



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 027 170 A1** 2006.12.14

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 027 170.7**

(22) Anmeldetag: **13.06.2005**

(43) Offenlegungstag: **14.12.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 491/052** (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

(71) Anmelder:

Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

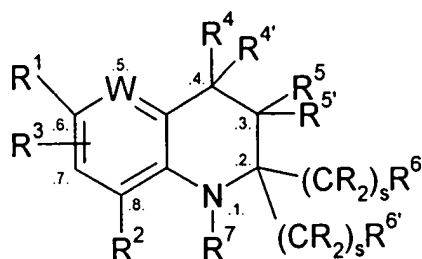
(72) Erfinder:

Erfinder wird später genannt werden

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Substituierte Tetrahydrochinoline**

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel I,



worin W, R, R¹, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}, s und R⁷ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, können u. a. zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

Beschreibung

Aufgabenstellung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0001] Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I und deren Verwendung zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der mitotischen Motor-Proteine, insbesondere des mitotischen Motor-Protein Eg5 eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten.

[0003] Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I, die 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, Tumorentstehung, -wachstum und -verbreitung, Arteriosklerose, Augenerkrankungen, choroidale Neovaskularisierung und diabetische Retinopathie, Entzündungserkrankungen, Arthritis, Neurodegeneration, Restenose, Wundheilung oder Transplantatabstossung. Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie oder Prophylaxe von Krebserkrankungen.

[0004] 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 in der Folge 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 der erfindungsgemäßen Verbindungen, da z.B. Neuropathien, wie sie bei Taxol beobachtet werden, nicht oder nur abgeschwächt auftreten. Daher ist die Inhibierung von Eg5 durch die erfindungsgemäßen Verbindungen ein relevantes Therapiekonzept für die Behandlung von malignen Tumoren.

[0005] 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.

[0006] 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 beschriebenen Assays leicht nachweisbar ist. In derartigen Assays zeigen und bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt einen inhibierenden Effekt, der gewöhnlich durch IC₅₀-Werte in einem geeigneten Bereich, bevorzugt im mikromolaren Bereich und bevorzugter im nanomolaren Bereich dokumentiert werden kann.

[0007] 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.

[0008] 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.

[0009] Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine vorteilhafte Wirkung aufweisen.

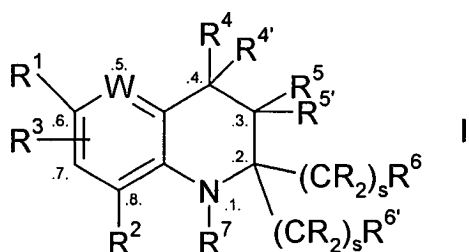
[0010] Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

[0011] Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um den Wirkstoffen zu ermöglichen, Zellproliferation zu inhibieren oder Zelltod zu induzieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe oder etablierte Zell-Linien verwendet werden. Die nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.

[0012] 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.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0013] Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

W CH oder N,

R¹, R², R³ unabhängig voneinander H, A, Aryl, Heteroaryl, Hal, -(CY₂)_n-SA, -(CY₂)_n-SCF₃, -(CY₂)_n-SCN, -(CY₂)_n-CF₃, -(CY₂)_n-OCF₃, R, Cycloalkyl, -SCH₃, -SCN, -CF₃, -OCF₃, -OA, -(CY₂)_n-OH, -(CY₂)_n-CO₂R, -(CY₂)_n-CN, -(CY₂)_n-Hal, -(CY₂)_n-NR₂, (CY₂)_n-OA, (CY₂)_n-OCOA, -SCF₃, (CY₂)_n-CONR₂, -(CY₂)_n-NHCOA, -(CY₂)_n-NHSO₂A, SF₅, Si(CH₃)₃, CO-(CY₂)_n-CH₃, -(CY₂)_n-N-Pyrolidon, (CH₂)_nNRCOOR, NRCOOR, NCO, (CH₂)_nCOOR, NCOOR, (CH₂)_nOH, NR(CH₂)_nNR₂, C(OH)R₂, NR(CH₂)_nOR, NCOR, (CH₂)_nAryl, (CH₂)_nHeteroaryl, (CH₂)_nR¹, (CH₂)_nX(CH₂)_nAryl, (CH₂)_nX(CH₂)_nHeteroaryl, (CH₂)_nCONR₂, XCONR(CH₂)_nNR₂, N[(CH₂)_nXCOOR]CO(CH₂)_nAryl, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_nAryl, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_nXAryl, N[(CH₂)_nXR]SO₂(CH₂)_nAryl, N[(CH₂)_nNRCOOR]CO(CH₂)_nAryl, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_nAryl, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_nNR₂Aryl, N[(CH₂)_nNR₂]SO₂(CH₂)_nAryl, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_nHeteroaryl, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_nXHeteroaryl, N[(CH₂)_nXR]SO₂(CH₂)_nHeteroaryl, N[(CH₂)_nNRCOOR]CO(CH₂)_nHeteroaryl, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_nHeteroaryl, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_nNRHeteroaryl, R¹ und R³ zusammen auch -N-C(CF₃)=N-, -N-CR=N-, -N-N=N- bedeuten und wobei nicht benachbarte Gruppen CY₂ auch durch X ersetzt sein können

Y H, A, Hal, OR, E-R¹,

E -NR¹SO₂-, -SO₂NR¹-, -CONR¹-, -NR¹CO-, -COO-, OOC-, NR¹CONR¹-, -OCONR¹-, -NR¹COO-, -CSNR¹-, -NR¹CS-, -NR¹CSNR¹-, -SCONR¹-, -NR¹COS-, -OCSNR¹-, NR¹CSO-, SCSNR¹-, -NR¹CSS oder eine Einfachbindung

A Alkyl oder Cycloalkyl, worin eines oder mehrere H-Atome durch Hal ersetzt sein können,

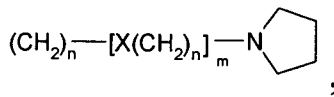
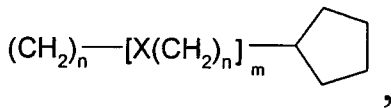
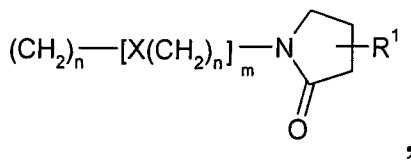
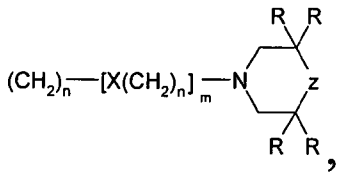
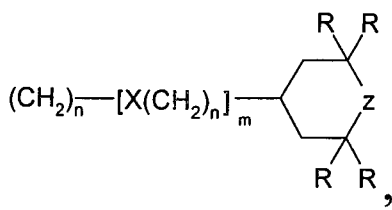
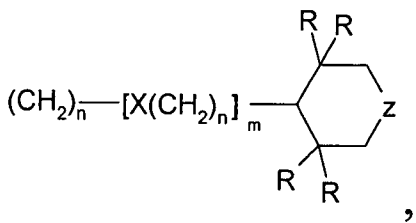
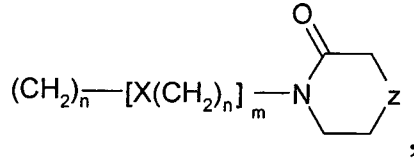
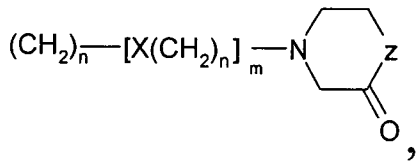
Hal F, Cl, Br oder I

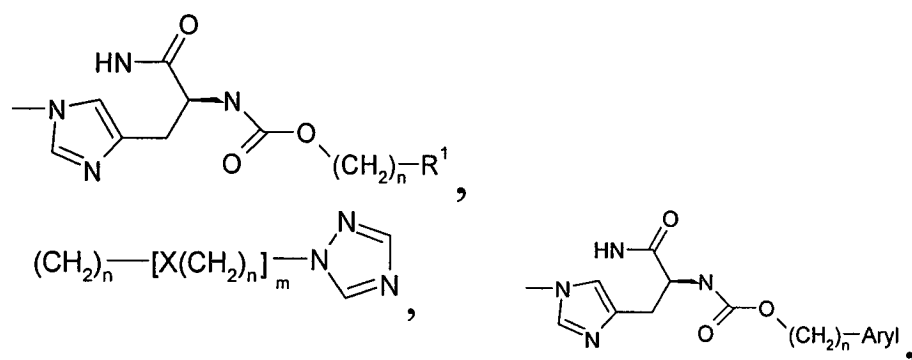
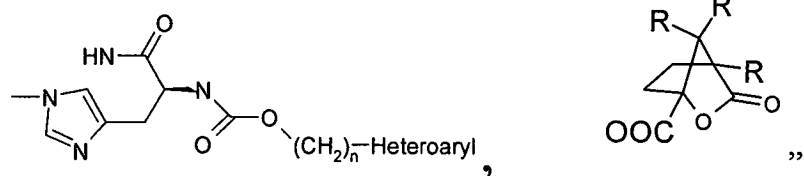
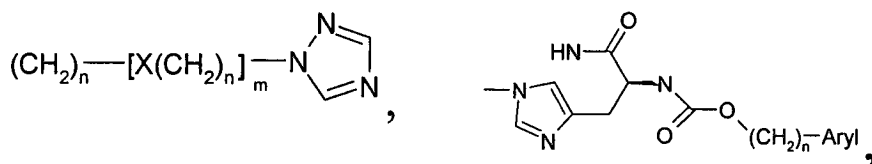
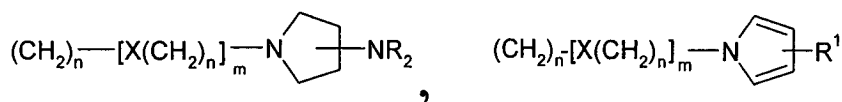
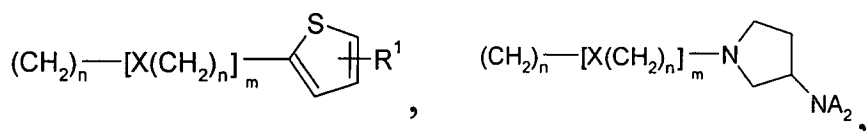
R H oder A, bei geminalen Resten R zusammen auch -(CH₂)₅-, -(CH₂)₄- oder -(CH₂)_n-X-(CH₂)_n, oder -(CH₂)_n-Z-(CH₂)_n,

R⁴, R⁴', R⁵, R⁵' unabhängig voneinander H oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch OR, NO₂, Hal, CF₃, OCF₃, CN, NR₂ oder SR, Aryl oder Heteroaryl substituiertes N-Pyrolidon, Q, -(CY₂)_n-E-CR₂R¹, -(CY₂)_n-E-CR₂XR¹, -(CY₂)_n-E-(CY₂)_n-XR¹ oder -(CY₂)_n-E-(CY₂)_n-XR^a, -X-(CH₂)₂OR, -X-CO(CH₂)_nCH₃,

-X-(CH₂)₂NR₂, R¹, SAryl, OArly, CH₂Si(CH₃)₃, oder zusammen - X(CR₂)₂-, -X-(CR₂)₃-, -XCHQCY₂-,
 -X-CH(CH₂OR)(CY₂)₂-, -X-CH(CH₂NR₂)(CY₂)₂-, -X(CH₂)₂NR₂, -(CR₂)₃-, -(CR₂)₄-, -CR=CR-CR=CR-, -
 XCHQ(CY₂)₂-, -XCHQCR₂-, R-N-(C=X)-N-R, -XC[(CH₂)_nOR]₂CH₂CH₂-, -X-CY₂CH(CH₂OR)CY₂-,
 -X-CY₂CH(CH₂NR₂)CY₂-, -X-CY₂CHQ-CY₂-, -XCHQCY₂-, -XCY₂CHQ-, -XCHQ(CY₂)₃-, -XCHQ(CY₂)₄-,
 -XCY₂CHQ(CY₂)₂-, -XCY₂CHQ(CY₂)₃-,
 X O, S oder NR¹,

Q (CH₂)_p-E-(CH₂)_pR¹, (CH₂)_p-E-(CH₂)_pR^a, (CH₂)_pHal, CHO, (CH₂)_pSR¹, COR^a, (CH₂)_pR^a, (CH₂)_pOCOR^a,
 (CH₂)_pNCOR¹, (CH₂)_pN(R¹)₂, (CH₂)_pOR¹, (CH₂)_pOCON(R¹)₂, (CH₂)_pOCOR¹, (CH₂)_pNHCON(R¹)₂,
 (CH₂)_pNHCOOR¹, (CH₂)_pCN, (CH₂)_pCOOR¹
 R^a





OR, NHR, NR₂, NR(CH₂)_nAryl, NR(CH₂)_nOR, COOR, N-Pyrrolidon-Rest, OCOR, NR(CH₂)_nNR₂, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_nAryl, N[(CH₂)_nNHCOOR]COAryl, R¹, N[CH₂(CH₂)_nOR]₂, NR(CH₂)_nNCOOR, X(CH₂)_nX(CH₂)_nXR, NR(CH₂)_nX(CH₂)_nOH, NR(CH₂)_nO(CH₂)_nOH, (CH₂)_nCOOR, O(CO)NR(CH₂)_nOR, O(CO)(CH₂)_nNR₂, NR(CH₂)_nNR₂, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_nAryl, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_nAryl, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_nHeteroaryl, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_nHeteroaryl, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_nR¹, N(R)(CH₂)_nN(R)COOR, XCOO(CH₂)_nNR₂, OSO₂A, OSO₂CF₃, OSO₂Ar, OCONR₂, OCH₂(CH₂)_nNR₂, Z CH₂, X, CHCONH₂, CH(CH₂)_nNR¹COOR¹, CHNR¹COOR¹, NCHO, CHCON(R¹)₂, CH(CH₂)_nCOOR¹, NCOOR¹, CH(CH₂)_nOH, N(CH₂)_nOH, CHNH₂, CH(CH₂)_nNR¹₂, CH(CH₂)_nNR¹₂, C(OH)R¹, CHNCOR¹, NCOR¹, N(CH₂)_nAryl, N(CH₂)_nHeteroaryl, CHR¹, NR¹, CH(CH₂)_nAryl, CH(CH₂)_nHeteroaryl, CH(CH₂)_nR¹, N(CH₂)_nCOOR¹, CH(CH₂)_nX(CH₂)_nAryl, CH(CH₂)_nX(CH₂)_nHeteroaryl, N(CH₂)_nCON(R¹)₂, NSO₂R¹, CHSO₂N(R¹)₂, XCONR(CH₂)_nN(R¹)₂, NCO(CH₂)_nAryl, NCO(CH₂)_nXAryl, NSO₂(CH₂)_nAryl, NCO(CH₂)_nAryl, NCO(CH₂)_nNR¹Aryl, NCO(CH₂)_nHeteroaryl, NCO(CH₂)_nXHeteroaryl, NSO₂(CH₂)_nHeteroaryl, NCO(CH₂)_nNR¹Heteroaryl, N(CH₂)_nNR₂CH, CHO(CH₂)_nN(R¹)₂, CHX(CH₂)_nN(R¹)₂, NCO(CH₂)_nNR₂, CHR^a, NR^a

R⁶ unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch Aryl oder Heteroaryl, das durch Hal, NO₂, CN, A, OR, OCOR, COR, NR₂, CF₃, OCF₃, OCH(CF₃)₂ substituiert sein kann, Hal, NO₂, CN, OR, A, -(CY)₂_n-OR, -OCOR, -(CY)₂_n-CO₂R, -(CY)₂_n-CN, -NCOR, -COR oder -(CY)₂_n-NR₂ substituiertes Aryl oder Heteroaryl,

R⁶ H oder R⁶

R⁷ (C=O)-R, (C=O)-NR₂, (C=O)-OR, H oder A

m 0, 1 oder 2

und

n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7

p 0, 1, 2, 3, 4, oder 5, bevorzugt 1 oder 2

S 0, 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 0

bedeuten,

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

[0014] Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Enantiomere, die Racemate, die Diastereomere sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvaten der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

[0015] Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

[0016] 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.

[0017] Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Stand der Technik

[0018] Ähnliche Verbindungen sind z.B. in Tetrahedron Lett. 1988, 29, 5855-5858, Tetrahedron Lett. 2003, 44, 217-219, J. Org. Chem. 1997, 62, 4880-4882, J. Org. Chem. 1999, 64, 6462-6467, Chem. Lett. 1995, 423-424, J. Org. Chem. 2000, 65, 5009-5013, Chem. Lett. 2003, 32, 222-223, US2003149069A1 beschrieben, sind aber nicht im Zusammenhang mit Krebsbehandlungen genannt und/oder enthalten nicht die erfindungswesentlichen Merkmale.

[0019] 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.

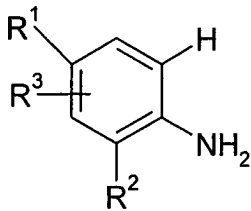
[0020] Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die in einem Menschen oder einem anderen Säuger mindestens eine der folgenden Wirkungen hervorruft (im Vergleich zu einem Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat):
Verbesserung der Heilbehandlung, Heilung, Prävention 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.

[0021] Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen oder zu verstärken.

[0022] Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

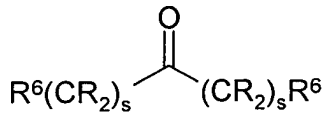
[0023] Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

[0024] 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



II

worin R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel III

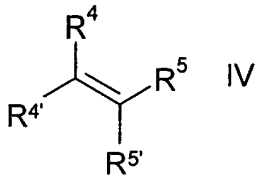


III

worin

R^6 und s die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,
und

mit einer Verbindung der Formel IV, dessen Doppelbindungsisomer (E-Isomer) oder deren Mischungen



IV

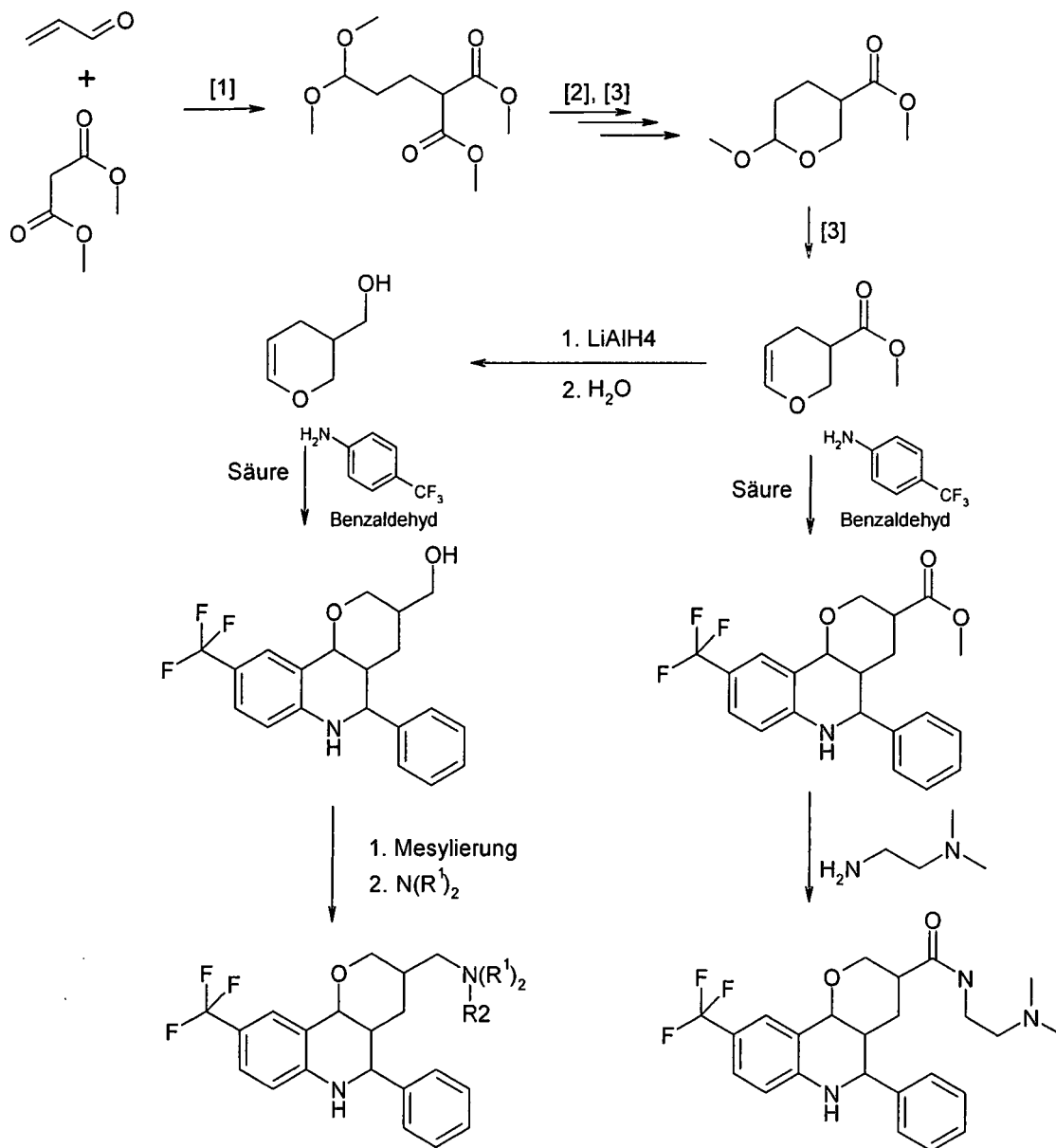
worin R^4 , R^4' , R^5 und R^5' die oben angegebenen Bedeutungen haben, bevorzugt in Gegenwart einer Protonensäure oder Lewis-Säure wie z.B. Trifluoressigsäure, Hexafluorisopropanol, Bismut (III)chlorid, Ytterbium(III)triflat, Scandium (III) triflat oder Cerammonium (IV)nitrat umgesetzt,
und gegebenenfalls nach üblichen Methoden für R^7 einen anderen Rest als H einführt.

[0025] Vorzugsweise werden die nach dem oben beschriebenen Verfahren gegebenenfalls erhaltenen Gemische von Diastereomeren und Enantiomeren der Verbindungen der Formel I durch Chromatographie oder Kristallisation aufgetrennt.

[0026] Gegebenenfalls werden die nach dem oben beschriebenen Verfahren erhaltenen Basen und Säuren der Formel I in ihre Salze umgewandelt.

[0027] Insbesondere lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen analog zu folgenden Schematen herstellen, wobei insbesondere der Rest Q durch Modifikation eines bestehenden Restes nach bekannten Methoden erfolgt:

Schema 1

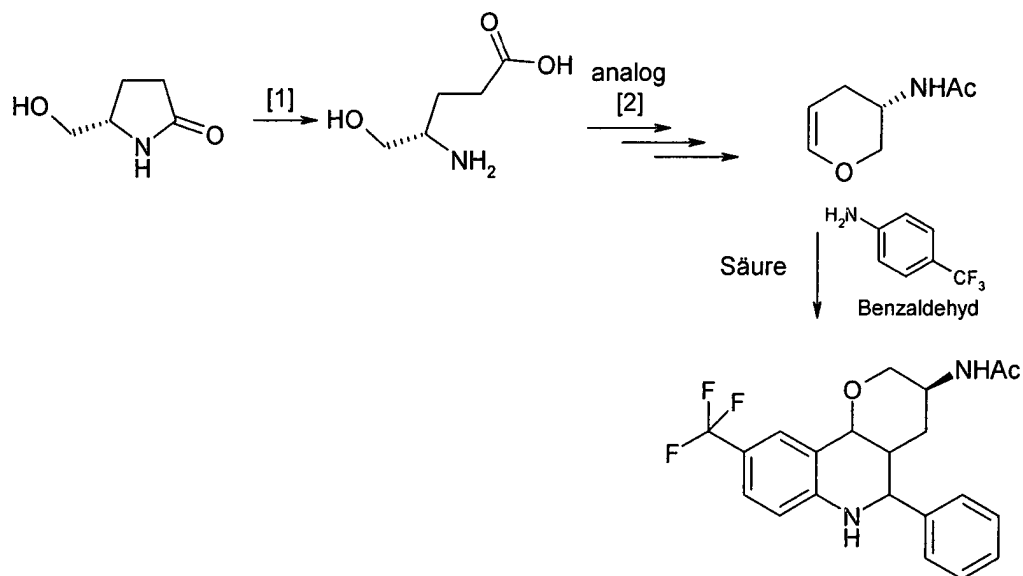


[1] H.K. Hall, L.J. Carr, R. Kellman, F. de Blauwe, J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 7265-7269.

