; compounds 7-9	1-9
X	ALEXANDRE ET AL: "Carbopalladation of nitriles: synthesis of benzocyclic ketones and cyclopentenones via Pd-catalyzed cyclization of omega-(2-Iodoaryl)alkanenitriles and related compounds." J. ORG. CHEM., vol. 67, 2002, pages 9428-9438, XP002385730 tables 2,3	1-6
X	FUKUOKA M ET AL: "CARBON-13 NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTRA OF PTEROSIN-SESQUITERPENES AND RELATED INDAN-1-ONE DERIVATIVES" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 31, no. 9, 1983, pages 3113-3128, XP000981963 ISSN: 0009-2363 page 3118	1-6

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/001283

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 23 37 120 A1 (MERCK & CO.,INC) 7 February 1974 (1974-02-07) examples	1-6
X	YONEDA ET AL: "Rhodium-catalysed cyclic carbonylation of 2-alkynylphenols: synthesis of bezofuranones and coumarins." J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 1, 1998, pages 477-483, XP002385731 tables 1,2	1-6
X	SUZUKI ET AL: "Superacid-catalysed electrocyclization of 1-phenyl.2-propen-1-ones to 1-indanones. Kinatic and theoretical studies of electrocyclization of oxonium-carbenium dications." J. AM. CHEM. SOC., vol. 119, no. 29, 1997, pages 6774-6780, XP002385732 table 1	1-6
X	LEDNICER ET AL: "Mammalian antifertility agents. I. Derivatives of 2,3-diphenylindenes." J. MED. CHEM., vol. 8, 1965, pages 52-57, XP002385733 table II	1-6
X	US 2 820 817 A (SAM JOSEPH) 21 January 1958 (1958-01-21) examples	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/001283

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

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

see supplemental Box PCT/ISA/210

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

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Claim 1 relates to an extremely large number of possible compounds. However, support and disclosure within the meaning of PCT Articles 6 and 5 can be found for only a very small number of the claimed compounds (see the examples). The failure to comply with the relevant requirements is so extensive that it has been taken into account in determining the scope of the search (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).
The substituent RI also includes substituents such as, for example, 0R4 – in which R4 can be 0. Thus, R1 would be 00, which is meaningless in chemical terms. The substituent R4 in formula I is also bound to a double bond on the five-membered ring; however, the last substituent after R4 has a simple bond. Thus, the scope of protection of claim 1 is not clearly defined.
The search in respect of claim 1 has been restricted to those claimed compounds that are supported by the description and to their structural formulas in general. However, the initial phase of the search revealed a very large number of documents which are relevant to the assessment of novelty. So many documents were found that it is not possible to determine which parts of claims 1-5 define the subject matter for which protection can justifiably be claimed (PCT Article 6). For these reasons the failure to comply with the relevant requirements has been taken into account in determining the scope of the search in respect of claims 1-5.

The search has been restricted to the scope of claim 6 and the examples.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of

/...

an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority, the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/001283

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
GB 1149615	A	23-04-1969	AT	286783	B	28-12-1970
			AT	285326	B	27-10-1970
			AT	279598	B	10-03-1970
			BE	680863	A	14-11-1966
			CH	479099	A	30-09-1969
			CH	479100	A	30-09-1969
			CH	466305	A	15-12-1968
			DE	1522742	A1	30-10-1969
			DE	1522743	A1	30-10-1969
			FR	5864	M	11-03-1968
			FR	1568731	A	30-05-1969
			GB	1149665	A	23-04-1969
			GB	1157671	A	09-07-1969
			GB	1149666	A	23-04-1969
			IL	25304	A	30-11-1969
			NL	6606339	A	14-11-1966
			NO	123368	B	01-11-1971
			NO	120030	B	17-08-1970
			SE	341330	B	20-12-1971
			SE	334540	B	26-04-1971
			US	3448025	A	03-06-1969
			US	3474019	A	21-10-1969
			US	3551320	A	29-12-1970
			US	3553093	A	05-01-1971
			US	3419560	A	31-12-1968
US 3419560	A	31-12-1968	AT	286783	B	28-12-1970
			AT	285326	B	27-10-1970
			AT	279598	B	10-03-1970
			BE	680863	A	14-11-1966
			CH	479099	A	30-09-1969
			CH	479100	A	30-09-1969
			CH	466305	A	15-12-1968
			DE	1522742	A1	30-10-1969
			DE	1522743	A1	30-10-1969
			FR	5864	M	11-03-1968
			FR	1568731	A	30-05-1969
			GB	1149665	A	23-04-1969
			GB	1157671	A	09-07-1969
			GB	1149615	A	23-04-1969
			GB	1149666	A	23-04-1969
			IL	25304	A	30-11-1969
			NL	6606339	A	14-11-1966
			NO	123368	B	01-11-1971
			NO	120030	B	17-08-1970
			SE	341330	B	20-12-1971
			SE	334540	B	26-04-1971
			US	3448025	A	03-06-1969
			US	3474019	A	21-10-1969
			US	3551320	A	29-12-1970
			US	3553093	A	05-01-1971
US 3328441	A	27-06-1967	NONE			
DE 2337120	A1	07-02-1974	FR	2193597	A1	22-02-1974
			JP	49043955	A	25-04-1974
			NL	7309425	A	23-01-1974