[2] M. Okada, H. Sumitomo, M. Atsumi, H.K. Hall, R.B. Ortega, Macromolecules 1986, 19, 503-509.

[3] M. Okada, H. Sumitomo, T.Sassa, M. Takai, H.K. Hall, M. Bruck, Macromolecules 1990, 23, 2427-.

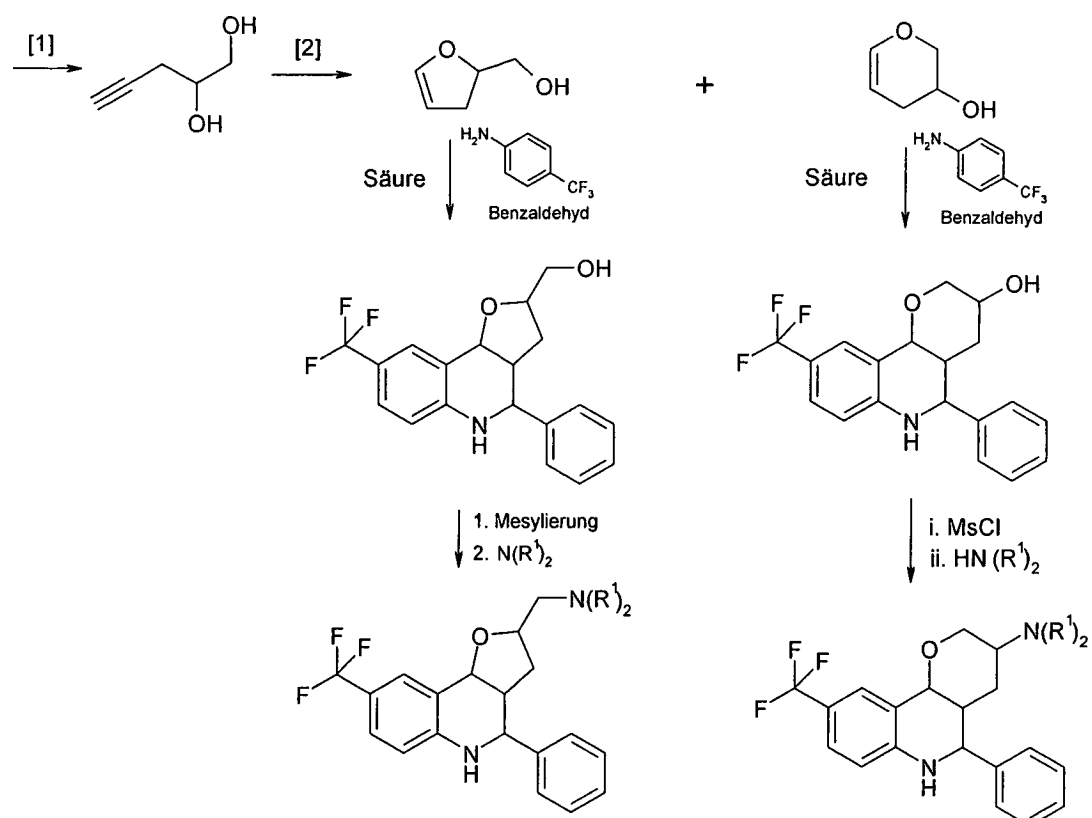
Schema 2



[1] Bruckner et al., Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 1959, 21, 105, 116.

[2] Y. Suhara, F. Sasaki, G. Koyama, K. Maeda, H. Umezawa, M. Ohno, J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6501-6507

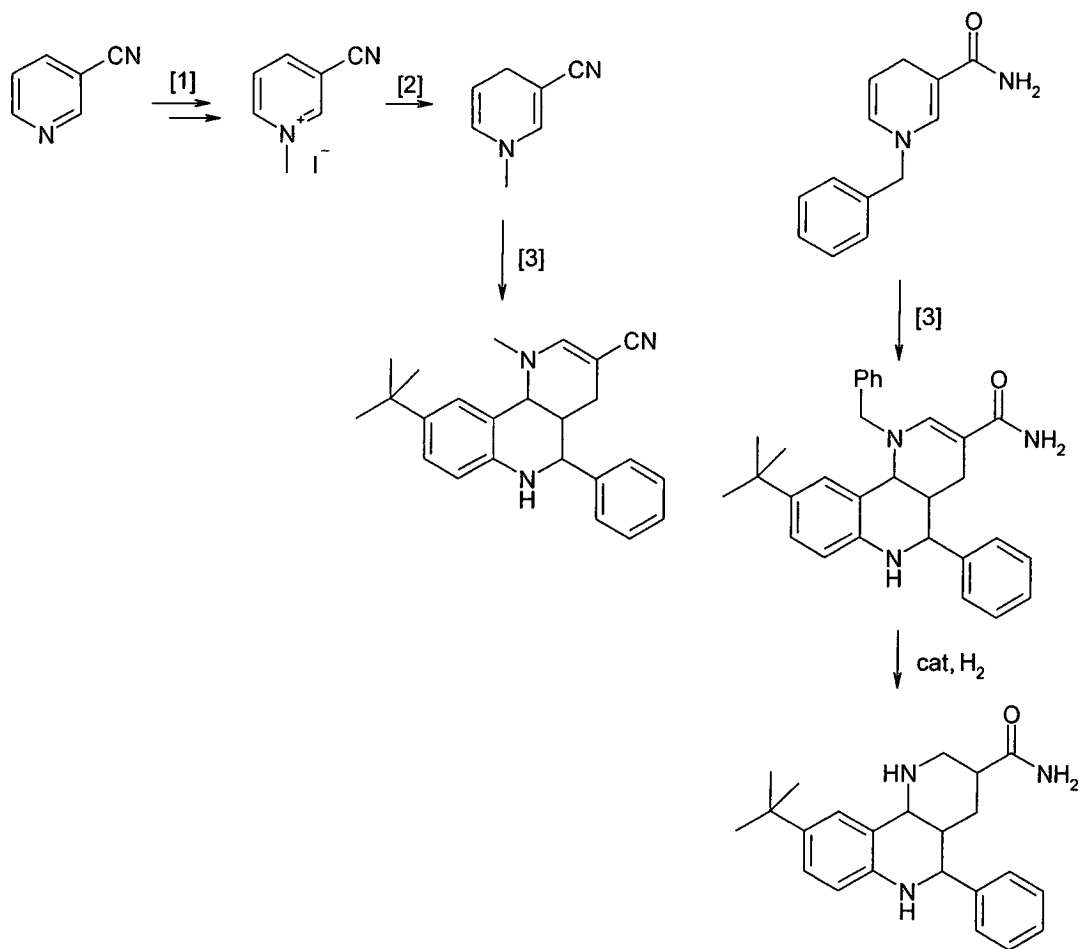
Schema 3



[1] e.g. Synthesis described in E.R.H. Jones, J.S. Stehpenson, W.B. Turner, M.C. Whiting, J. Chem. Soc. 1963, 2048-2055.

[2] F.E. McDonald, C.B. Connolly, M.M. Gleason, T.B. Towne, K.D. Treiber, J. Org. Chem. 1993, 58, 6952-6953.

Schema 4

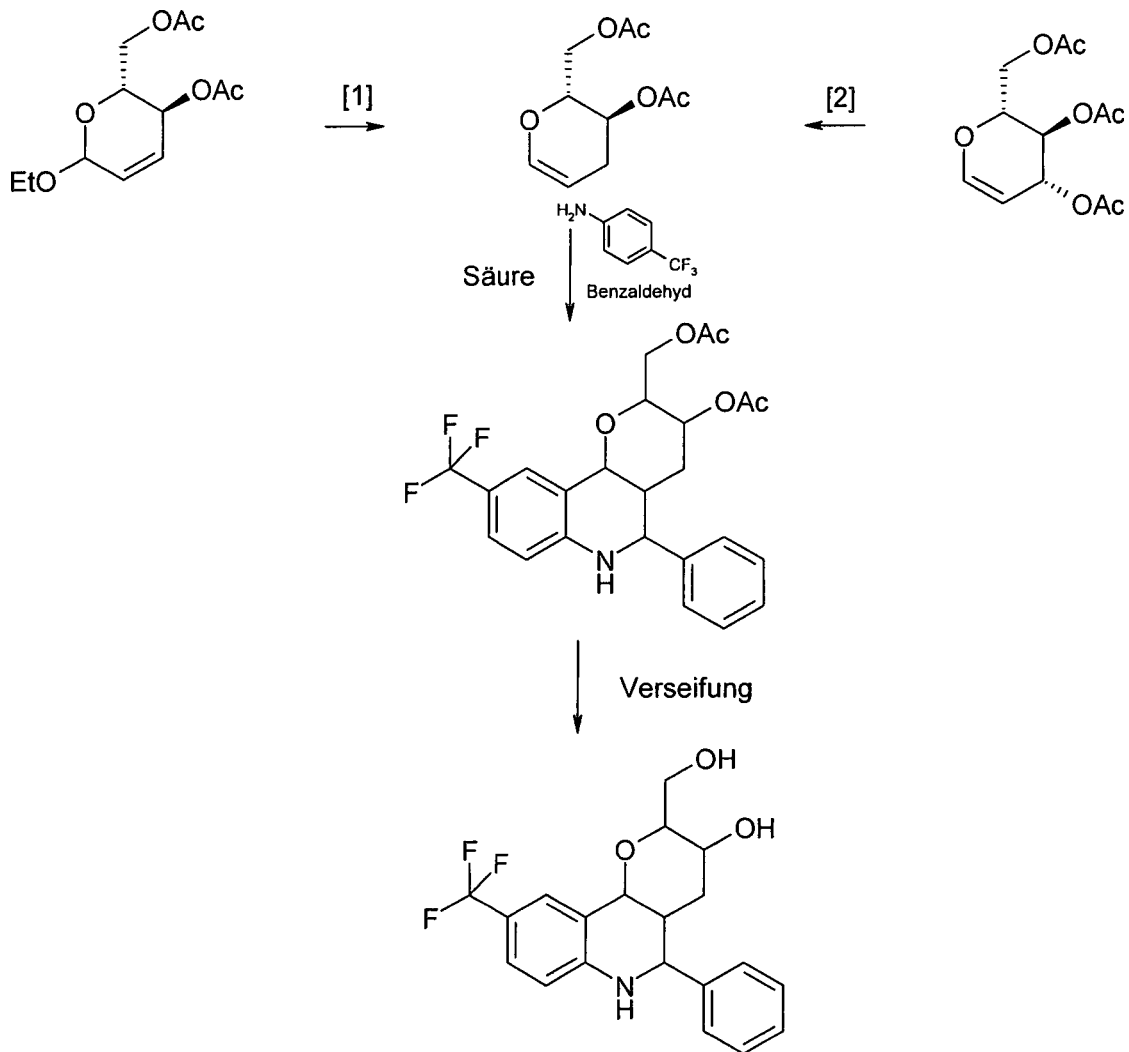


[1] M.R. Lamborg, R.M. Burton, N.O. Kaplan, *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 6173-6177.

[2] P. Karrer, F. Blumer, *Helv. Chim. Acta* 1947, 30, 1157.

[3] I. Carranco, J.L. Diaz, O. Jimenez, M. Vendrell, F. Albericio, M. Royo, R. Lavilla, *J. Comb. Chem.* 2005, 7, 33-41.

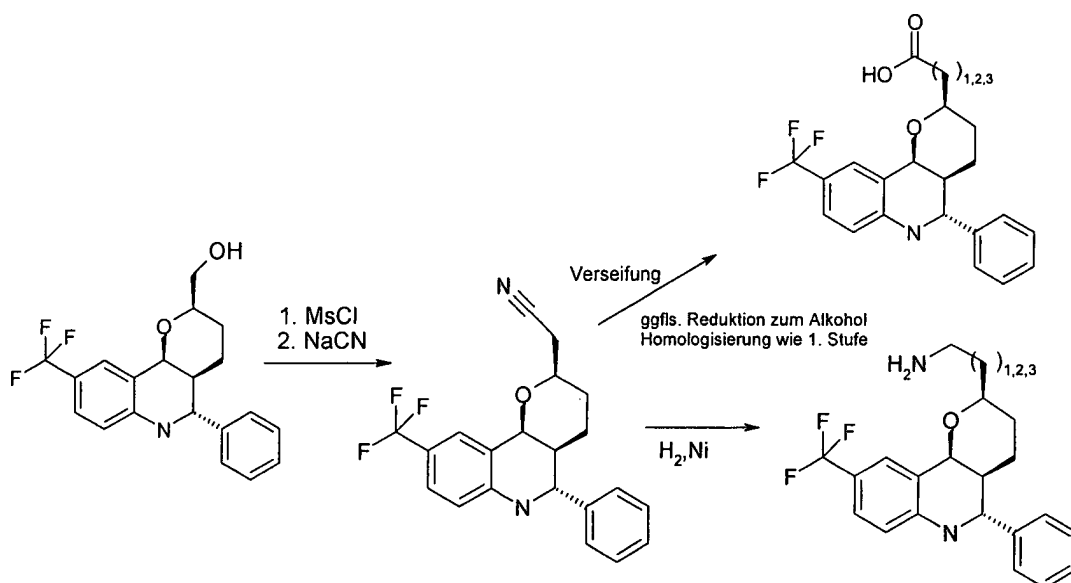
Schema 5



[1] B. Fraser-reid, B. Radatus, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6661-6663.

[2] N. Greenspoon, E. Keinan, J. Org. Chem. 1988, 53, 3723-3731.

Schema 6



[0028] Vor- und nachstehend haben die Reste R, R¹, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}, R⁷, X, Y, E, Q, R^a, Z, W, m, n, p und S 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.

[0029] Bei mehrfachem Auftreten einzelner Indices innerhalb einer Verbindung oder eines Restes nehmen die Indices vorzugsweise unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen an, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist. So sind beispielsweise die Indices p in den Resten Q, in denen sie mehrfach vorkommen, vorzugsweise in jedem Fall unabhängig voneinander unter den vorstehend und/oder nachstehend angegebenen Bedeutungen ausgewählt, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

[0030] A bedeutet Alkyl, ist bevorzugt unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

[0031] A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl. A bedeutet auch Cycloalkyl.

[0032] Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, insbesondere aber Cyclopentyl.

[0033] E ist vorzugsweise -NR¹SO₂-, -SO₂NR¹-, -CONR¹-, -NR¹CO-, -NR¹-CO-NR¹- oder -OCONR¹-

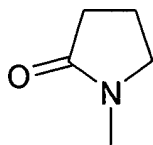
[0034] R¹ bedeutet vorzugsweise A, CF₃, OCF₃, SA, SCN, CH₂CN, -COOA, Hal, SCF₃, bevorzugt auch t-Butyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃, Isopropyl, Ethyl oder Methyl. Insbesondere bedeutet R¹ t-Butyl, Isopropyl, Ethyl, CF₃, Methyl, Br, Cl, SCF₃, CH(CH₃)CH₂CH₃, n-Propyl, OCH₃, SCH₃, n-Butyl, -SCN, CH₂CN. Besonders bevorzugt bedeutet R¹ t-Butyl oder CF₃.

[0035] R² bedeutet bevorzugt Hal, A oder OA, insbesondere Br, Cyclopropyl, OCH₃. Weiterhin sind insbesondere bevorzugt H oder F.

[0036] R³ bedeutet vorzugsweise H oder A, insbesondere H. R³ steht bevorzugt in 5-Position. Insbesondere bedeutet R³ H oder F.

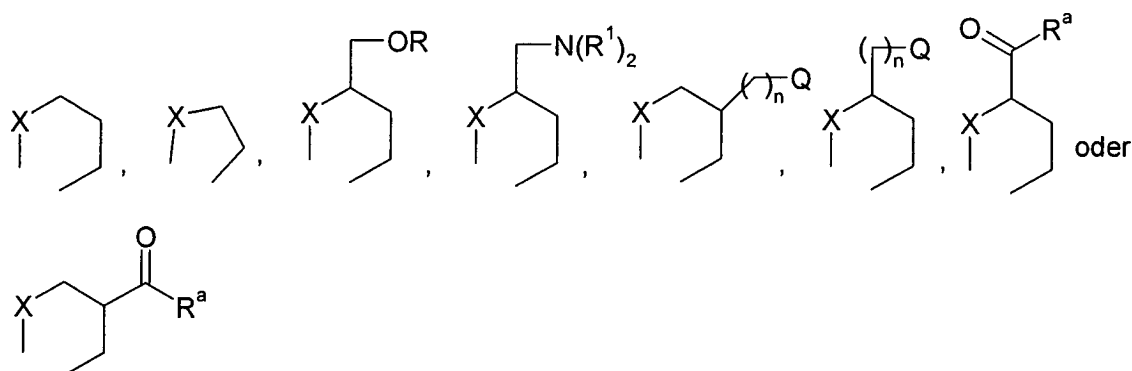
[0037] In besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I weisen R² und R³ gleichzeitig die Bedeutung H auf. In weiteren bevorzugten Verbindungen der Formel I weist einer der Reste R² und R³ die Bedeutung H und der andere Rest die Bedeutung F auf.

[0038] R⁴ bedeutet bevorzugt eine der folgenden Gruppen, sofern R⁵ H bedeutet:



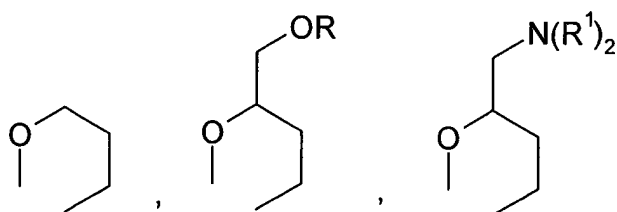
oder -X-(CH₂)₂-NR₂

[0039] R⁵ bedeutet vorzugsweise H oder nimmt zusammen mit R⁴ eine der folgenden Bedeutungen an:



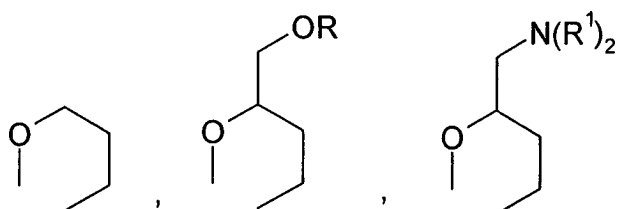
worin n, X, R und R^a die oben angegebene Bedeutung aufweisen.

[0040] Besonders bevorzugt nimmt R⁴ zusammen mit R⁵ eine der folgenden Bedeutungen an:



worin R die oben angegeben Bedeutung aufweist und N(R¹)₂ bevorzugt NHR, insbesondere NHCH₃, NH(CH₂)₃OR¹, NR(CH₂)₃OR¹, NHSO₂R¹, NRSO₂R¹, NHSO₂(CH₂)₃NHR oder NRSO₂(CH₂)₃NHR bedeutet, wobei NR(CH₂)₃OR¹ vorzugsweise für NA(CH₂)₃OR¹ steht, NRSO₂R¹ vorzugsweise für NASO₂R¹ steht und NRSO₂(CH₂)₃NHR vorzugsweise für NASO₂(CH₂)₃NHR steht. In NA(CH₂)₃OR¹, NASO₂R¹ und NASO₂(CH₂)₃NHR steht A vorzugsweise für H oder Alkyl, besonders bevorzugt für Alkyl und insbesondere für Methyl oder Ethyl. In NASO₂R¹ steht R¹ bevorzugt für Alkyl, besonders bevorzugt für CH₂Hal, (CH₂)₂Hal oder (CH₂)₃Hal und insbesondere für CH₂Cl, (CH₂)₂Cl oder (CH₂)₃Cl.

[0041] Ganz besonders bevorzugt nimmt R⁴ zusammen mit R⁵ eine der folgenden Bedeutungen an:



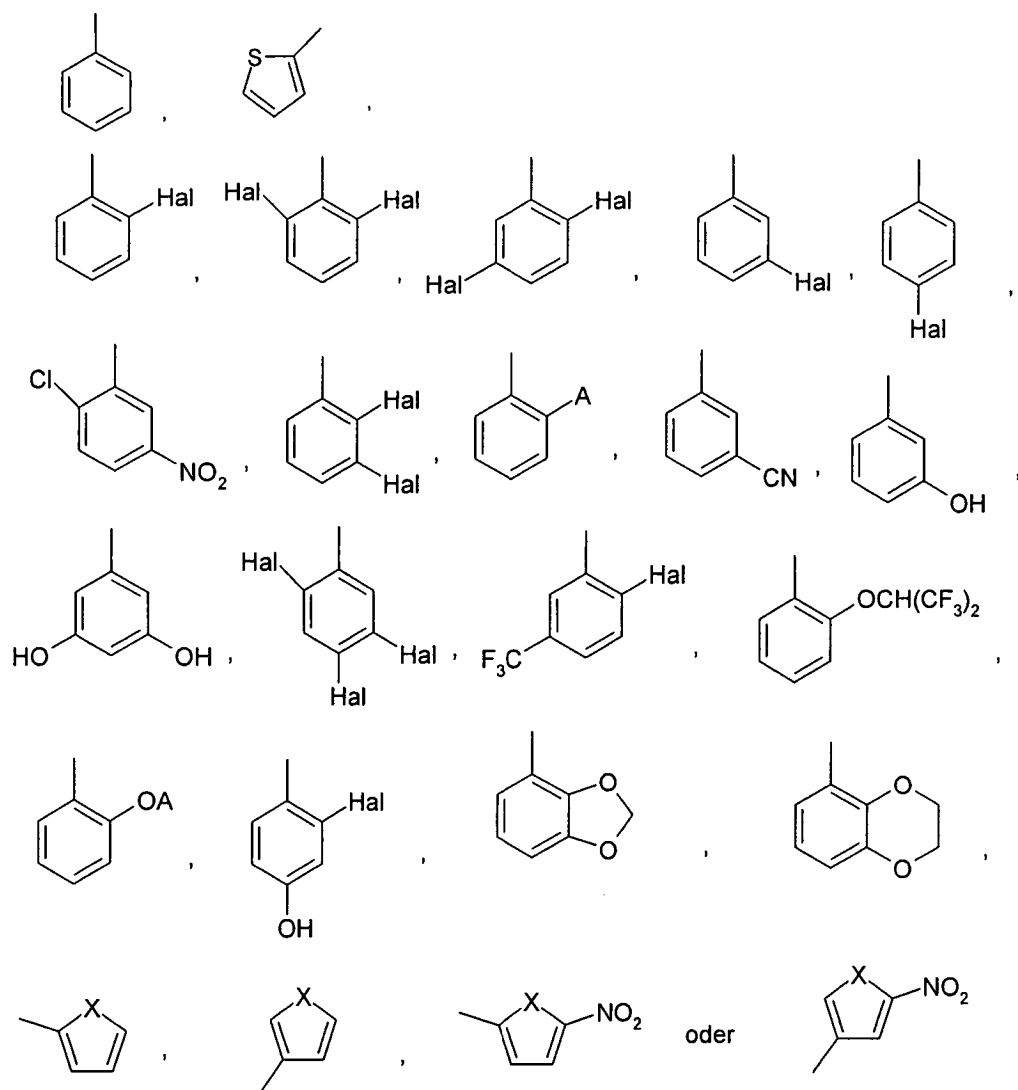
worin R die oben angegeben Bedeutung aufweist und N(R¹)₂ bevorzugt NHR, insbesondere NHCH₃, NH(CH₂)₃OR¹ oder NHSO₂(CH₂)₃NHR bedeutet.

[0042] R⁴, R⁵ und R⁶ bedeuten vorzugsweise A oder H. Besonders bevorzugt bedeutet nur einer der Reste A während die anderen H bedeuten. Insbesondere bedeuteten die Reste auch gleichzeitig H.

[0043] 5- und 6-gliedrige Ringsysteme sind bevorzugt. Insbesondere bevorzugt sind 6-gliedrige Ringsysteme.

[0044] R^a bedeutet vorzugsweise 1-Piperazinyl, N-Morpholinyl, NHR oder NR₂.

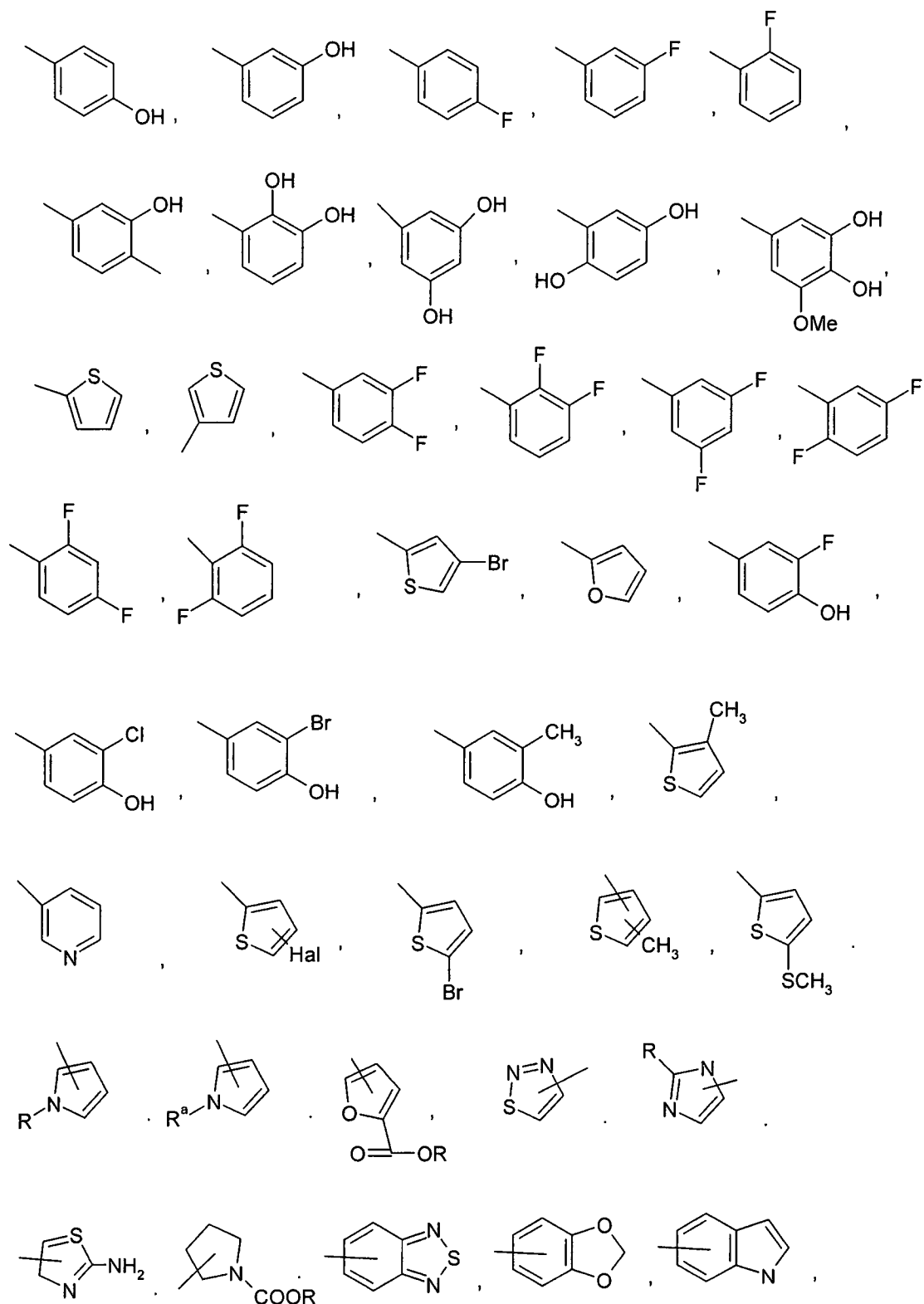
[0045] R⁶ bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch Hal, CN, NO₂, OH, CF₃, OCH(CF₃)₂, OCOCH₃ oder A substituiertes Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl oder Thienyl. Vorzugsweise ist R⁶ kein heteroaromatischer Rest. Insbesondere bedeutet R⁶ eine der folgenden Gruppen:



worin

X O, S oder NR und insbesondere O oder S bedeutet, A die oben angegebene Bedeutung aufweist, bevorzugt aber Methyl bedeutet und Hal bevorzugt F oder Cl bedeutet.

[0046] Weiterhin sind insbesondere Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin R⁶ eine der folgenden Bedeutungen aufweist:



R⁷ bedeutet bevorzugt H oder A, insbesondere H.

[0047] Aryl bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂A, -CH₂-COOH oder -OCH₂-COOH substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

[0048] Aryl 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)-phe-

nyl, 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.

[0049] Heteroaryl bedeutet vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NO₂, NHA, NA₂, OA, COOA oder CN substituierten aromatischen Heterocyclus mit einem oder mehreren N-, O- und/oder S-Atomen.

[0050] Heteroaryl bedeutet besonders bevorzugt einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit einem N, S oder O-Atom, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NHA, NA₂, NO₂, COOA oder Benzyl substituiert sein kann.

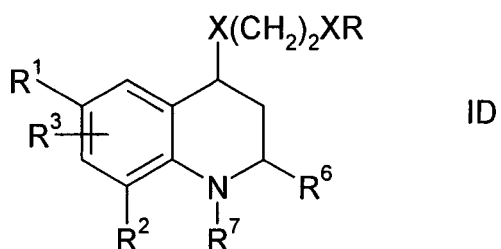
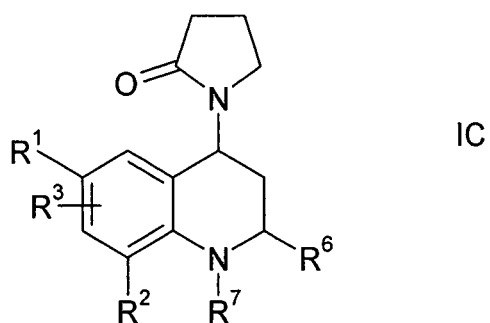
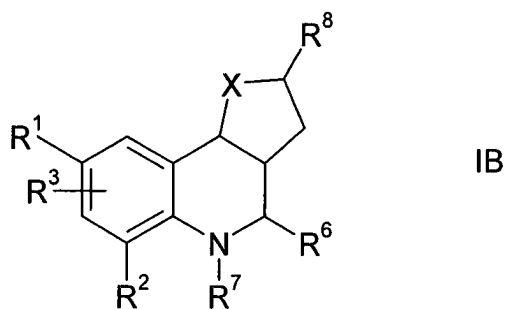
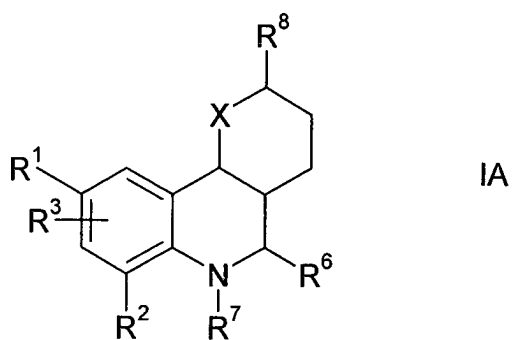
[0051] Ungeachtet weiterer Substitutionen, bedeutet unsubstituiertes Heteroaryl z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 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-Chinoxalinyll, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

[0052] Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl.

[0053] Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

[0054] 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.

[0055] Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die der Teilformeln IA bis ID:



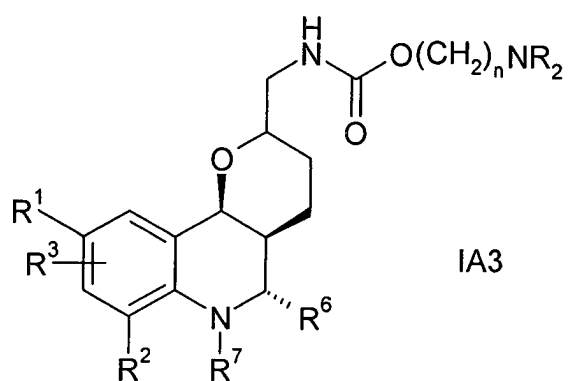
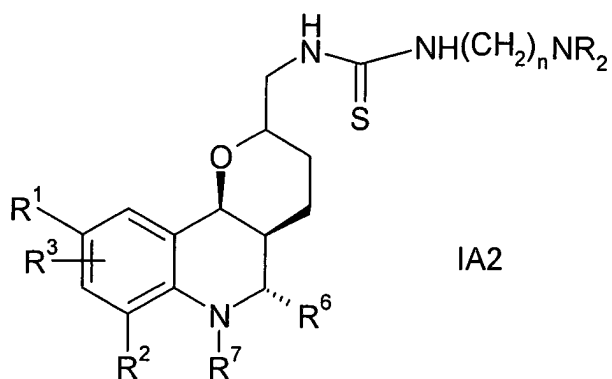
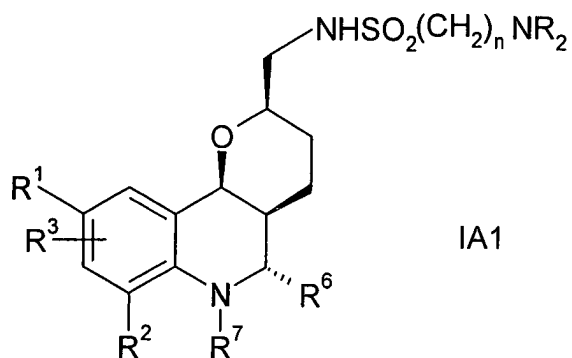
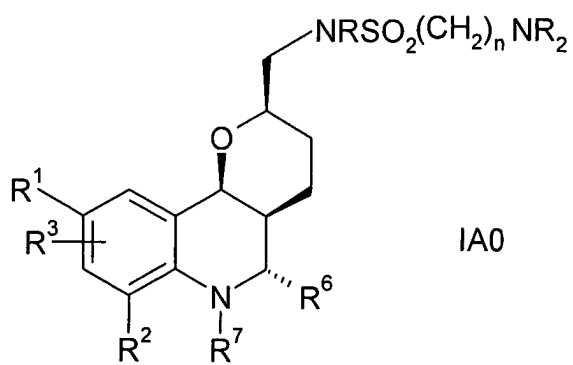
worin

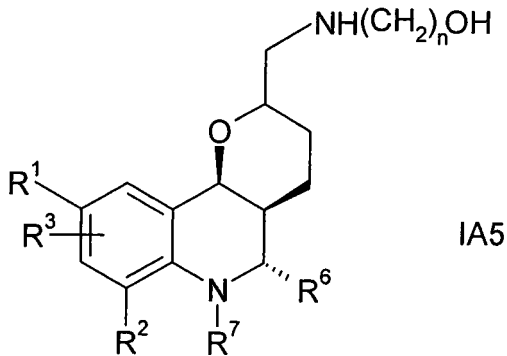
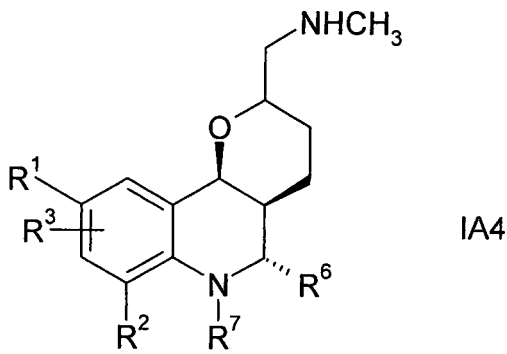
R, R¹, R², R⁶, R⁷ und X die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen

und

R⁸ vorzugsweise Q und insbesondere H, CH₂OR, CH₂NR₂, CH₂R^a, COR^a, (CH₂)_p-E-(CH₂)₂R¹,
(CH₂)_n-E-(CH₂)_p-R^a
bedeutet.

[0056] Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel IA sind die der Teilformeln IA0 bis IA5:



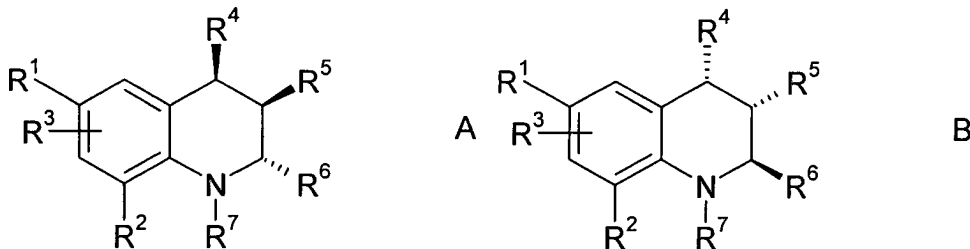


worin R, R^a, R¹, R², R³, R⁶ und R⁷ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen.

[0057] In besonders bevorzugten Verbindungen der Formel IB weist R⁸ die Bedeutung H auf.

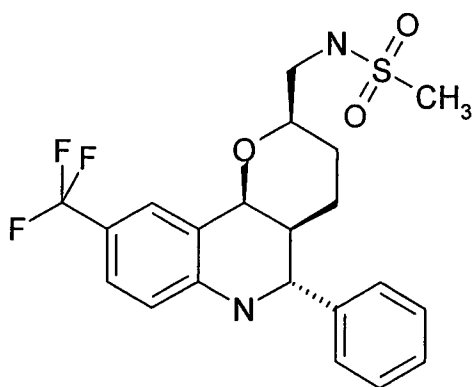
[0058] Besonders bevorzugt stehen die Reste R⁴ und R⁵ in cis-Stellung zueinander. Weiterhin bevorzugt steht der Rest R⁶ in trans-Stellung zum Rest R⁵.

[0059] Bevorzugt ist dabei eine Verbindung der Formel A oder B mit folgender Struktur:

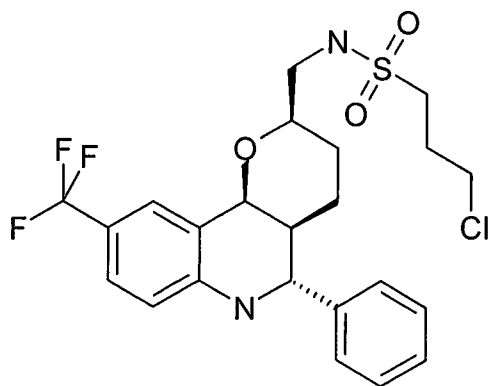


sowie deren Racemat oder andere Gemische der Enantiomeren.

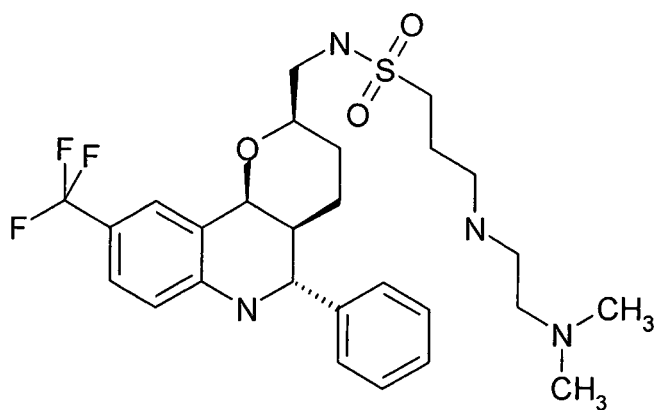
[0060] Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln I1 bis I59 ausgedrückt werden:



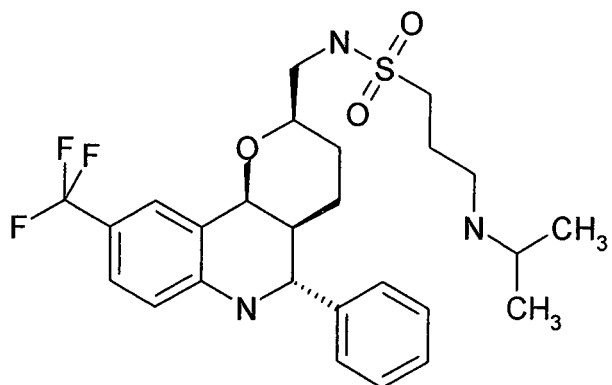
11



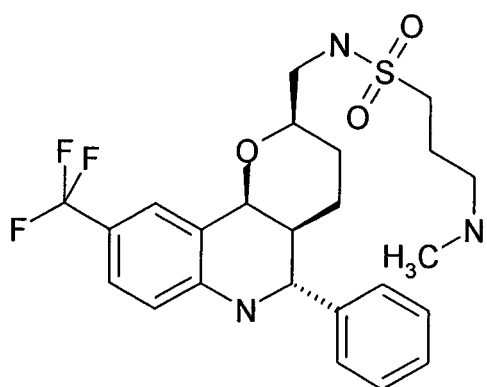
12



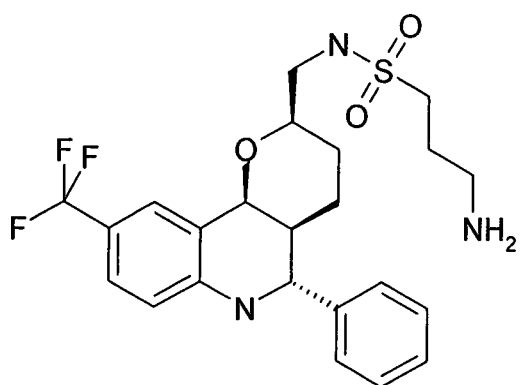
13



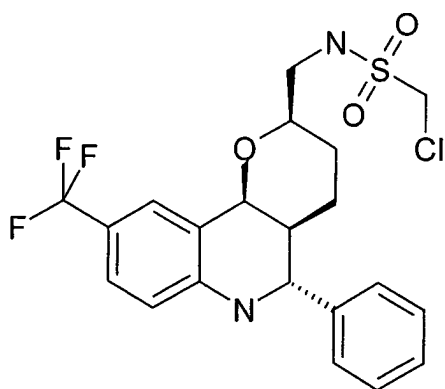
14



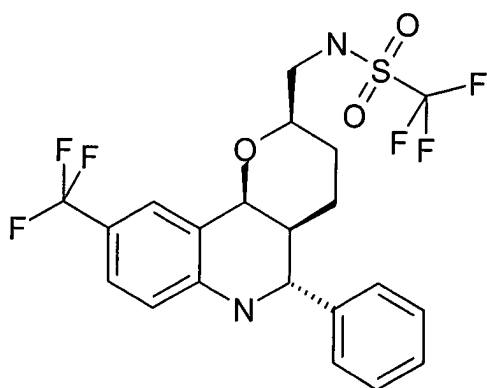
15



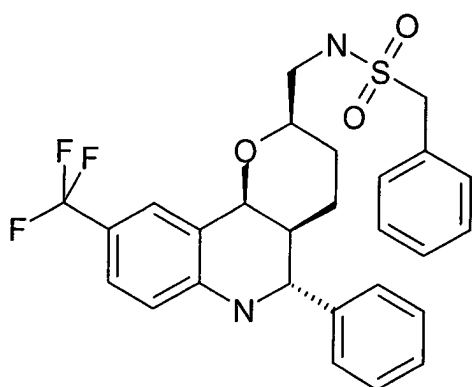
16



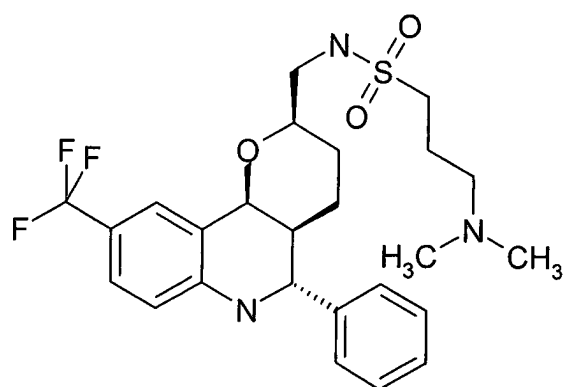
17



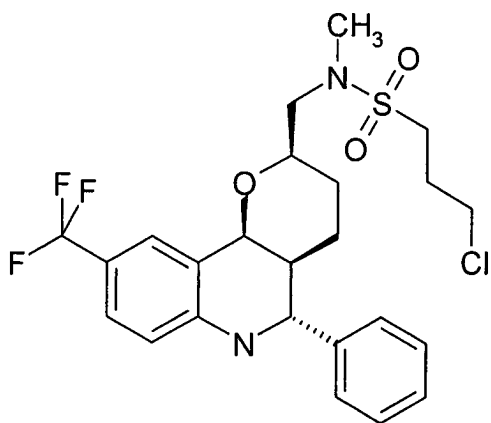
18



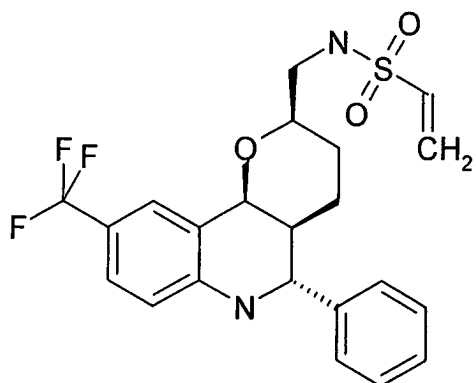
19



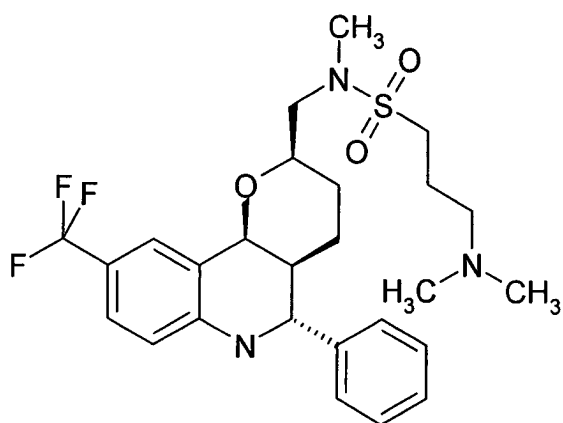
110



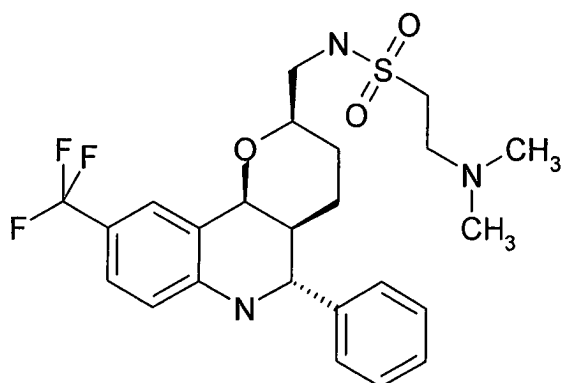
I11



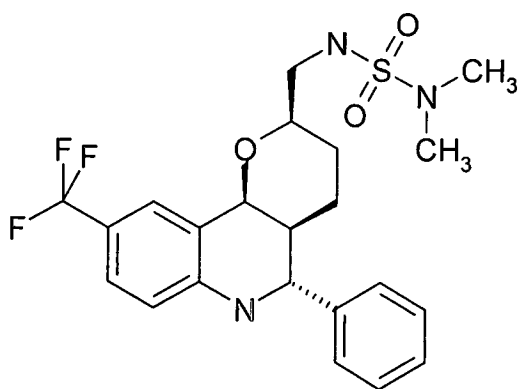
I12



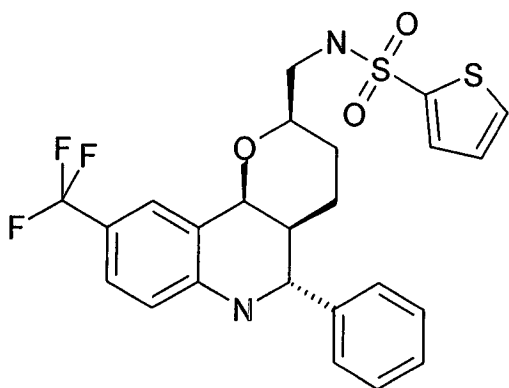
I13



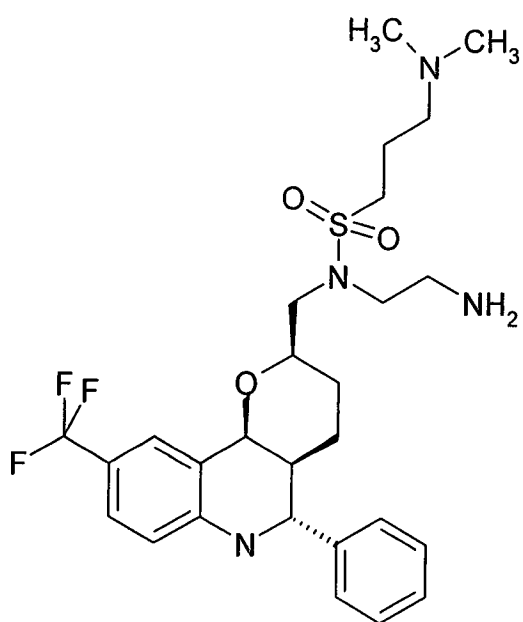
I14



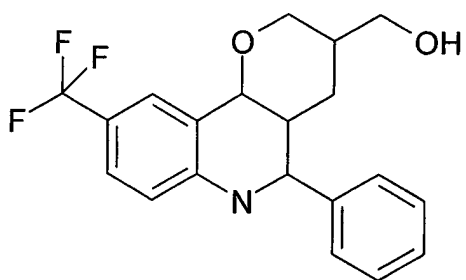
I15



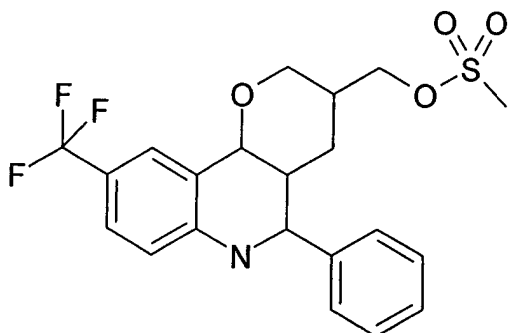
I16



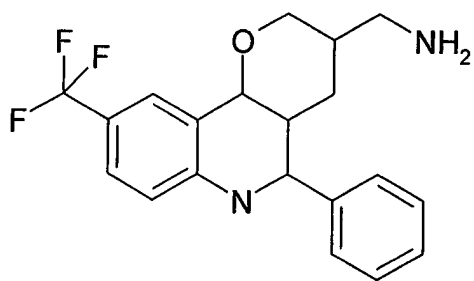
I17



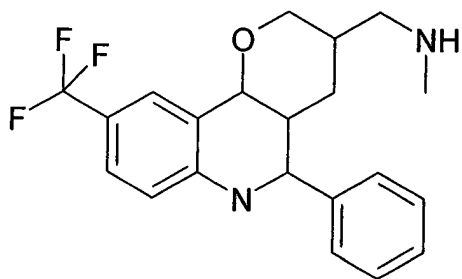
I18



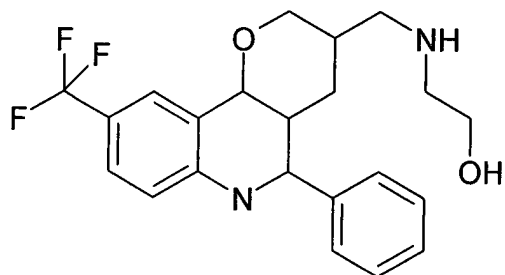
I19



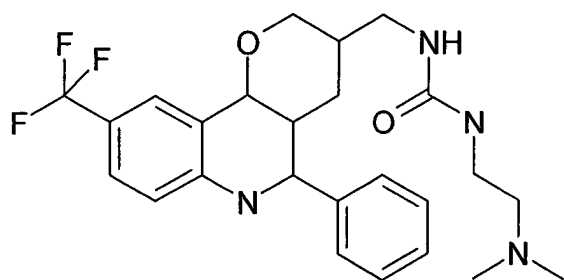
I20



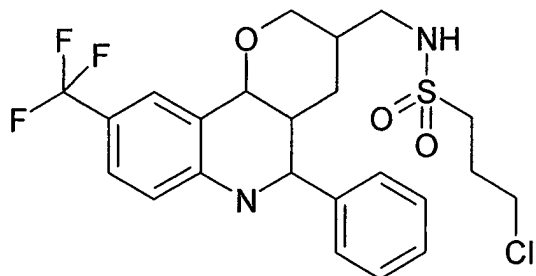
I21



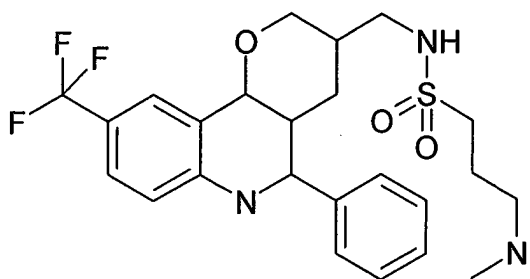
I22



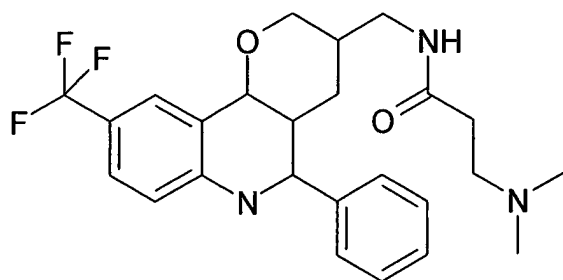
123



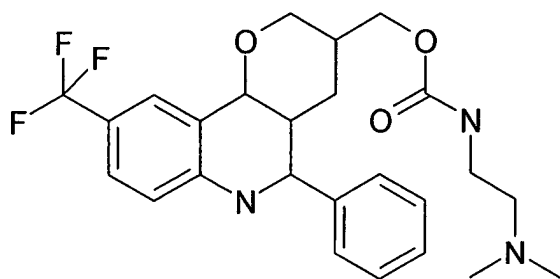
124



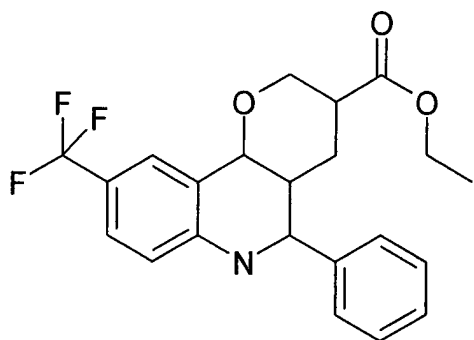
125



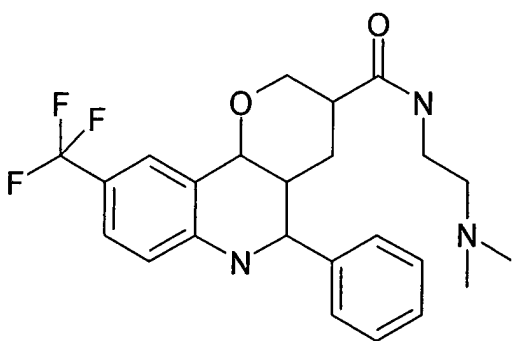
126



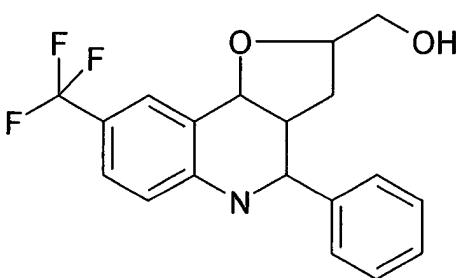
127



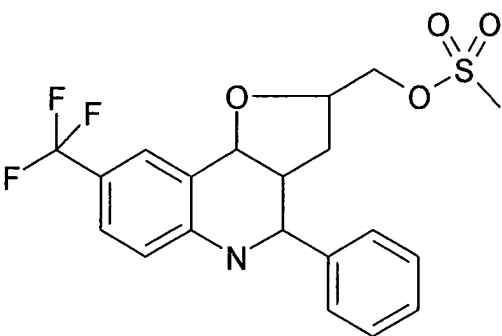
I28



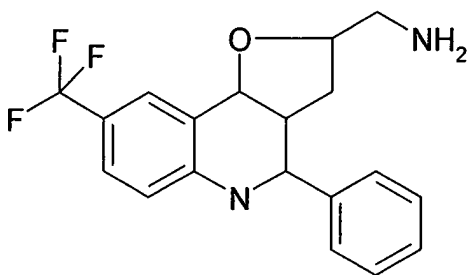
I29



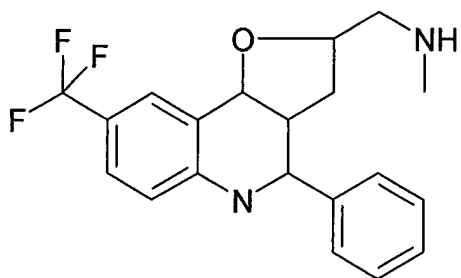
I30



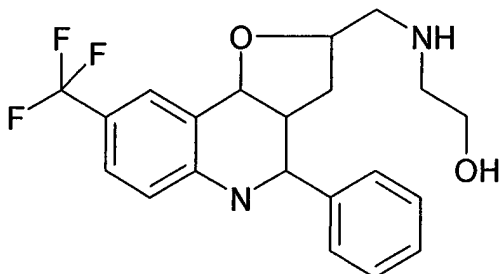
I31



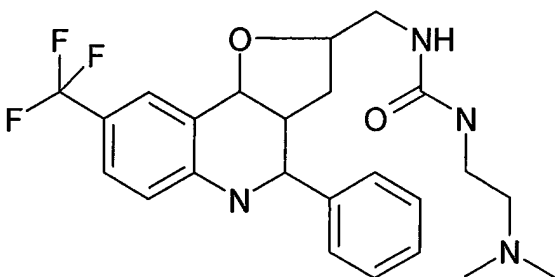
I32



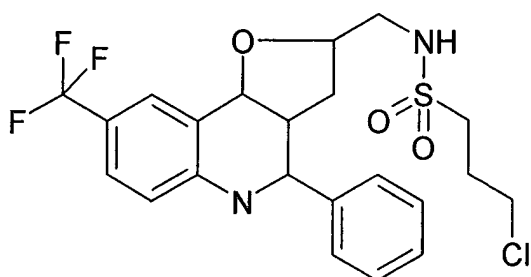
133



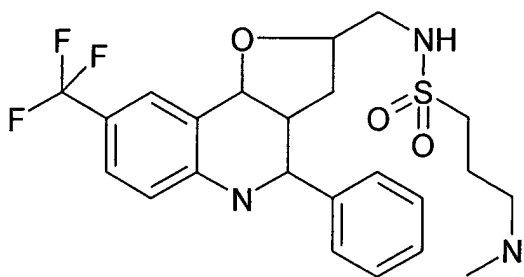
134



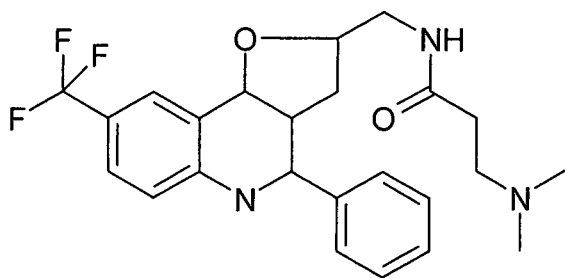
135



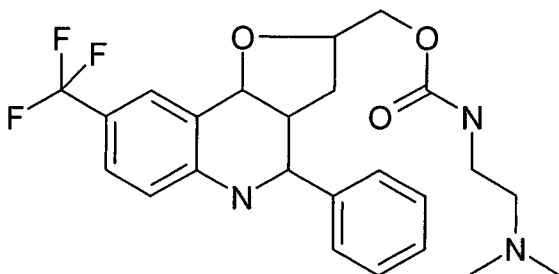
136



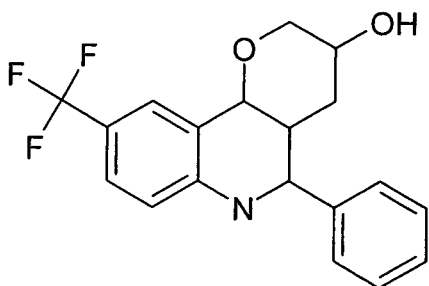
137



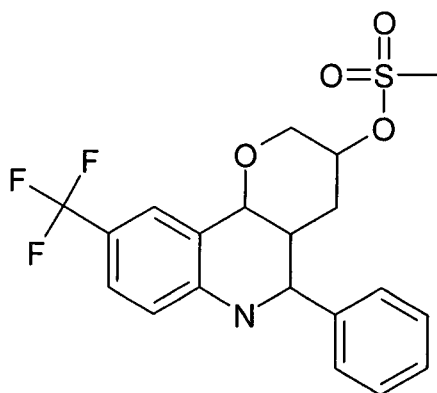
138



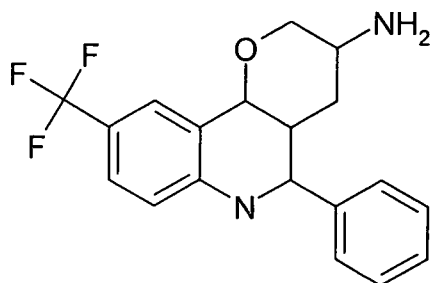
139



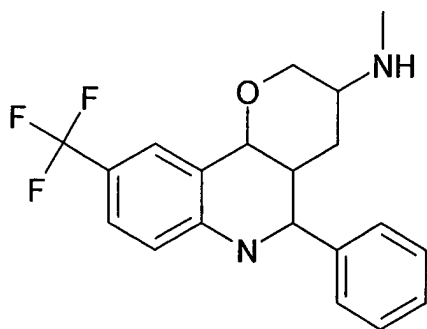
140



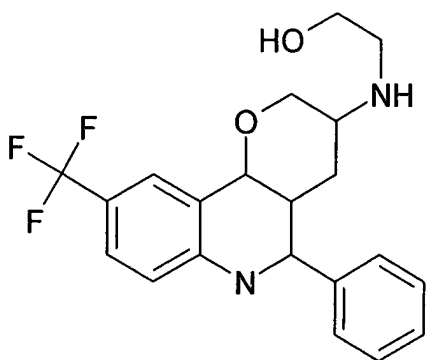
141



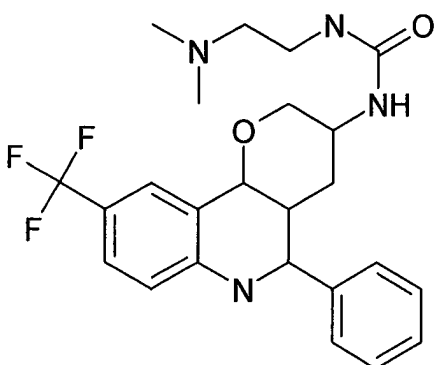
142



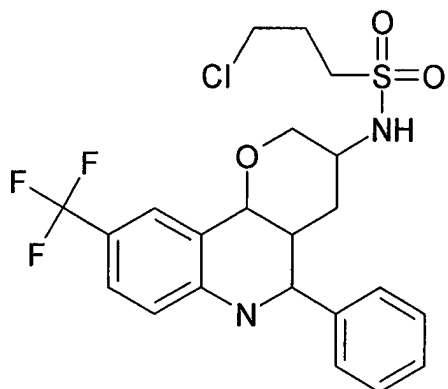
I43



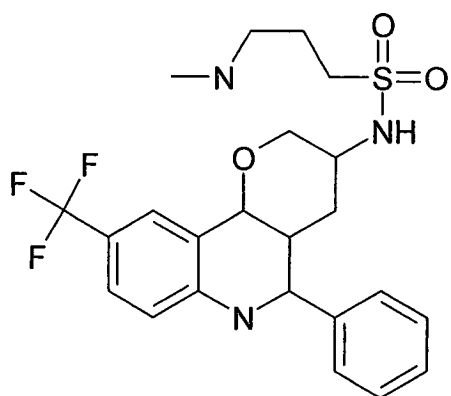
I44



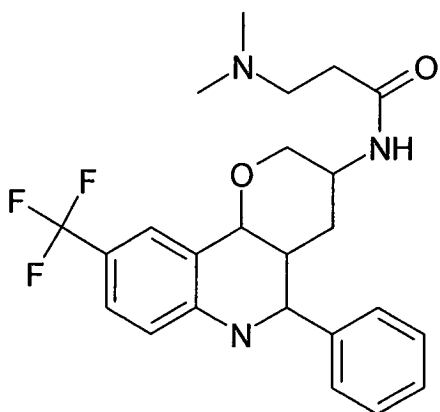
I45



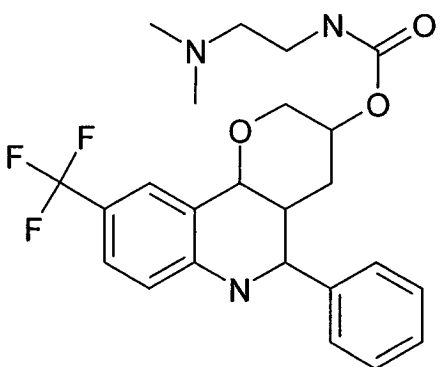
I46



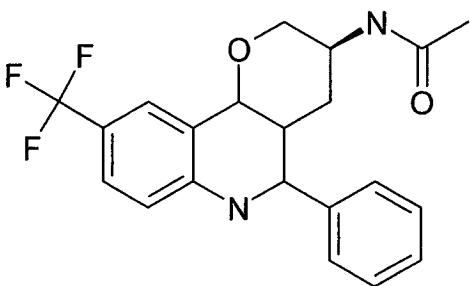
147



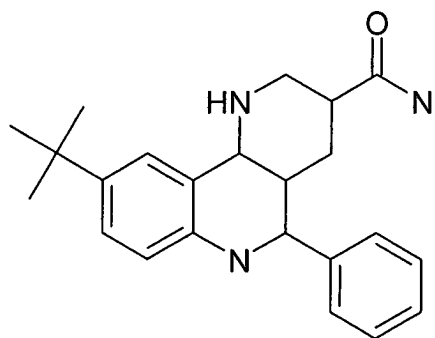
148



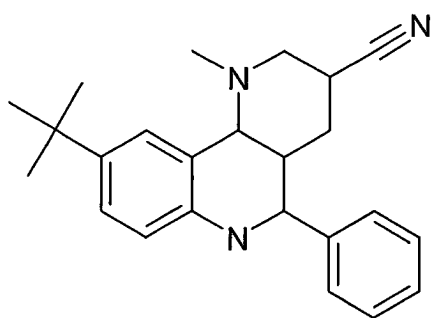
149



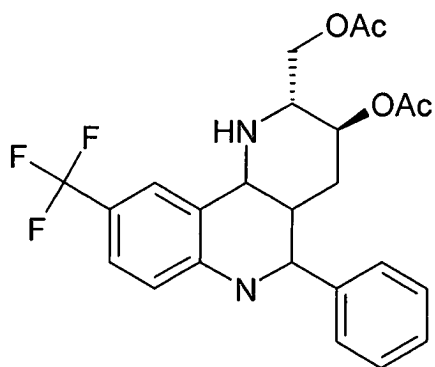
150



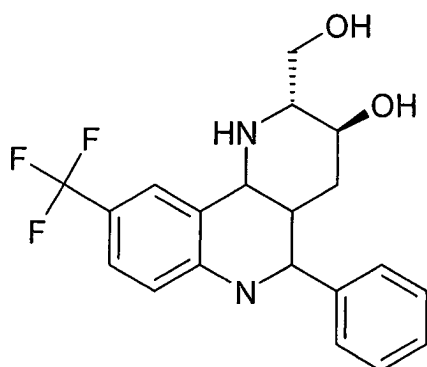
I51



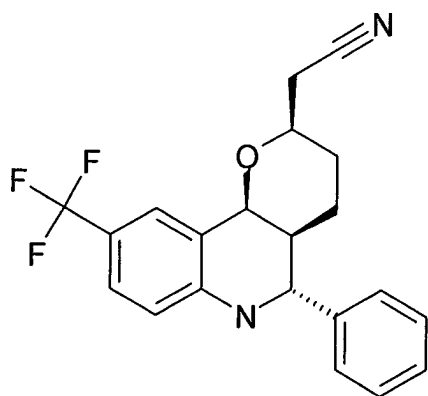
I52



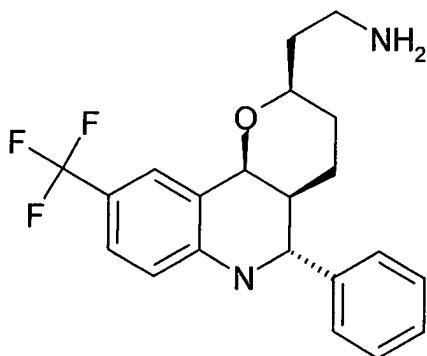
I53



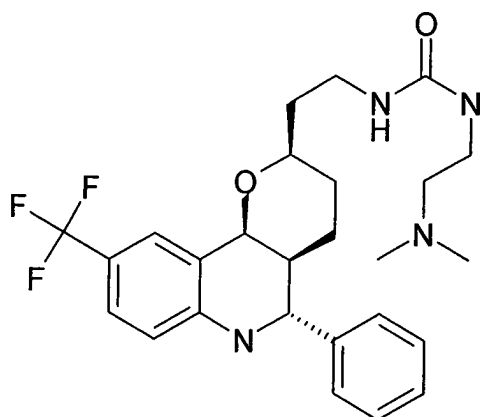
I54



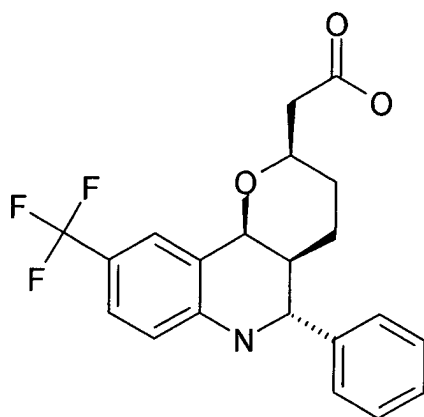
155



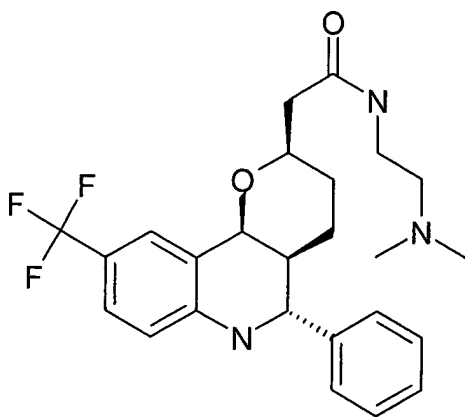
156



157



158



159

[0061] 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.