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/001283

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2820817 A	21-01-1958	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/001283

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07C211/42 C07C211/30 C07C49/67 C07D211/70 C07D263/04
C07D239/04 C07D239/06 C07D211/96

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07C C07D

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	TURK ET AL: "1-(3-dimethylaminopropyl)-2-methyl-2-phenyl-1-indanol and related compounds. A new class of analgesic agents." J.MED.CHEM., Bd. 10, 1967, Seiten 823-825, XP002385726 Seite 824; Tabelle I; Verbindung 12 -----	1-9
X	GB 1 149 615 A (E. R. SQUIBB & SONS INC) 23. April 1969 (1969-04-23) Beispiel 11 -----	1-9

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
19. Juni 2006	03/07/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Slootweg, A

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	HARTMANN ET AL: "Aromatase inhibitors. Syntheses and structure-activity studies of novel pyridyl-substituted indanones, indans, and tetralins." J. MED. CHEM., Bd. 37, Nr. 9, 1994, Seiten 1275-1281, XP002385727 Seite 1275; Tabellen 1-5	1-9
X	US 3 419 560 A (BERNSTEIN JACK ET AL) 31. Dezember 1968 (1968-12-31) Seite 1, Spalte 2, Zeilen 29-32; Ansprüche; Beispiel 11	1-9
X	US 3 328 441 A (FREIBERG ASHLEY H ET AL) 27. Juni 1967 (1967-06-27) Beispiele 7,20,21,30,32,33	1-9
X	SONNET ET AL: "Preparation and Baeyer-Villiger oxidation of ar.hydroxy-3-methylindanones." J. HETEROCYCL. CHEM., Bd. 11, 1974, Seiten 263-265, XP002385728 Seite 264; Beispiele	1-6
X	PERRONE ET AL: "Monophenolic 2-amino-1-indanone and 2-amino-1-tetralone derivatives: synthesis and assesment of dopaminergic activity." EUR. J. MED. CHEM., Bd. 22, 1987, Seiten 417-419, XP002385729 Tabelle 1; Verbindungen 7-9	1-9
X	ALEXANDRE ET AL: "Carbopalladation of nitriles: synthesis of benzocyclic ketones and cyclopentenones via Pd-catalyzed cyclization of omega-(2-Iodoaryl)alkanenitriles and related compounds." J. ORG. CHEM., Bd. 67, 2002, Seiten 9428-9438, XP002385730 Tabellen 2,3	1-6
X	FUKUOKA M ET AL: "CARBON-13 NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTRA OF PTEROSIN-SESQUITERPENES AND RELATED INDAN-1-ONE DERIVATIVES" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, Bd. 31, Nr. 9, 1983, Seiten 3113-3128, XP000981963 ISSN: 0009-2363 Seite 3118	1-6

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/001283

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 23 37 120 A1 (MERCK & CO.,INC) 7. Februar 1974 (1974-02-07) Beispiele	1-6
X	YONEDA ET AL: "Rhodium-catalysed cyclic carbonylation of 2-alkynylphenols: synthesis of bezofuranones and coumarins." J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 1, 1998, Seiten 477-483, XP002385731 Tabellen 1,2	1-6
X	SUZUKI ET AL: "Superacid-catalysed electrocyclization of 1-phenyl.2-propen-1-ones to 1-indanones. Kinatic and theoretical studies of electrocyclization of oxonium-carbenium dications." J. AM. CHEM. SOC., Bd. 119, Nr. 29, 1997, Seiten 6774-6780, XP002385732 Tabelle 1	1-6
X	LEDNICER ET AL: "Mammalian antifertility agents. I. Derivatives of 2,3-diphenylindenes." J. MED. CHEM., Bd. 8, 1965, Seiten 52-57, XP002385733 Tabelle II	1-6
X	US 2 820 817 A (SAM JOSEPH) 21. Januar 1958 (1958-01-21) Beispiele	1-9