[0062] 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.

[0063] Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt in Gegenwart einer Protonensäure oder Lewis-Säure wie TFA, HFIP, Bismut(III)-Salzen, Ytterhium(III)-Salzen oder CAN. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 180°, normalerweise zwischen 0° und 100°, besonders bevorzugt zwischen 15° und 35°C.

[0064] 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.

[0065] Verbindungen der Formel I worin R⁷ eine andere Bedeutung als H aufweist, werden vorzugsweise durch Alkylierung oder Azylierung aus den Verbindungen der Formel I hergestellt, worin R⁷ H bedeutet.

[0066] 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.

[0067] 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.

[0068] 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. Kaliummethanolat 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 Chlor-

wasserstoff, 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, Isobutytrat, 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.

[0069] 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 Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, 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, Isopropylamin, 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.

[0070] Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C₁-C₄) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C₁-C₄) Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈) Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C₁-C₄) Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

[0071] 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.

[0072] Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel 1 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.

[0073] 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.

[0074] 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 physika-

liche Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

[0075] 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.

[0076] 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.

[0077] 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.

[0078] 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.

[0079] 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.

[0080] 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.

[0081] 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, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

[0082] 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.

[0083] 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, Tragant oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialien benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

[0084] 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.

[0085] 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.

[0086] 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 Phosphatidylcholin, gebildet werden.

[0087] 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, Polydihydroxypyrene, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

[0088] 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.

[0089] An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

[0090] 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.

[0091] 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.

[0092] An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

[0093] An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

[0094] 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.

[0095] An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinputikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

[0096] An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

[0097] 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.

[0098] 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.

[0099] 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.

[0100] 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.

[0101] 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.

[0102] 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.

[0103] 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 V kombiniert werden.

Tabelle 1.		
Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid	Lomustin
	Busulfan	Procarbazin
	Ifosfamid	Altretamin
	Melphalan	Estramustinphosphat
	Hexamethylmelamin	Mechlorethamin
	Thiotepa	Streptozocin
	Chlorambucil	Temozolomid
	Dacarbazin	Semustin

	Carmustin	
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	Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoxantron

	Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycin Porfiromycin Cyanomorpholinodoxorubi cin Mitoxantron (Novantron)	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 Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Thymidylatsyntha se-Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
DNA-	Trabectedin (PharmaMar)	Mafosfamid (Baxter)

Antagonisten	Glufosamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	International) Apaziqon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
Farnesyltransferase-Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) Itonafarnib (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)
Immunmodulatorien	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar)

	PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) I3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteroncaproa t 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) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PK1166 (Novartis) GW2016	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)

	(GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	
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-100 (gal3-Antagonist, GlycoGenesys) G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Apton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Heparanase-Inhibitor, Progen) Tesimalifen (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	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, 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,

(Plasminogenaktivator-Inhibitor, Wilex)	Signature BioScience)
PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)
Bortezomib (Proteasom-Inhibitor, Millennium)	PCK-3145 (Apoptose-Förderer, Procyon)
SRL-172 (T-Zell-Stimulans, SR Pharma)	Doranidazol (Apoptose-Förderer, Pola)
TLK-286 (Glutathion-S-Transferase-Inhibitor, Telik)	CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo)
PT-100 (Wachstumsfaktor-Agonist, Point Therapeutics)	trans-Retinsäure (Differentiator, NIH)
Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis)	MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA)
Bryostat-1 (PKC-Stimulans, GPC Biotech)	Apomin (Apoptose-Förderer, ILEX Oncology)
CDA-II (Apoptose-Förderer, Everlife)	Urocidin (Apoptose-Förderer, Bioniche)
SDX-101 (Apoptose-Förderer, Salmedix)	Ro-31-7453 (Apoptose-Förderer, La Roche)
Ceflatonin (Apoptose-Förderer, ChemGenex)	Brostallicin (Apoptose-Förderer, Pharmacia)

[0104] Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I mit den mit bekannten Antikrebsmitteln kombiniert: Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden:

Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, Zytotoxika, anti-proliferative 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).

[0105] „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.

[0106] „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 5 α -Reduktase-Hemmer, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

[0107] „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 -Difluor-methylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

[0108] „Zytotoxika“ bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellteilung hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrosefaktoren, interkaliierende Mittel, Mikrotubulin-Hemmer und Topoisomerase-Hemmer.

[0109] Zu den Zytotoxika zählen zum Beispiel Tirapazimin, Sertenef, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Loni-damin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, Dibromdulcit, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosylat, Trofosfamid, Nimustin, Dibrospidium-chlorid, Pu-mitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Profiromycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-methylpyri-din)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-pi-atin(II)]bis-[diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin, Arsentrioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hy-droxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin, Zorubicin, Idarubicin, Daunorubicin, Bisantren, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-13-desoxo-10-hydroxycarminomy-cin, Annamycin, Galarubicin, Elinafid, MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridinyl-4-methylsulfo-nyldaunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

[0110] Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesinsulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-des-oxy-8'-norvincalcoloblastin, Docetaxol, Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin, RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-methoxyphenyl)benzol-sulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX258 und BMS188797.

[0111] Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin, Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxy-propionyl-3',4'-O-exo-benzylidenchartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-k1]acri-din-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]chi-nolin-10,13(9H,15H)dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNP11100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid, Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-eto-posid, 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-hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylenedioxy)-5-methyl-7-hydro-xy-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-thioxanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethyl-ami-no)-ethyl)acridin-4-carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on und Dimesna.

[0112] Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001, sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pen-tostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabincfosfat, Fosteabin-Natrium-hydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-Deso-xy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-di-chlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-ma-no-heptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinascidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyri-midino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Flurouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-(carbamoxyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ylessigsäureester, Swainsonin, Lometrexol, Dextrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmi-toyl-1-B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehydthiosemicarbazon. Die „antiprolifera-tiven 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).

[0113] Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung zur Behandlung und Prophylaxe von Tumorerkrankungen.

[0114] 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 Kehlkopfs und/oder der Lunge.

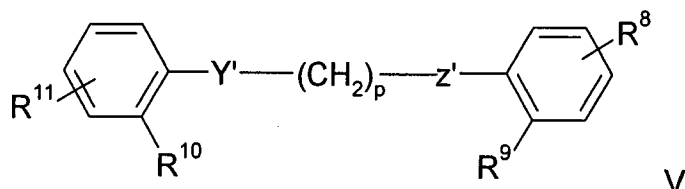
[0115] Der Tumor ist weiterhin vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom.

[0116] 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.

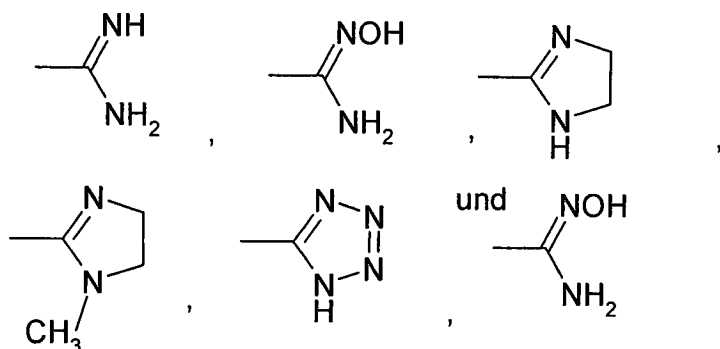
[0117] Die Erfindung umfasst auch ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten, der ein Neoplasma, wie einen Krebs, hat, durch Verabreichung

a) einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I:

b) und einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel V oder deren Säure-Additionssalze, insbesondere Hydrochloride:



worin Y' und Z' jeweils unabhängig voneinander O oder N bedeuten, R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander H, OH, Halogen, OC₁₋₁₀-Alkyl, OCF₃, NO₂ oder NH₂ bedeuten, n eine ganze Zahl zwischen 2 und 6, jeweils einschließlich, bedeutet und R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise 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.

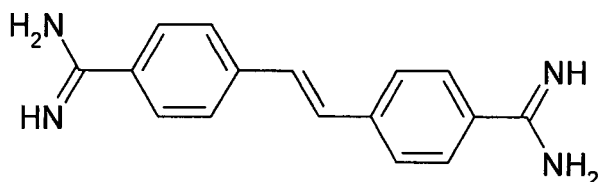
[0118] Die Kombination der Verbindungen der Formel I mit den Verbindungen der Formels V und anderer Pentamidin-Analoga führt zu einer synergistischen Wirkung bei der Hemmung von Neoplasien. Kombinationen enthaltend die Verbindungen der Formel V sind z.B. in WO 02058684 erwähnt.

[0119] Der Wirkungsmechanismus von Pentamidin oder seiner Derivate ist derzeit nicht eindeutig geklärt: Pentamidin oder seine Derivate hat offenbar pleiotrope Wirkungen, da es zu einer Abnahme von DNA-, RNA- und Protein-Synthese führt. Vor kurzem wurde beschrieben, dass Pentamidin ein leistungsfähiger Hemmstoff von PRL1-, -2- und 3-Phosphatasen (Pathak et al., 2002) und Tyrosinphosphatasen ist, und ihre Überexpression geht mit neoplastischen bösartigen Tumoren beim Menschen einher. Andererseits wurde beschrieben, dass Pentamidin ein Arzneimittel ist, das an die kleine DNA-Furche bindet (Puckowska et al., 2004) und das seine Wirkung über die Störung der Genexpression und/oder DNA-Synthese ausüben kann.

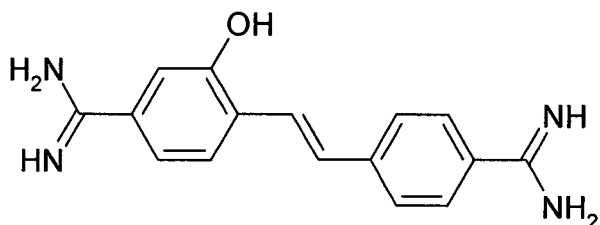
[0120] Die beigefügten Experimente zeigen, dass:

- sowohl Pentamidin als auch die Verbindungen der Formel I Zellen im G2/M-Zellzyklus aufhalten.
- die Kombination von Pentamidin und Verbindungen der Formel I additive bis synergistische Wirkungen auf die Zellproliferation haben.

[0121] Andere geeignete Pentamidin-Analoga umfassen Stilbamidin (G-1) und Hydroxystilbamidin (G-2) und ihre Indolanaloga (z.B. G-3):

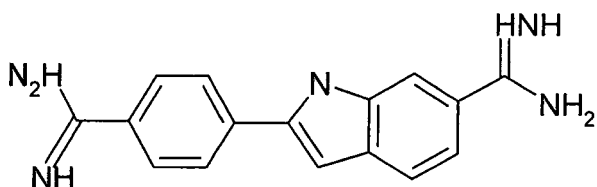


(G-1)



(G-2)

und



(G-3)

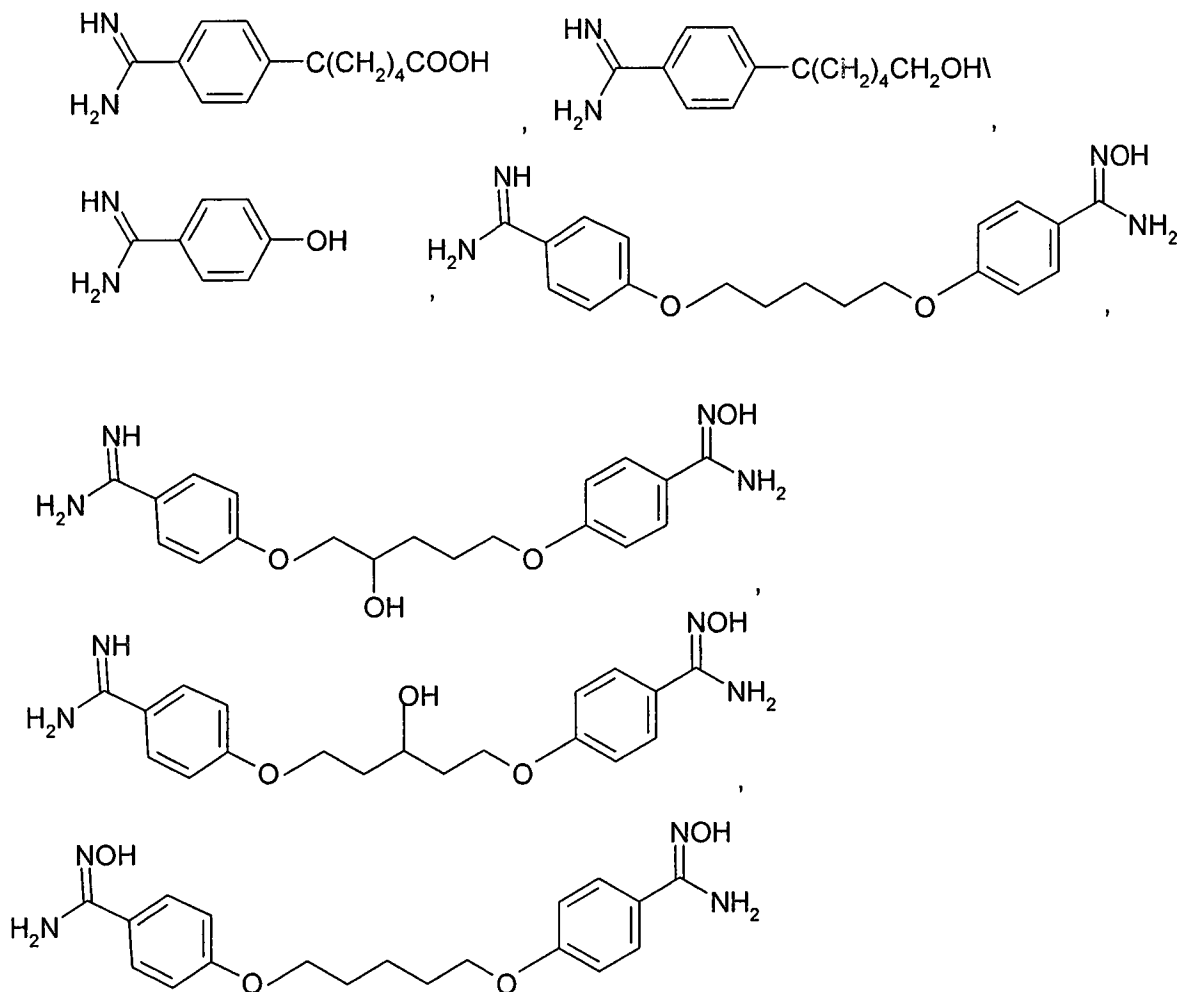
[0122] Jede Amidineinheit kann unabhängig voneinander durch eine der Einheiten ersetzt werden, die vorstehend für R⁸ und R¹¹ definiert sind. Wie im Fall der Benzimidazole und Pentamidine, eignen sich auch Salze von Stilbamidin, Hydroxystilbamidin und ihren Indolderivaten für das erfindungsgemäße Verfahren. Bevorzugte Salze umfassen zum Beispiel Dihydrochlorid- und Methansulfonatsalze.

[0123] 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 Bezugsname 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-imidazolinyldibenzothiophen, 2,8-Bis-(2-imidazolinyldibenzothiophen)-5,5-dioxodibenzothiophen, 3,7-Diamidinodibenzothiophen, 3,7-Bis-(N-isopropylamidino)dibenzothiophen, 3,7-Bis-(N-hydroxyamidino)dibenzothiophen, 3,7-Diaminodibenzothiophen, 3,7-Dibromdibenzothiophen, 3,7-Dicyanodibenzothiophen, 2,8-Diamidinodibenzofuran, 2,8-Di-(2-imidazolinyldibenzofuran, 2,8-Di-(N-isopropylamidino)dibenzofuran, 2,8-Di-(N-hydroxyamidino)dibenzofuran, 3,7-Di-(2-imidazolinyldibenzofuran, 3,7-Di-(isopropylamidino)dibenzofuran, 3,7-Di-(A-hydroxyamidino)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-Dicyanodibenzofuran, 2,5-Bis-(5-amidino-2-benzimidazolyl)pyrrol, 2,5-Bis-[5-(2-imidazolinyldibenzimidazolyl)]pyrrol, 2,6-Bis-[5-(2-imidazolinyldibenzimidazolyl)]pyridin, 1-Methyl-2,5-bis-(5-amidino-2-benzimidazolyl)pyrrol, 1-Methyl-2,5-bis-[5-(2-imidazolinyldibenzimidazolyl)]pyrrol, 1-Methyl-2,5-bis-[5-(1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinyl)-2-benzimidazolyl]pyrrol, 2,6-Bis-(5-amidino-2-benzimidazolyl)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-imidazolinyldibenzimidazolyl)]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-imidazoliny)phenyl]furan, 2,5-[Bis-{4-(2-tetrahydropyrimidinyl)}phenyl]-p-(tolyloxy)furan, 2,5-[Bis-{4-(2-imidazoliny)}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)imidazoliny]phenyl}furan, 2,5-Bis-[4-(N-isopropylamidino)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-(imidzaoliny)phenyl]-3,4-bis-(methoxymethyl)furan, 2,5-Bis-[4-N-(dimethylaminoethyl)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-ethylimidazoliny)]phenyl}furan, 2,5-Bis-{4-[N-(3-pentylguanyl)]}phenylfuran, 2,5-Bis-[4-(2-imidazoliny)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-benzimidazolyl]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)benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)-benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)-benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis[2-(5-amidino)benzimidazolyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazolyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)-benzimidazolyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)-benzimidazolyl]pyrrol, 1-Methyl-2,5-bis-[2-(5-amidino)benzimidazolyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazolyl]-1-methylpyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)benzimidazolyl]-1-methylpyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)benzimidazolyl]thiophen, 2,6-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazolyl]pyridin, 2,6-Bis-[2-(5-amidino)benzimidazolyl]pyridin, 4,4'-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)benzimidazolyl]-1,2-diphenylethan, 4,4'-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)benzimidazolyl]-2,5-diphenylfuran, 2,5-Bis-[2-(5-amidino)benzimidazolyl]benzo-[b]-furan, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)benzimidazolyl]benzo-[b]-furan, 2,7-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)benzimidazolyl]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]phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-thioethylcarbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-benzylloxycarbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis[4-(N-phenoxy carbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-(4-fluor)-phenoxy carbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-(4-methoxy)phenoxy carbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(1-acetoxyethoxycarbonyl)amidinophenyl]furan und 2,5-Bis-[4-(N-(3-fluor)phenoxy carbonyl)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.

[0124] 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. Pentamidin-Metabolite weisen eine antiproliferative Wirkung auf, wenn sie mit einem Benzimidazol oder einem Analogon davon kombiniert werden.

[0125] Sieben Pentamidin-Analoga sind nachstehend gezeigt.



[0126] Die erfindungsgemäßen Kombinationen von Verbindungen der Formel I und Formel V oder deren Analoga und seiner 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 Neoplasmaabildung zu hemmen oder zu verzögern.

[0127] Die Kombination der kinesin-ATPase Eg5/KSP mit den Verbindungen der Formel V, Pentamidin, seine Analoga und/der seiner Metaboliten ist ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

[0128] 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.

[0129] 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.

[0130] Unter einem anderen Aspekt umfasst die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten, der ein Neoplasma, wie einen Krebs, hat, durch Verabreichung einer Verbindung der Formel (I) und (V) in Kombination mit einem antiproliferativen Mittel. Geeignete antiproliferative Mittel umfassen die in Tabelle 1 bereitgestellten.

Ausführungsbeispiel

[0131] 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 Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS):

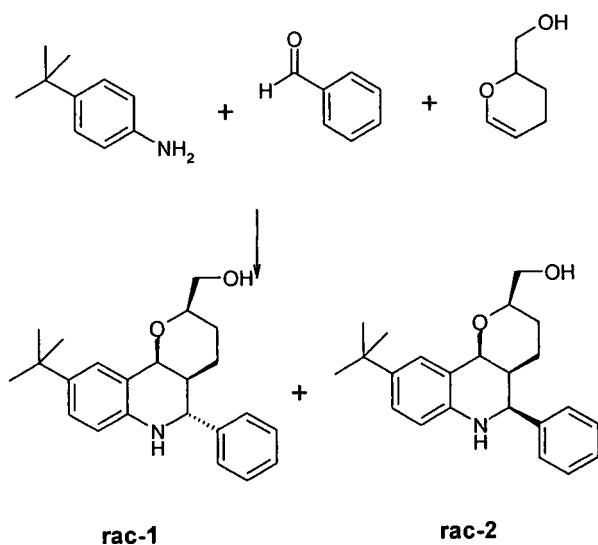
EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+

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

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

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

Beispiel 1



a. Umsetzung in Gegenwart von Trifluoressigsäure (TFA)

[0132] Die Lösung des TFA-Salzes von 4-terf.-Butylanilin in Acetonitril (4-terf.-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol) wurde in Acetonitril (4 mL) aufgenommen, auf 0°C abgekühlt und TFA (0.38 g, 3.35 mmol) langsam unter Rühren zugefügt) wurde schnell zu einer auf 0°C gekühltem Lösung aus einer equimolaren Menge Benzaldehyd und einer quimolaren Menge des substituierten 3,4-Dihydro-2H-pyrans in Acetonitril (2 mL) gegeben und weitere 60 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgetrennt. Man erhielt einen farblosen Feststoff, der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen trans/cis-Verbindung herausstellte.

[0133] Zur Auftrennung der cis/trans-Isomeren wurde der Feststoff in 0.1 N HCl in Isopropanol (20 mL) aufgenommen, jeweils 100 mL Diethylether und Cyclohexan zugegeben und über Nacht bei 4°C kristallisiert. Der farblose Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Diethylether gewaschen und getrocknet. Die farblose Verbindung rac-1 Hydrochlorid konnten gewonnen werden. Die Mutterlauge wurde zur Trockne einrotiert und das cis-Isomer säulenchromatographisch aufgereinigt und ins Hydrochlorid überführt wodurch rac-2 erhalten wird.

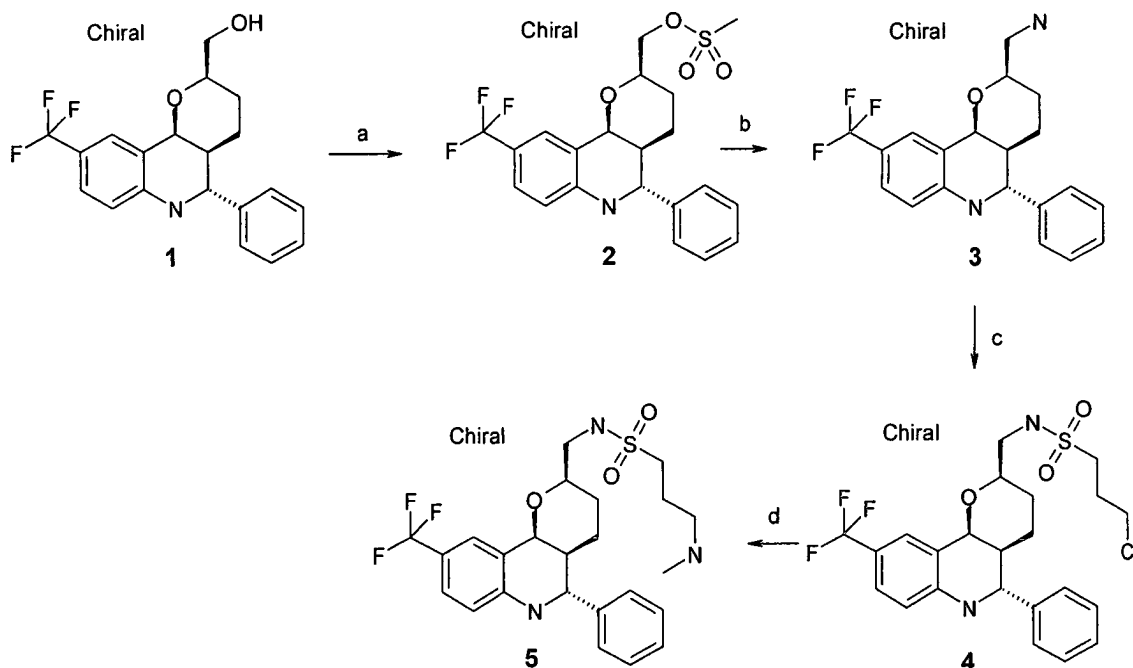
[0134] Kleinere Mengen an rac-1 und rac-2 wurden über chirale HPLC (2x Chiralpak AD 20µm, Eluent: Methanol) in die entsprechende Enantiomere aufgetrennt und erneut in die Hydrochloride überführt.

[0135] Die einzelnen Verbindungen können anschließend nach bekannten Methoden weiter verarbeitet werden.

[0136] Beispielsweise können sie mit einer Carbonsäure verestert werden. Es ist ebenfalls möglich die freie Hydroxygruppe mit Methansulfonylchlorid in eine Abgangsgruppe zu verwandeln und durch Umsetzung mit Nucleophilen wie z. B. NH_3 oder NaCN in die entsprechenden Amine oder Nitrile zu überführen.

[0137] Alle weiteren Verbindungen der Formel I lassen sich analog unter Verwendung der entsprechenden Vorstufen erhalten. Die folgenden Beispiele betreffen pharmazeut. Zubereitungen.

Beispiel 2



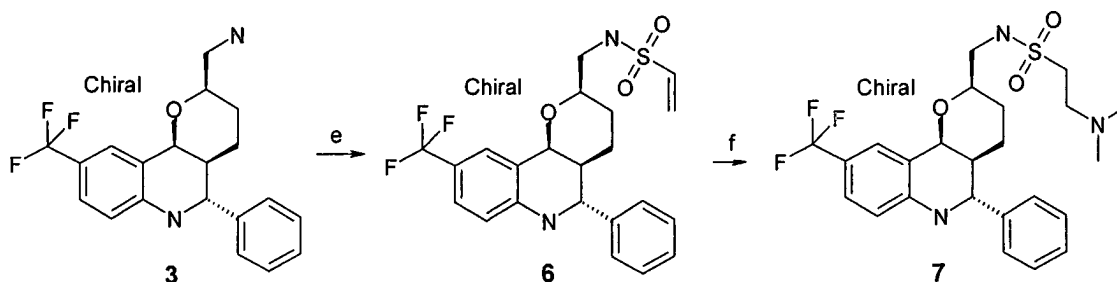
a. Der Alkohol 1 (1.00 g, 2.75 mmol) wurden in 10 mL DCM suspendiert, Triethylamin (0.76 mL, 5.48 mmol) bei RT zugefügt und anschließend Methansulfonsäurechlorid (0.22 mL, 2.84 mmol) ebenfalls bei RT zugefügt. Die Lösung wurde über Nacht weitergerührt, das Lösungsmittel entfernt, die Rohsubstanz in Ethylacetat (50 mL) aufgenommen und 2 × mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 1.15 g (2.61 mmol, 95%) gelblicher Kristalle hoher Reinheit, welche als Verb. 2 charakterisiert wurde.

b. Verbindung 2 (1.00 g, 2.27 mmol) wurde in einer gesättigten Lösung von Ammoniak in MeOH (etwa 5.9 m, 20 mL) gelöst und 18 h im Druckkolben bei 100°C gerührt. Der überschüssige Ammoniak wurde abgedampft, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung weiter verarbeitet. Man erhielt 0.81 g (2.22 mmol, 98%) gelbliche Kristalle der Verbindung 3.

c. Das Amin 3 (0.75 g, 2.07 mmol) wurden in 15 mL DCM gelöst, Triethylamin (0.57 mL, 4.14 mmol) bei RT zugefügt und anschließend 3-Chlorpropansulfonylchlorid (0.37 mL, 2.07 mmol) ebenfalls bei RT zugefügt. Die Lösung wurde über Nacht weitergerührt, das Lösungsmittel entfernt, die Rohsubstanz in Ethylacetat (50 mL) aufgenommen und 2 × mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 0.85 g (1.67 mmol, 82%) gelblicher Kristalle, welche als Verb. 4 charakterisiert wurde.

d. Verbindung 4 (0.5 g, 0.99 mmol) wurde in 10 mL einer 8 M Lösung von Methylamin in Methanol gelöst und im Druckkolben 18 h bei 100°C gerührt. Das Produkt wurde anschließend durch Zugabe von Wasser ausgefällt, abfiltriert und säulenchromatographisch aufgereinigt (Methanol/Ethylacetat/Cyclohexan, Gradient).

Man erhielt 373 mg (0.75 mmol, 75%) eines farblosen Feststoffes welcher auf übliche Weise in das Hydrochlorid überführt wurde.



e. Das Amin 3 (250 mg, 0.69 mmol) wurden in 4 mL DCM gelöst, Triethylamin (0.19 mL, 1.38 mmol) bei RT zugefügt und anschließend 2-Chlorpropansulfonylchlorid (0.37 mL, 2.07 mmol) ebenfalls bei RT zugefügt. Die Lösung wurde über Nacht weitergerührt, das Lösungsmittel entfernt, die Rohsubstanz in Ethyl-

cetat (50 mL) aufgenommen und 2 × mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 312 mg (0.69 mmol, 100%) gelblicher Kristalle, welche als Verb. 6 charakterisiert wurde.

f. Das Sulfonamid 6 (70 mg, 0.16 mmol) wurde in einer 2 M Lösung von Dimethylamin in THF (1.00 mL) gelöst und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand wurde über präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser Gradient mit 0.1% TFA) aufgereinigt. Man erhielt 49 mg (0.08 mmol, 52%) eines farblosen Feststoffes.

Beispiel A: Assay I

[0138] Die Bestimmung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen kann z. B. über die Eg5-AT-Pase 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 visuell linearen Bereich der Reaktion durchgeführt.

Beispiel B: Assay II

[0139] Die Kombination aus dem Antiprotozoikum Pentamidin und den Inhibitoren der Kinesin-ATPase Eg5/KSP führt zu verstärkter hemmender Wirkungen bei Zellproliferationstests mit der Kolon-Karzinom-Zelllinie HCT116. Eg5-Inhibitoren stören die ATPase-Aktivität und hemmen den Verlauf des Zellzyklus aufgrund eines Fehlers bei der Trennung der Spindelpole.

[0140] Die Bestimmung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I in Kombination mit Verbindungen der Formel V 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 Konstanzhaltung 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 adhärennten Zellen herangezogen werden.

Schema

Verbindungen der Formel I

		←											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Verbindungen der Formel V	A		81 y	27 y	9 y	3 y	y	0					
	B	81 x								leer	leer	leer	
	C	27 x								0.5% DMS O	0.5% DMS O	0.5% DMS O	
	D	9 x											
	E	3 x											
	F	x											
	G	0											
	H												

W CH oder N,

R^1 , R^2 , R^3 unabhängig voneinander H, A, Aryl, Heteroaryl, Hal, $-(CY_2)_n-SA$, $-(CY_2)_n-SCF_3$, $-(CY_2)_n-SCN$, $-(CY_2)_n-CF_3$, $-(CY_2)_n-OCF_3$, R, Cycloalkyl, $-SCH_3$, $-SCN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OA$, $-(CY_2)_n-OH$, $-(CY_2)_n-CO_2R$, $-(CY_2)_n-CN$, $-(CY_2)_n-Hal$, $-(CY_2)_n-NR_2$, $(CY_2)_n-OA$, $(CY_2)_n-OCOA$, $-SCF_3$, $(CY_2)_n-CONR_2$, $-(CY_2)_n-NHCOA$, $-(CY_2)_n-NHSO_2A$, SF_5 , $Si(CH_3)_3$, $CO-(CY_2)_n-CH_3$, $-(CY_2)_n-N$ -Pyrolidon, $(CH_2)_nNR_2COOR$, NR_2COOR , NCO , $(CH_2)_nCOOR$, $NCOOR$, $(CH_2)_nOH$, $NR(CH_2)_nNR_2$, $C(OH)R_2$, $NR(CH_2)_nOR$, $NCOR$, $(CH_2)_nAryl$, $(CH_2)_nHeteroaryl$, $(CH_2)_nR^1$, $(CH_2)_nX(CH_2)_nAryl$, $(CH_2)_nX(CH_2)_nHeteroaryl$, $(CH_2)_nCONR_2$, $XCONR(CH_2)_nNR_2$, $N[(CH_2)_nXCOOR]CO(CH_2)_nAryl$, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nAryl$, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nXAryl$, $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_nAryl$, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nAryl$, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNRAryl$, $N[(CH_2)_nNR_2]SO_2(CH_2)_nAryl$, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nHeteroaryl$, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nXHeteroaryl$, $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_nHeteroaryl$, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nHeteroaryl$, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNRHeteroaryl$, R^1 und R^3 zusammen auch $-N-C(CF_3)=N-$, $-N-CR=N-$, $-N-N=N-$ bedeuten und wobei nicht benachbarte Gruppen CY_2 auch durch X ersetzt sein können

Y H, A, Hal, OR, E- R^1 ,

E $-NR^1SO_2-$, $-SO_2NR^1-$, $-CONR^1-$, $-NR^1CO-$, $-COO-$, $OO-$, NR^1CONR^1- , $-OCONR^1-$, $-NR^1COO-$, $-CSNR^1-$, $-NR^1CS-$, $-NR^1CSNR^1-$, $-SCONR^1-$, $-NR^1COS-$, $-OCSNR^1-$, NR^1CSO- , $SCSNR^1-$, $-NR^1CSS$ oder eine Einfachbindung

A Alkyl oder Cycloalkyl, worin eines oder mehrere H-Atome durch Hal ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I

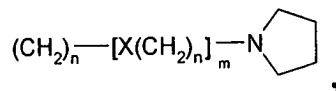
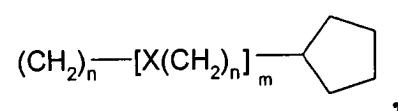
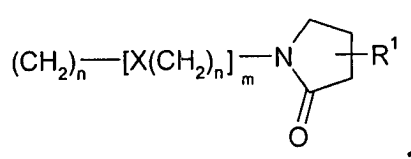
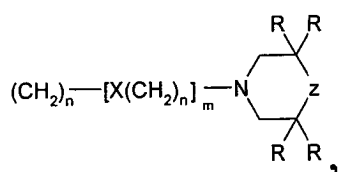
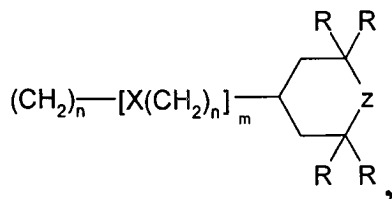
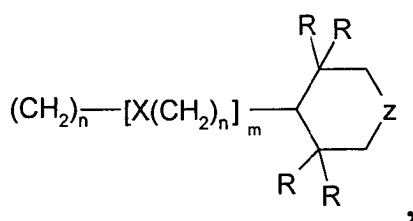
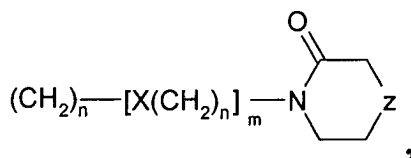
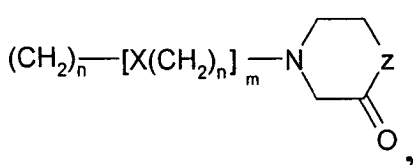
R H oder A, bei geminalen Resten R zusammen auch $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_4-$ oder $-(CH_2)_n-X-(CH_2)_n$, oder $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_n$,

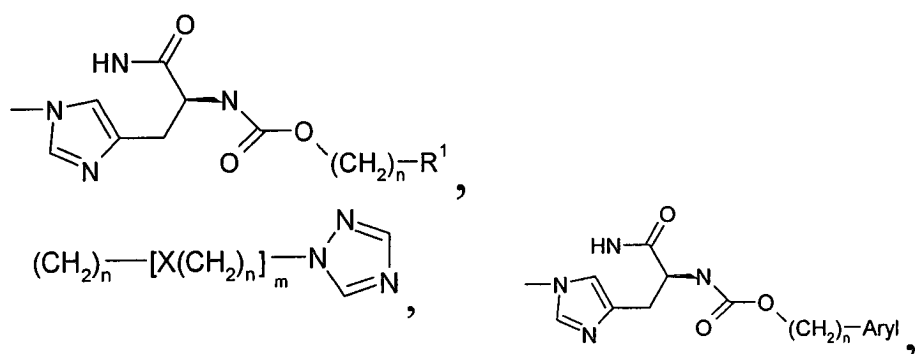
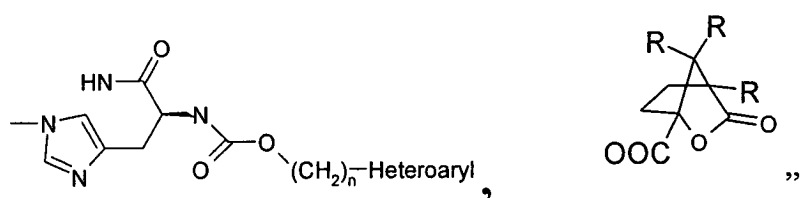
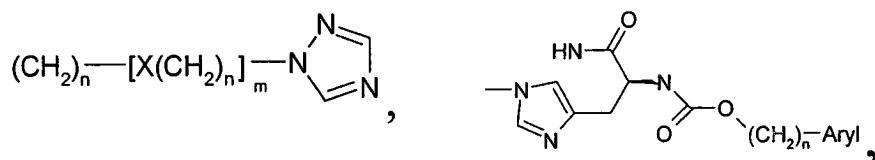
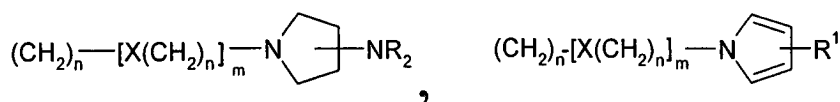
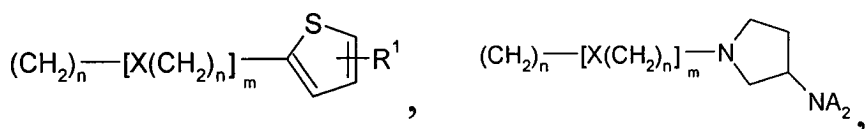
R^4 , R^4 , R^5 , R^5 unabhängig voneinander H oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch OR, NO_2 , Hal, CF_3 , OCF_3 , CN, NR_2 oder SR, Aryl oder Heteroaryl substituiertes N-Pyrolidon, Q, $-(CY_2)_n-E-CR_2R^1$, $-(CY_2)_n-E-CR_2XR^1$, $-(CY_2)_n-E-(CY_2)_n-XR^1$ oder $-(CY_2)_n-E-(CY_2)_n-XR^a$, $-X-(CH_2)_2OR$, $-X-CO(CH_2)_nCH_3$, $-X-(CH_2)_2NR_2$, R^1 , SAryl, OAryl, $CH_2Si(CH_3)_3$, oder zusammen $-X(CR_2)_2-$, $-X(CR_2)_3-$, $-XCHQCY_2-$, $-X-CH(CH_2OR)(CY_2)_2-$, $-X-CH(CH_2NR_2)(CY_2)_2-$, $-X(CH_2)_2NR_2$, $-(CR_2)_3-$, $-(CR_2)_4-$, $-CR=CR-CR=CR-$, $-XCHQ(CY_2)_2-$, $-XCHQCR_2-$, $R-N(C=X)-N-R$, $-XC[(CH_2)_nOR]_2CH_2CH_2-$, $-X-CY_2CH(CH_2OR)CY_2-$, $-X-CY_2CH(CH_2NR_2)CY_2-$, $-X-CY_2CHQ-CY_2-$, $-XCHQCY_2-$, $-XCY_2CHQ-$, $-XCHQ(CY_2)_3-$, $-XCHQ(CY_2)_4-$, $-XCY_2CHQ(CY_2)_2-$, $-XCY_2CHQ(CY_2)_3-$,

X O, S oder NR^1 ,

Q $(CH_2)_p-E-(CH_2)_pR^1$, $(CH_2)_p-E-(CH_2)_pR^a$, $(CH_2)_pHal$, CHO, $(CH_2)_pSR^1$, COR^a , $(CH_2)_pR^a$, $(CH_2)_pOCOR^a$, $(CH_2)_pNCOR^1$, $(CH_2)_pN(R^1)_2$, $(CH_2)_pOR^1$, $(CH_2)_pOCON(R^1)_2$, $(CH_2)_pOCOR^1$, $(CH_2)_pNHCON(R^1)_2$, $(CH_2)_pNHCOOR^1$, $(CH_2)_pCN$, $(CH_2)_pCOOR^1$

R^a





OR, NHR, NR₂, NR(CH₂)_nAryl, NR(CH₂)_nOR, COOR, N-Pyrrolidon-Rest, OCOR, NR(CH₂)_nNR₂, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_nAryl, N[(CH₂)_nNHCOOR]COAryl, R¹, N[(CH₂)_nOR]₂, NR(CH₂)_nNCOOR, X(CH₂)_nX(CH₂)_nXR, NR(CH₂)_nX(CH₂)_nOH, NR(CH₂)_nO(CH₂)_nOH, (CH₂)_nCOOR, O(CO)NR(CH₂)_nOR, O(CO)(CH₂)_nNR₂, NR(CH₂)_nNR₂, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_nAryl, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_nAryl, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_nHeteroaryl, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_nHeteroaryl, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_nR¹, N(R)(CH₂)_nN(R)COOR, XCOO(CH₂)_nNR₂, OSO₂A, OSO₂CF₃, OSO₂Ar, OCONR₂, OCH₂(CH₂)_nNR₂, Z CH₂, X, CHCONH₂, CH(CH₂)_nNR¹COOR¹, CHNR¹COOR¹, NCHO, CHCON(R¹)₂, CH(CH₂)_nCOOR¹, NCOOR¹, CH(CH₂)_nOH, N(CH₂)_nOH, CHNH₂, CH(CH₂)_nNR¹₂, CH(CH₂)_nNR¹₂, C(OH)R¹, CHNCOR¹, NCOR¹, N(CH₂)_nAryl, N(CH₂)_nHeteroaryl, CHR¹, NR¹, CH(CH₂)_nAryl, CH(CH₂)_nHeteroaryl, CH(CH₂)_nR¹, N(CH₂)_nCOOR¹, CH(CH₂)_nX(CH₂)_nAryl, CH(CH₂)_nX(CH₂)_nHeteroaryl, N(CH₂)_nCON(R¹)₂, NSO₂R¹, CHSO₂N(R¹)₂, XCONR(CH₂)_nN(R¹)₂, NCO(CH₂)_nAryl, NCO(CH₂)_nXAryl, NSO₂(CH₂)_nAryl, NCO(CH₂)_nAryl, NCO(CH₂)_nNR¹Aryl, NCO(CH₂)_nHeteroaryl, NCO(CH₂)_nXHeteroaryl, NSO₂(CH₂)_nHeteroaryl, NCO(CH₂)_nNR¹Heteroaryl, N(CH₂)_nNR₂CH, CHO(CH₂)_nN(R¹)₂, CHX(CH₂)_nN(R¹)₂, NCO(CH₂)_nNR₂, CHR^a, NR^a

R⁶ unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch Aryl oder Heteroaryl, das durch Hal, NO₂, CN, A, OR, OCOR, COR, NR₂, CF₃, OCF₃, OCH(CF₃)₂ substituiert sein kann, Hal, NO₂, CN, OR, A, -(CY)₂-OR, -OCOR, -(CY)₂-CO₂R, -(CY)₂-CN, -NCOR, -COR oder -(CY)₂-NR₂ substituiertes Aryl oder Heteroaryl, R⁶ H oder R⁶

R⁷ (C=O)-R, (C=O)-NR₂, (C=O)-OR, H oder A

m 0, 1 oder 2

und

n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7

p 0, 1, 2, 3, 4, oder 5, bevorzugt 1 oder 2

S 0, 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 0

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, CF_3 , OCF_3 , SA, SCN, CH_2CN , $-COCA$, Hal, SCF_3 , t-Butyl, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, Isopropyl, Ethyl oder Methyl bedeutet.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

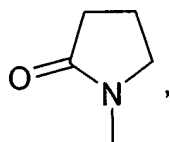
R^2 H bedeutet
bedeutet.

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

R^3 H
bedeutet.

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

R^4 bevorzugt eine der folgenden Gruppen bedeutet, sofern R^5 H bedeutet:

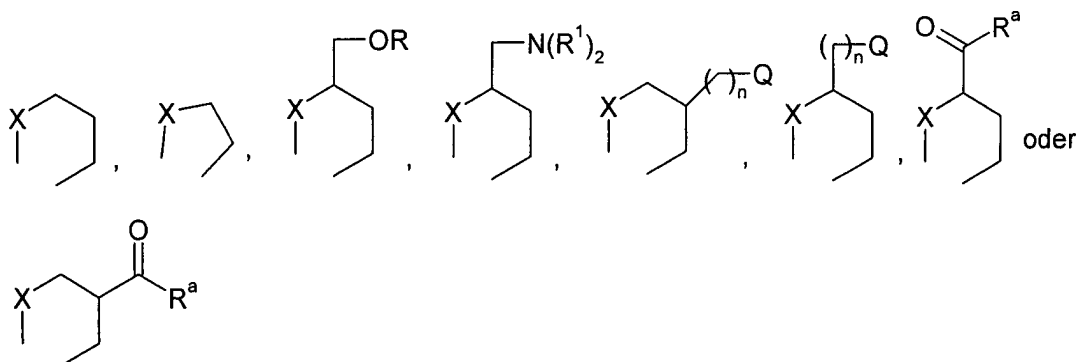


$-X-(CH_2)_2-NR_2$ oder $(CH_2)_p-E-(CH_2)_pR^a$ oder $(CH_2)_p-E-(CH_2)_pR^1$
 X , R , R^a , p und E die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen.