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/001283

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

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

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

1. [ ] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. [X] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

siehe BEIBLATT PCT/ISA/210

3. [ ] Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

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

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

1. [ ] Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. [ ] Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. [ ] Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. [ ] Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

[ ] Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

[ ] Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN **PCT/ISA/** 210

Fortsetzung von Feld II.2

Der Anspruch 1 bezieht sich auf eine extrem großen Anzahl von möglichen Verbindungen. Stützung und Offenbarung im Sinne von Artikel 6 und 5 PCT kann jedoch nur für einen sehr kleinen Teil der beanspruchten Verbindungen gefunden werden, siehe [asiehe die Beispiele]. Die Verletzung der einschlägigen Erfordernisse ist so schwerwiegend, dass sie bei der Bestimmung des Recherchenumfangs berücksichtigt wurde (PCT Richtlinien 9.19 und 9.23).
Der Substituent R1 umfasst auch
substituententen wie z.B. OR4, wobei R4 O sein kann. Also wäre R1 OO, was chemisch gesehen keinen SInn macht. Auc ist der Substituent R4 in Formel I mit einer Doppelbindung am 5-gliedrigen Ring gebunden der letzte Substituent nach R4 ist aber mit einer einfachen Bindung versehen. Der schutzumfang von Anspruch 1 ist somit nicht eindeutig definiert.

Die Recherche von Anspruch 1 wurde auf jene beanspruchten /Verbindungen beschränkt, die durch die Beschreibung gestützt sind, und eine Verallgemeinerung ihrer strukturellen Formeln.

In der Anfangsphase dieserr Recherche wurde aber eine sehr große Anzahl von Dokumenten gefunden, welche für die Beurteilung der Neuheit von Bedeutung sind. Es wurden so viele Dokumente gefunden, dass es unmöglich ist zu bestimmen, welche Teile der Ansprüche 1-5 den Gegenstand definieren, für den ein Schutzanspruch gerechtfertigt wäre (Artikel 6 PCT). Aus diesen Gründen wurde die Verletzung der einschlägigen Erfordernisse bei der Bestimmung des Recherchenumfangs für die Ansprüche 1-5 berücksichtigt.

Die Recherche wurde auf den Umfang von Anspruch 6 und die Beispiele beschränkt.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT).In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt.Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/001283

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
GB 1149615	A	23-04-1969	AT	286783	B	28-12-1970
			AT	285326	B	27-10-1970
			AT	279598	B	10-03-1970
			BE	680863	A	14-11-1966
			CH	479099	A	30-09-1969
			CH	479100	A	30-09-1969
			CH	466305	A	15-12-1968
			DE	1522742	A1	30-10-1969
			DE	1522743	A1	30-10-1969
			FR	5864	M	11-03-1968
			FR	1568731	A	30-05-1969
			GB	1149665	A	23-04-1969
			GB	1157671	A	09-07-1969
			GB	1149666	A	23-04-1969
			IL	25304	A	30-11-1969
			NL	6606339	A	14-11-1966
			NO	123368	B	01-11-1971
			NO	120030	B	17-08-1970
			SE	341330	B	20-12-1971
			SE	334540	B	26-04-1971
			US	3448025	A	03-06-1969
			US	3474019	A	21-10-1969
			US	3551320	A	29-12-1970
			US	3553093	A	05-01-1971
			US	3419560	A	31-12-1968
US 3419560	A	31-12-1968	AT	286783	B	28-12-1970
			AT	285326	B	27-10-1970
			AT	279598	B	10-03-1970
			BE	680863	A	14-11-1966
			CH	479099	A	30-09-1969
			CH	479100	A	30-09-1969
			CH	466305	A	15-12-1968
			DE	1522742	A1	30-10-1969
			DE	1522743	A1	30-10-1969
			FR	5864	M	11-03-1968
			FR	1568731	A	30-05-1969
			GB	1149665	A	23-04-1969
			GB	1157671	A	09-07-1969
			GB	1149615	A	23-04-1969
			GB	1149666	A	23-04-1969
			IL	25304	A	30-11-1969
			NL	6606339	A	14-11-1966
			NO	123368	B	01-11-1971
			NO	120030	B	17-08-1970
			SE	341330	B	20-12-1971
			SE	334540	B	26-04-1971
			US	3448025	A	03-06-1969
			US	3474019	A	21-10-1969
			US	3551320	A	29-12-1970
			US	3553093	A	05-01-1971
US 3328441	A	27-06-1967	KEINE			
DE 2337120	A1	07-02-1974	FR	2193597	A1	22-02-1974
			JP	49043955	A	25-04-1974
			NL	7309425	A	23-01-1974

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/001283

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2820817 A	21-01-1958	KEINE	