6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin

R^5 H bedeutet.

7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin R^5 zusammen mit R^4 eine der folgenden Bedeutungen annimmt:



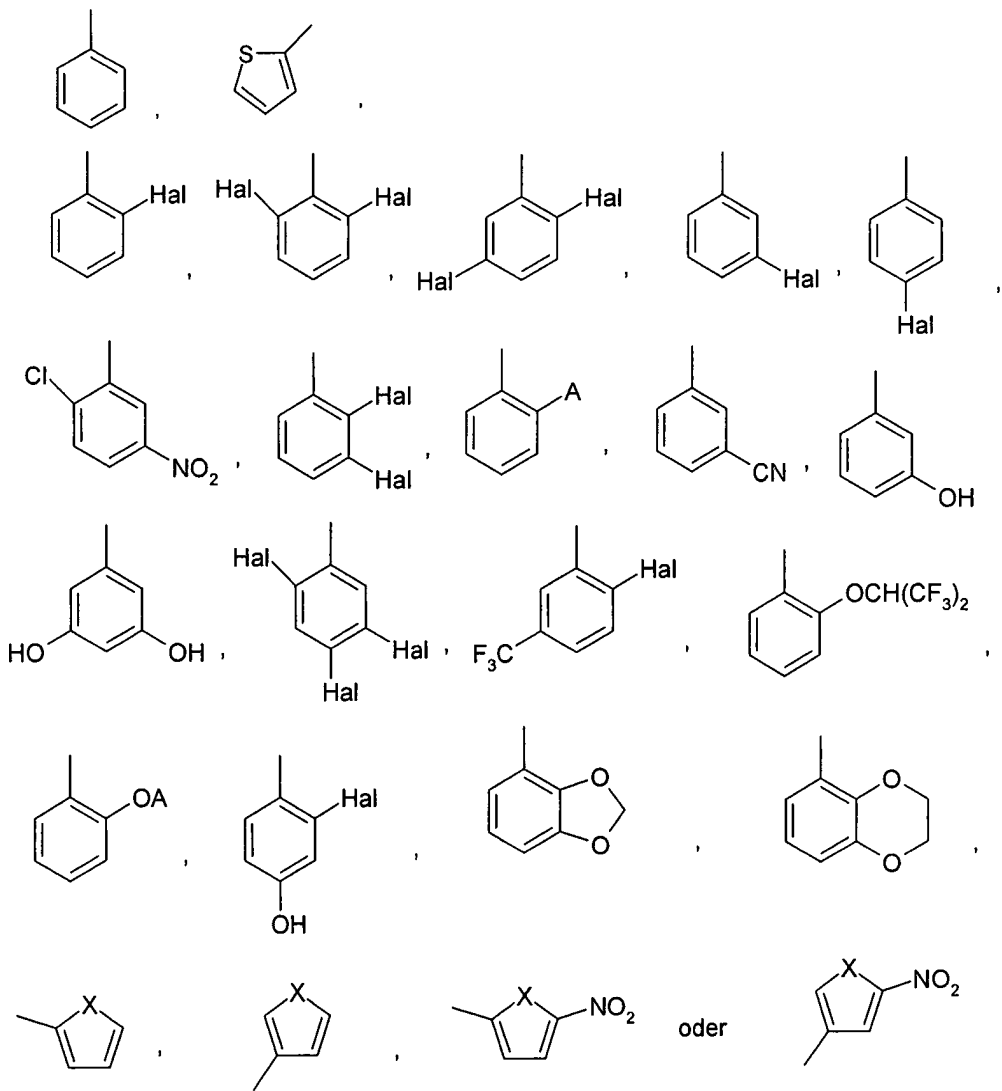
worin n, X, R und R^a die oben angegebene Bedeutung aufweisen.

8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin

R^6 unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch Hal, CN, NO_2 , OH, CF_3 , $OCH(CF_3)_2$, $OCOCH_3$ oder A substituiertes Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl oder Thienyl bedeutet.

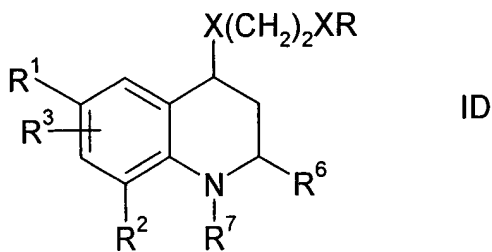
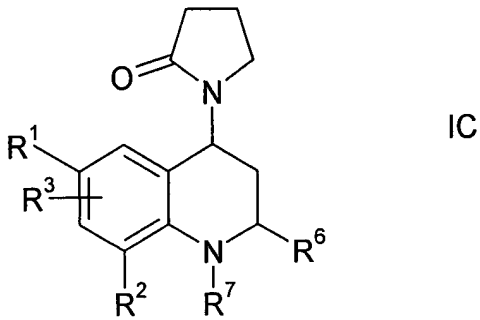
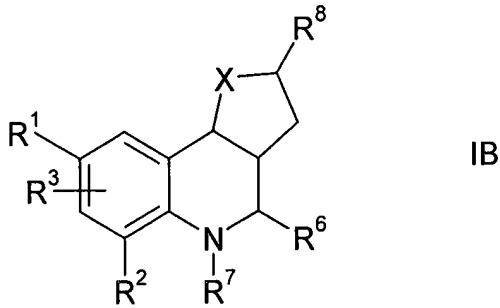
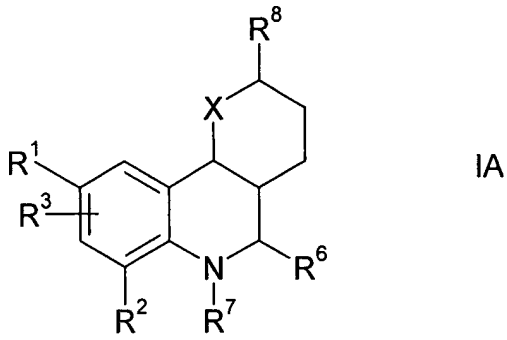
9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin R^6 eine der folgenden Gruppen be-

deutet:



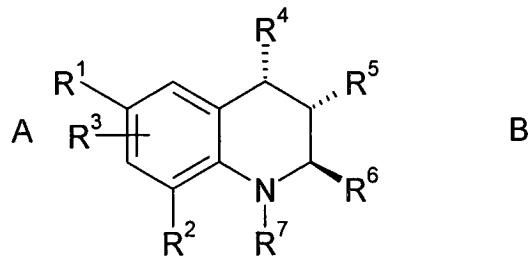
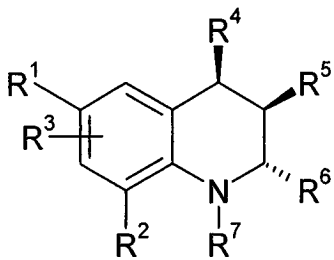
10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin R⁷ H bedeutet.

11. Verbindungen der Teilformeln IA bis ID:



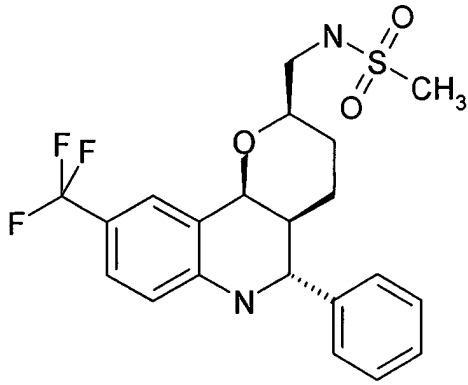
worin R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen und R⁸ H, CH₂OR oder CH₂NR₂, CH₂R^a, COR^a, (CH₂)_p-E-R¹, (CH₂)_n-E-(CH₂)_p-R^a bedeutet.

12. Verbindungen der Teilformeln A und B:

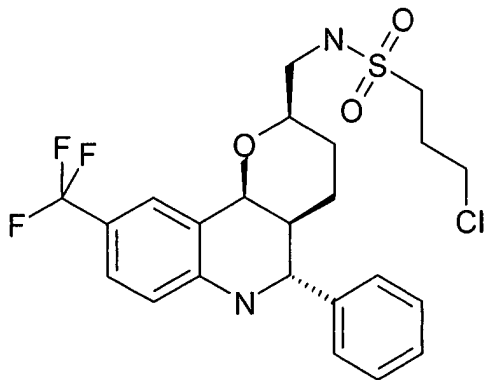


worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, sowie deren Racemat oder andere Gemische der Enantiomeren.

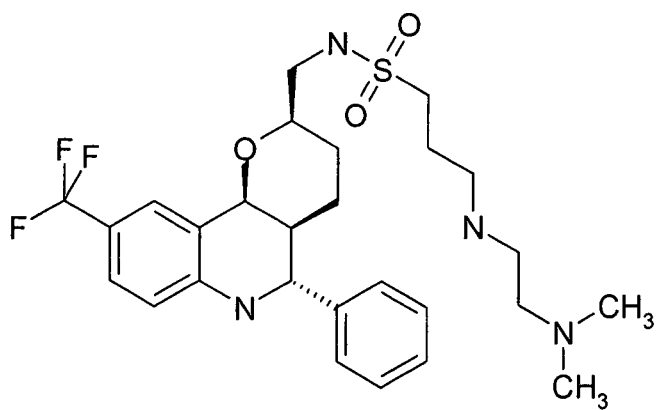
13. Verbindungen der Teilformeln I1 bis I59:



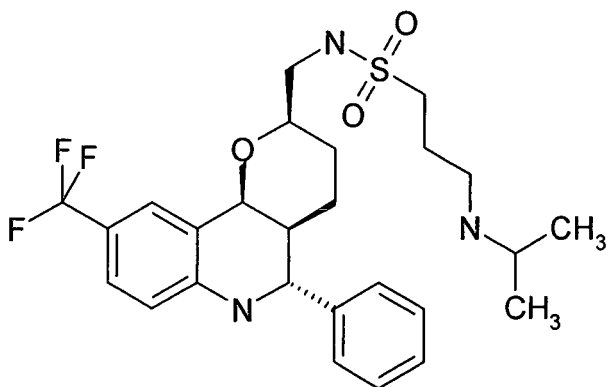
I1



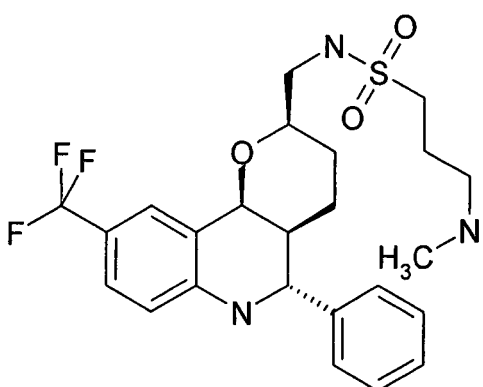
I2



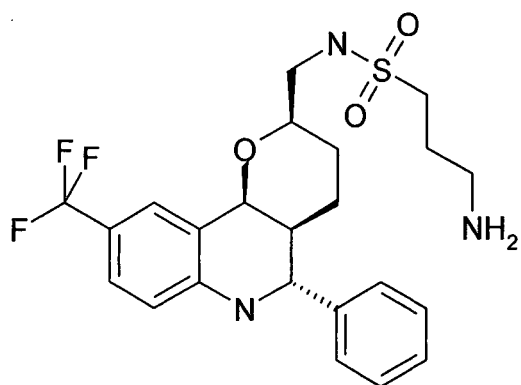
13



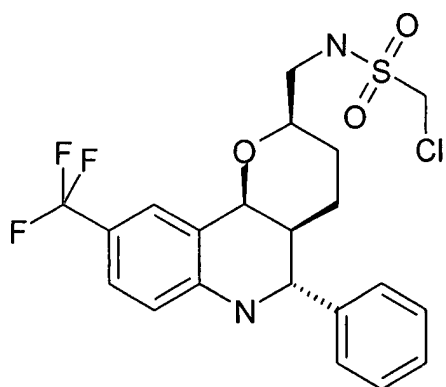
14



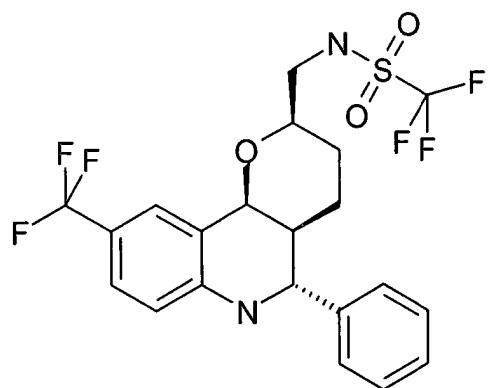
15



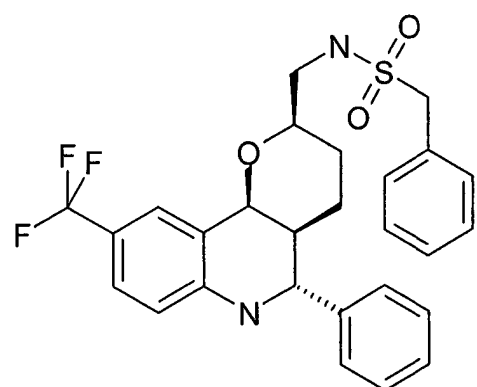
16



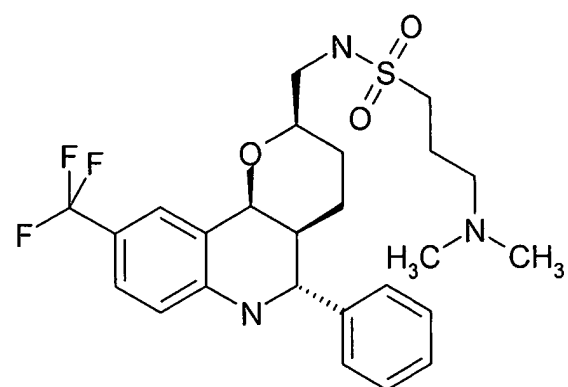
17



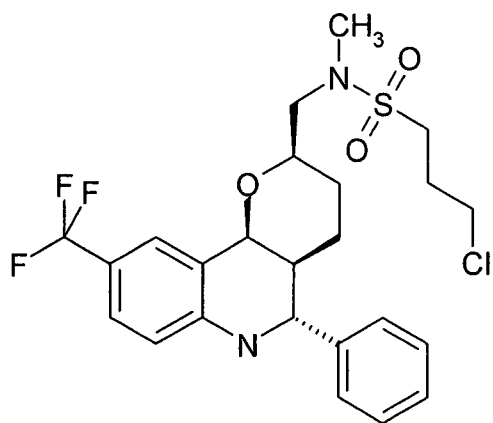
18



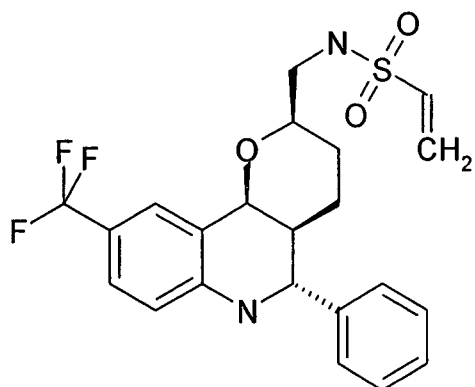
19



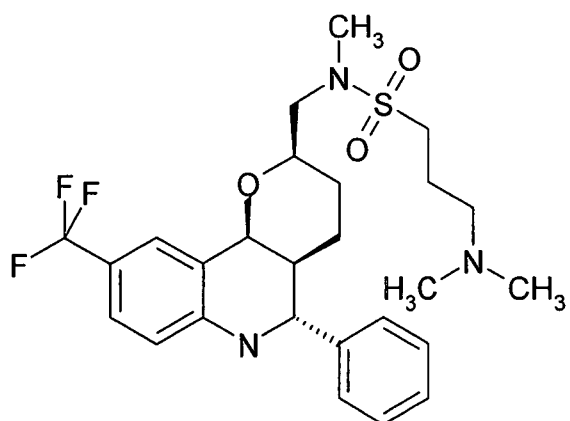
110



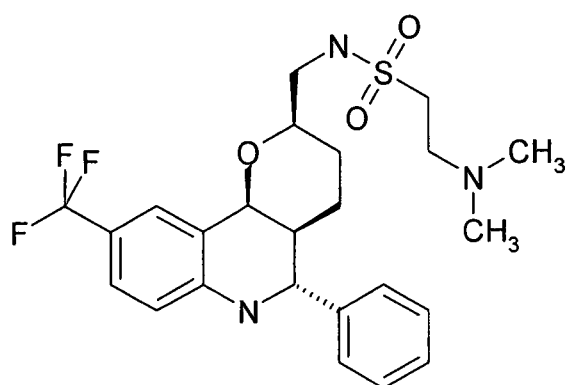
I11



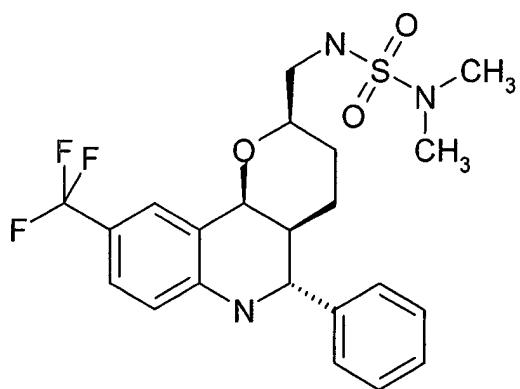
I12



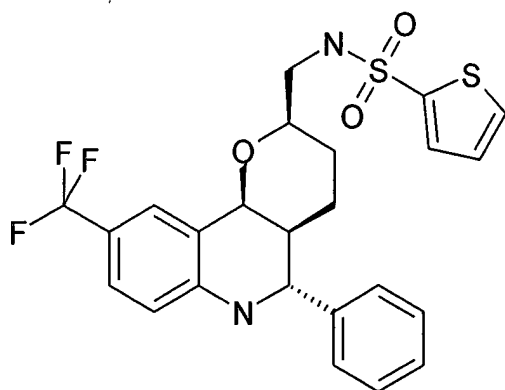
I13



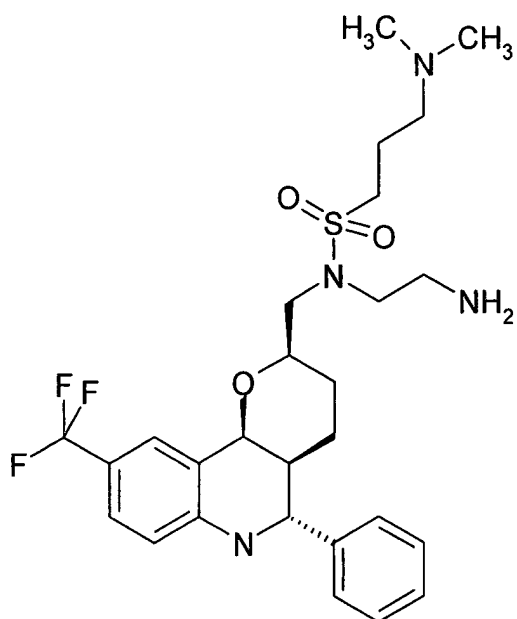
I14



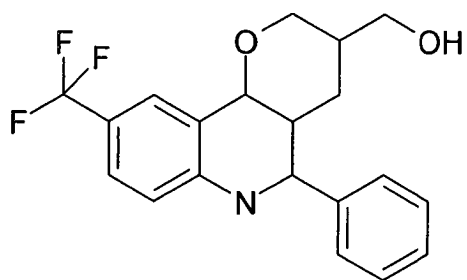
I15



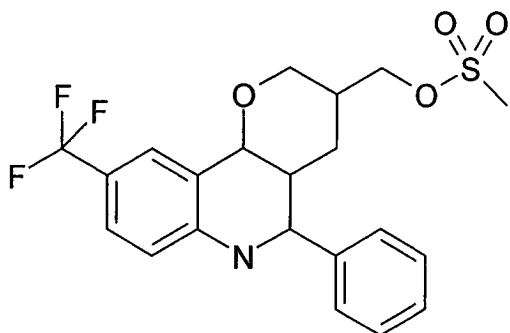
I16



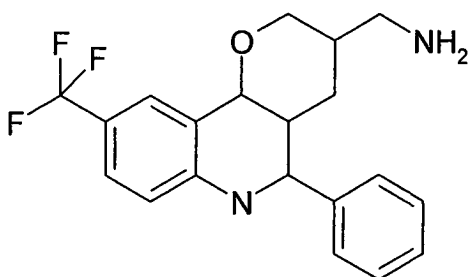
I17



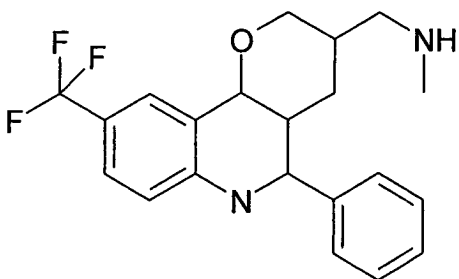
I18



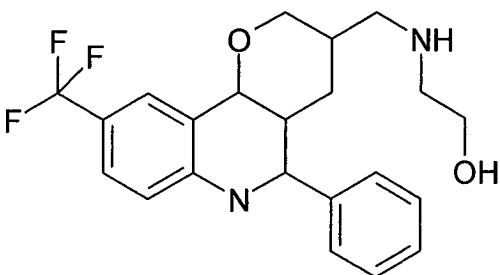
I19



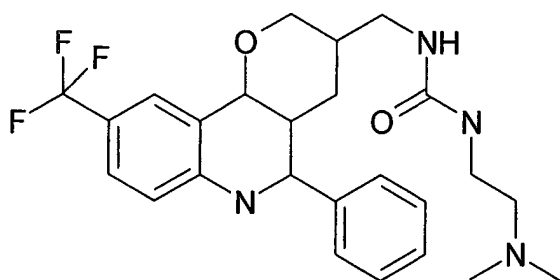
I20



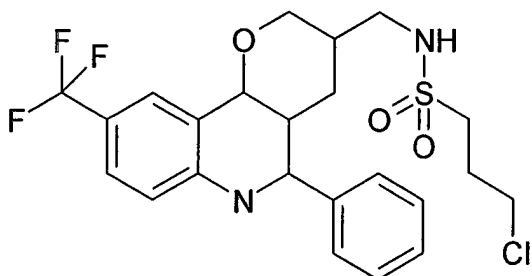
I21



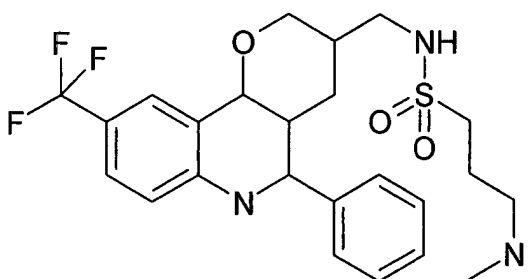
I22



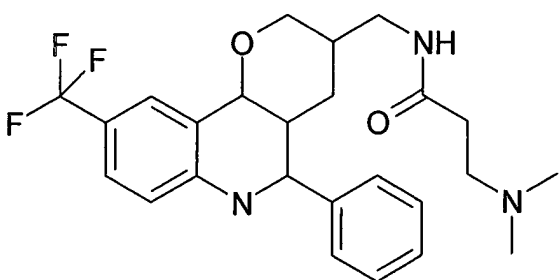
123



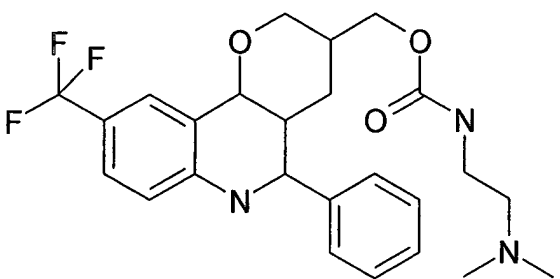
124



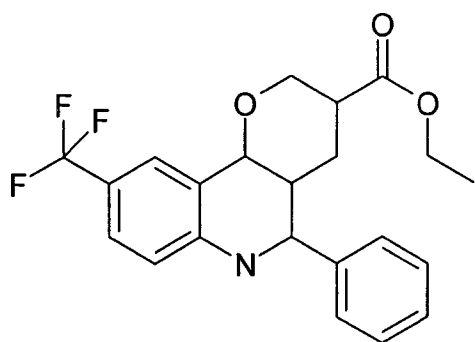
125



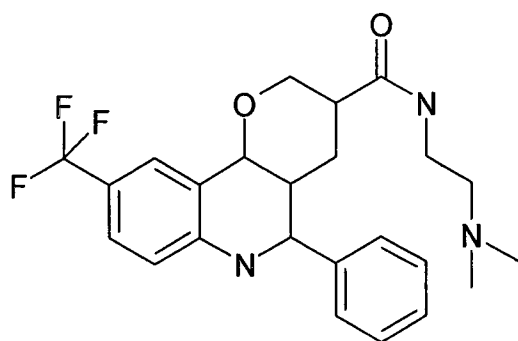
126



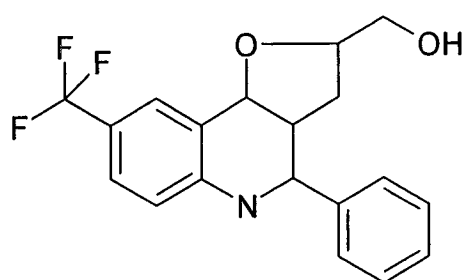
127



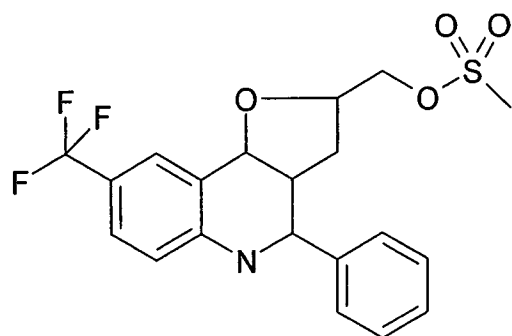
I28



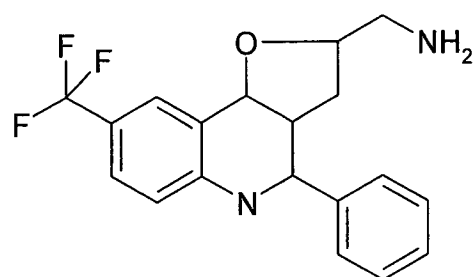
I29



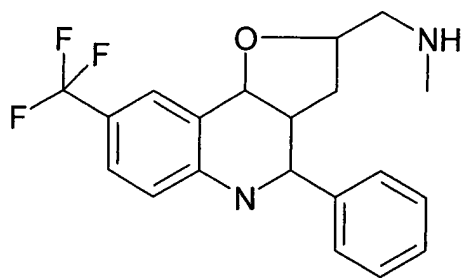
I30



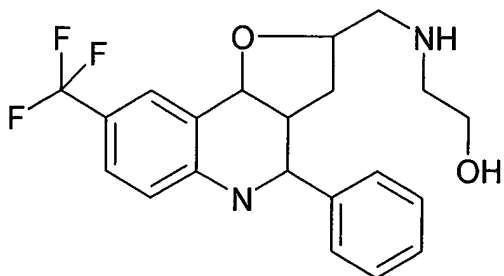
I31



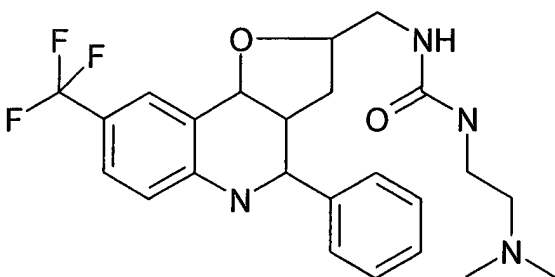
I32



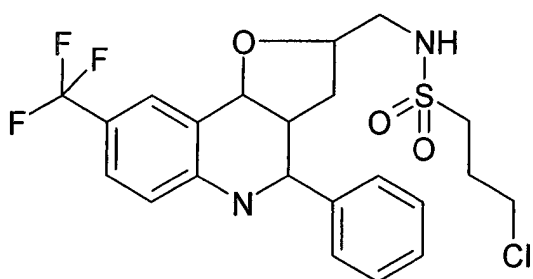
I33



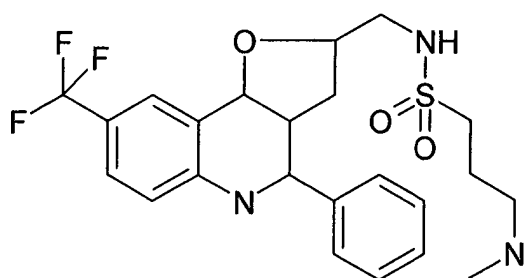
I34



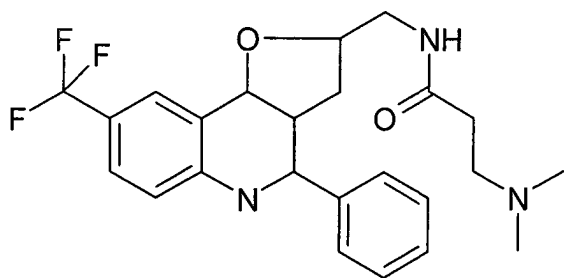
I35



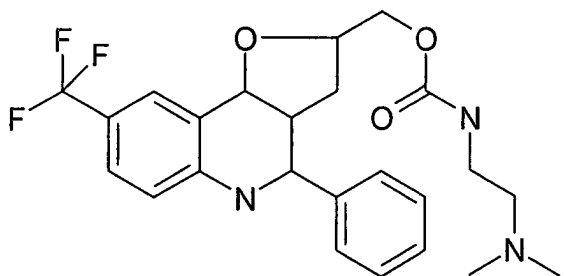
I36



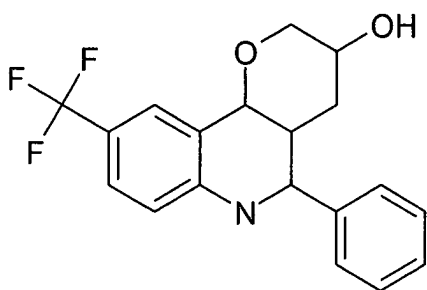
I37



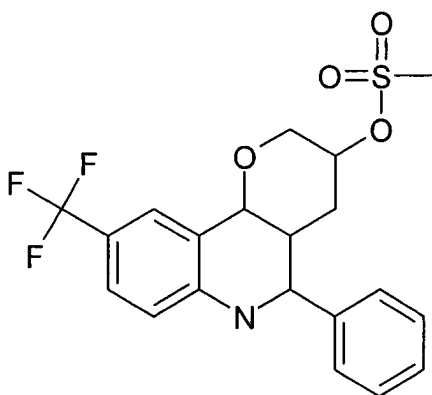
138



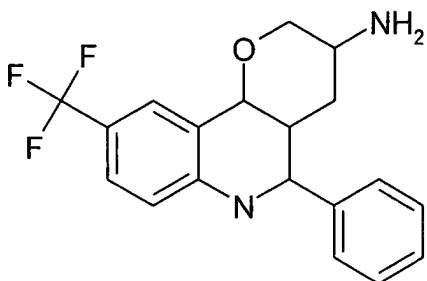
139



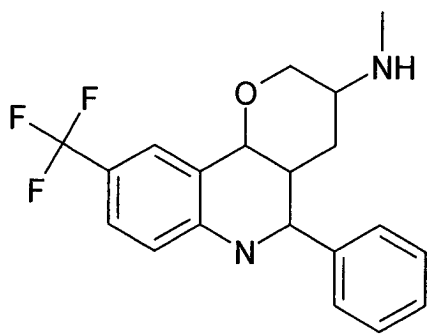
140



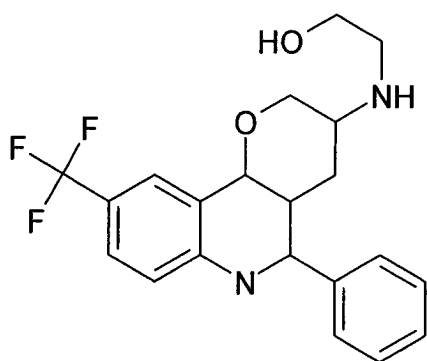
141



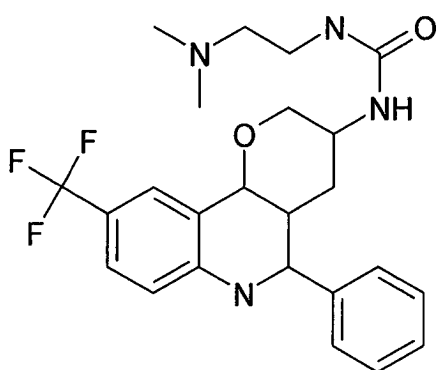
142



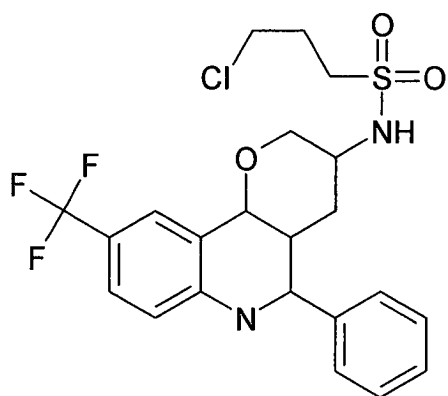
I43



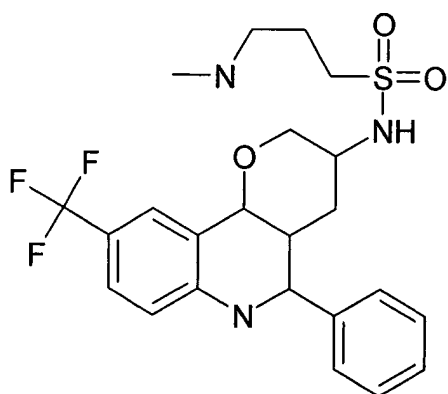
I44



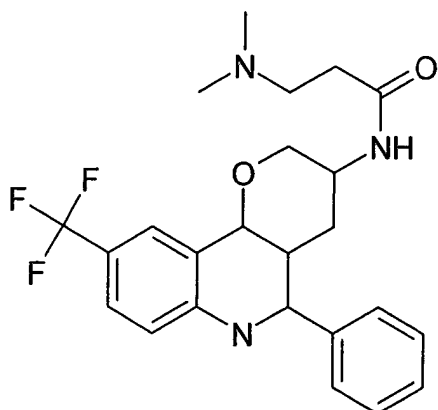
I45



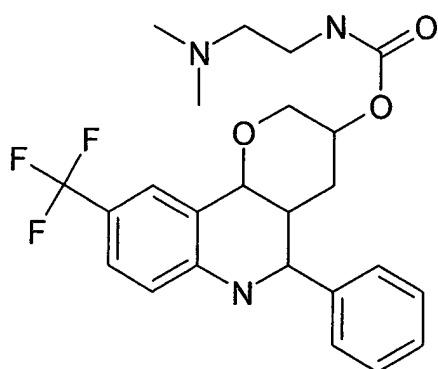
I46



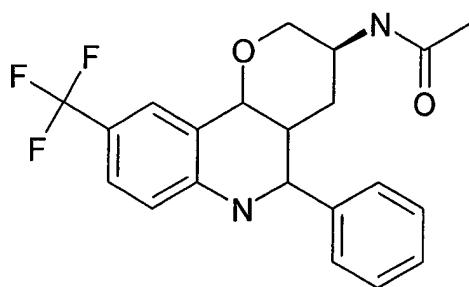
147



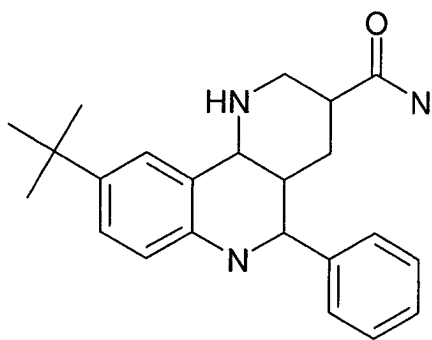
148



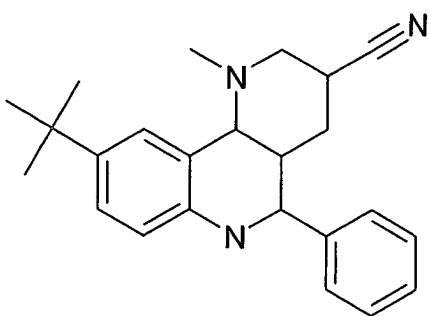
149



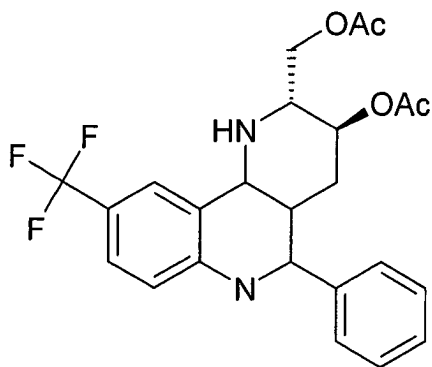
150



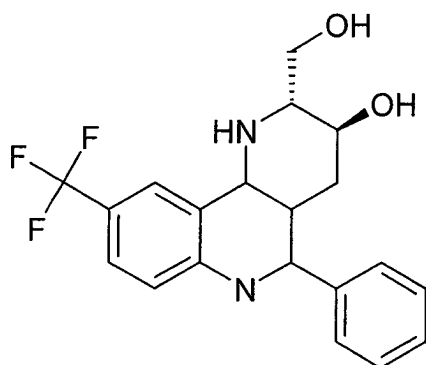
151



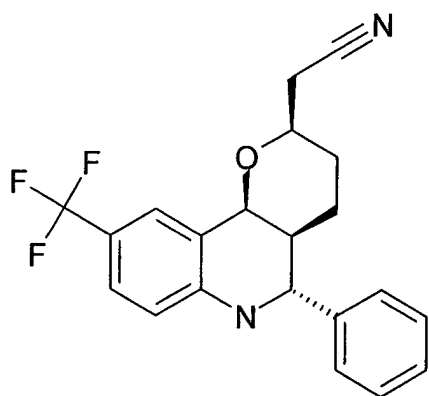
152



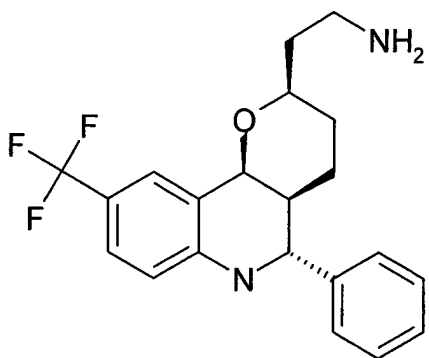
153



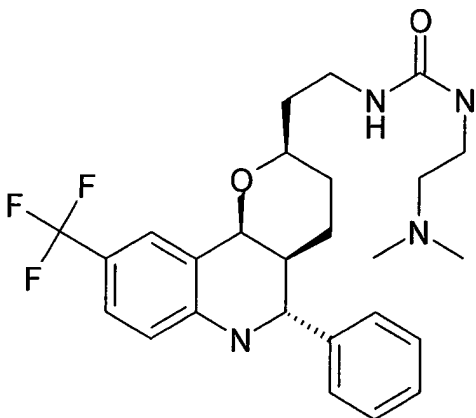
154



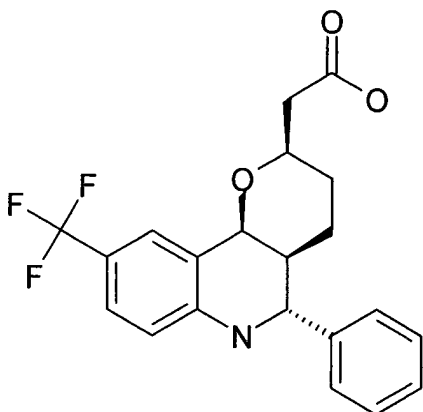
155



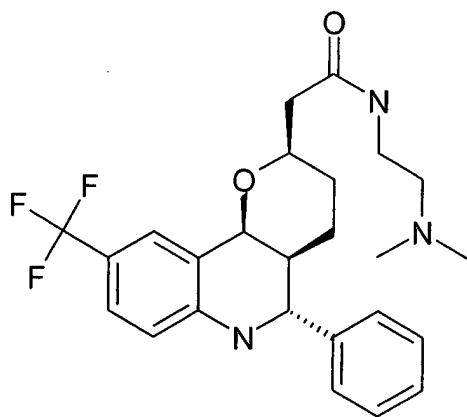
156



157

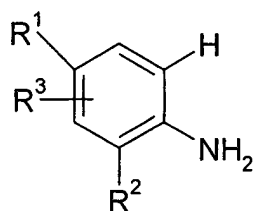


158



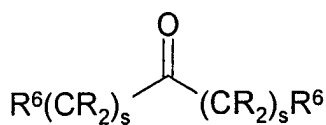
I59

14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-13 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



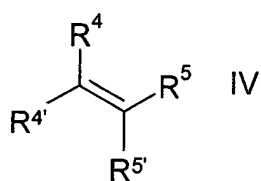
II

worin R^1 , R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III



III

worin R^6 und s die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen, und mit einer Verbindung der Formel IV, dessen Doppelbindungsisomer (E-Isomer) oder deren Mischungen



IV

worin R^4 , R^4' , R^5 und R^5' die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und gegebenenfalls einen Rest R^7 der H bedeutet in einen Rest R^7 der eine andere Bedeutung als H aufweist, umwandelt und/oder gegebenenfalls eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

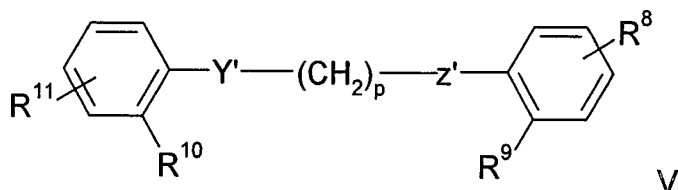
15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart einer Protonensäure oder Lewis-Säure stattfindet.

16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart von Trifluoressigsäure, Hexafluorisopropanol, Bismut (III) chlorid, Ytterbium(III)triflat, Scandium (III) triflat oder Cerammonium (IV)nitrat stattfindet.

17. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 bis 13 und/oder

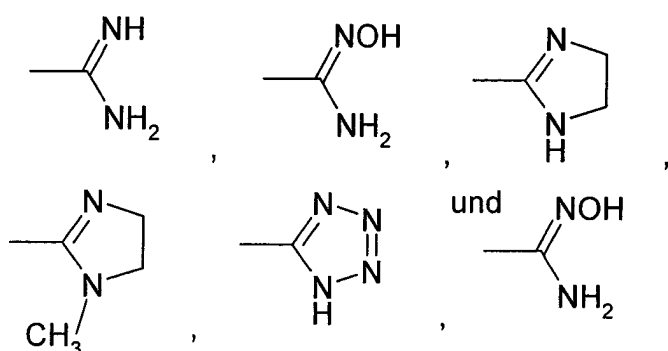
ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomere und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

18. Mischung enthalten eine oder mehrere Verbindungen der Formel I sowie Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formel V, deren Analoga und/oder seiner Metaboliten,



worin

Y' und Z' jeweils unabhängig voneinander O oder N bedeuten, R⁹ und R¹⁰ jeweils unabhängig voneinander H, OH, Halogen, OC1-10-Alkyl, OCF₃, NO₂ oder NH₂ bedeuten, n eine ganze Zahl zwischen 2 und 6, jeweils einschließlich, bedeutet und R⁸ und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander an der meta- oder para-Position stehen und aus der Gruppe:



ausgewählt sind.

19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei als Verbindung der Formel V Pentamidin oder seine Salze verwendet werden.

20. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 13 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen oder der Mischung nach Anspruch 18, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der mitotischen Motor-Proteins Eg5 beeinflusst werden können.

21. Verwendung von Verbindung nach Anspruch 1 bis 13 oder der Mischung nach Anspruch 18, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Krebskrankheiten.

22. Verwendung nach Anspruch 21, 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 Kehlkopf und/oder der Lunge einhergehen.

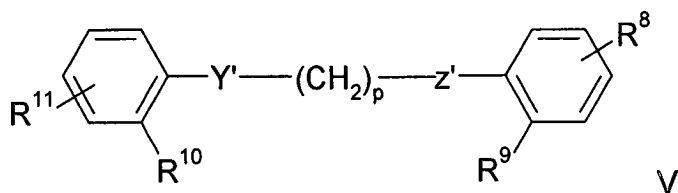
23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei der Tumor aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom und Kolokarzinom stammt.

24. Verwendung nach Anspruch 21, wobei die zu behandelnde Krebs-Krankheit ein Tumor des Blut- und Immunsystems ist.

25. Verwendung nach Anspruch 24, wobei der Tumor aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie stammt.

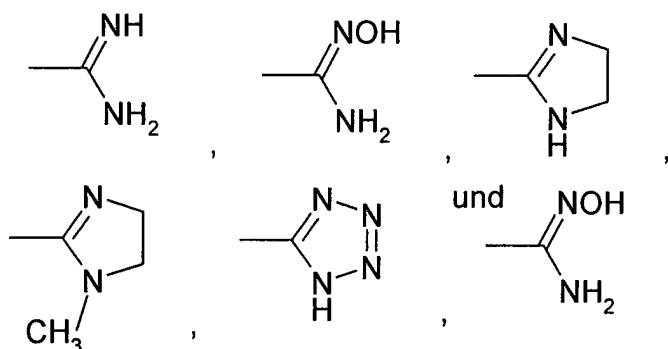
26. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 13 und/oder ihrer physiologisch

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 V, deren Analoga und/oder seiner Metaboliten,



worin

Y' und Z' jeweils unabhängig voneinander O oder N bedeuten, R⁹ und R¹⁰ jeweils unabhängig voneinander H, OH, Halogen, OC1-10-Alkyl, OCF₃, NO₂ oder NH₂ bedeuten, n eine ganze Zahl zwischen 2 und 6, jeweils einschließlich, bedeutet und R⁸ und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander an der meta- oder para-Position stehen und aus der Gruppe:



ausgewählt sind, wobei

die Verbindungen der Formel I und die Verbindungen der Formel V, ihre Analoga und/oder ihre Metaboliten gleichzeitig oder innerhalb von 14 Tagen voneinander in Mengen verabreicht werden, die ausreichen, um das Wachstum eines Tumors oder von anderen hyperproliferativen Zellen zu hemmen.

27. Verwendung nach Anspruch 26, wobei als Verbindung der Formel V Pentamidin oder seine Salze verwendet werden.

28. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 13 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.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen