

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Juli 2008 (10.07.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/080455 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 231/54 (2006.01) A61K 31/416 (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

40, 64291 Darmstadt (DE). ZENKE, Frank [DE/DE];
Schulzengasse 7, 64291 Darmstadt (DE).

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

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/010122

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. November 2007 (22.11.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 060 598.5
21. Dezember 2006 (21.12.2006) DE

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

(72) Erfinder; und

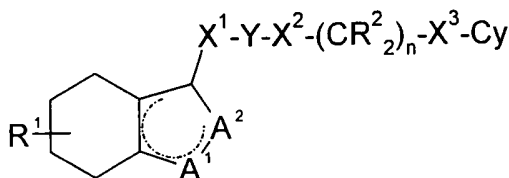
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHIEMANN, Kai
[DE/DE]; Am Roedergraben 8, 64342 Seeheim-Jugen-
heim (DE). FINSINGER, Dirk [DE/DE]; Hertlingstr.

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

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(54) Title: TETRAHYDROBENZISOXAZOLE - AND TETRAHYDROINDAZOLE DERIVATIVES AS MODULATORS OF
THE MITOTIC MOTOR PROTEIN

(54) Bezeichnung: TETRAHYDROBENZISOXAZOLE- UND TETRAHYDROINDAZOLE-DERIVATE ALS MODULATO-
REN DER MITOTISCHE MOTOR-PROTEIN



(57) Abstract: Compounds of Formula (I), in which
 A^1 , A^2 , R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , Y, R^2 , Cy, and n have the mean-
ings set forth in claim 1, can be used, among other
things, for the treatment of tumors.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel
(I) worin A^1 , A^2 , R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , Y, R^2 , Cy und n in
Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, kön-

nen u.a. zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

WO 2008/080455 A1

TETRAHYDROBENZOISOXAZOLE- UND TETRAHYDROINDAZOLE-DERIVATE ALS MODULATOREN DER
MITOTISCHE MOTOR-PROTEIN

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

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

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

15 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
20 Behandlung von Krankheiten und Leiden wie Angiogenese, Krebs, Tumorentstehung, -wachstum und -verbreitung, Arteriosklerose, Augen-erkrankungen, choroidale Neovaskularisierung und diabetische Retinopathie, Entzündungserkrankungen, Arthritis, Neurodegeneration, Restenose, Wundheilung oder Transplantatabstossung. Insbesondere eignen sich die
25 erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie oder Prophylaxe von Krebserkrankungen.

30 Während der Mitose regulieren verschiedenen Kinesine die Ausbildung und Dynamik des Spindelapparates, der für eine korrekte und koordinierte Ausrichtung und Separation der Chromosomen verantwortlich ist. Es wurde beobachtet, dass eine spezifische Inhibierung eines mitotischen Motor-Proteins - Eg5 - zu einem Kollaps der Spindelfasern führt. Daraus resultiert,

dass die Chromosomen nicht mehr korrekt auf die Tochterzellen aufgeteilt werden können. Dies führt zu mitotischem Arrest und kann damit das Absterben der Zelle verursachen. Eine Hochregulierung des Motorproteins Eg5 wurde z.B. in Gewebe von Brust- Lungen- und Colon- Tumoren beschrieben. Da Eg5 eine für die Mitose spezifische Funktion einnimmt, sind
5 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
10 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.

15 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
20 Lungenkarzinom. Zu weiteren Beispielen zählen Prostata-, Bauchspeicheldrüsen- und Brustkarzinom.

Es wurde überraschend gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine spezifische Inhibierung der mitotischen Motor-Proteine, insbesondere Eg5 bewirken. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen
25 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
30 Bereich, bevorzugt im mikromolaren Bereich und bevorzugter im nanomolaren Bereich dokumentiert wird.

Wie hierin besprochen, sind Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindung für verschiedene Erkrankungen relevant. Dementsprechend sind die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch eine Inhibierung eines oder
5 mehreren mitotischer Motor-Proteine, insbesondere Eg5, beeinflusst werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines
10 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.

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

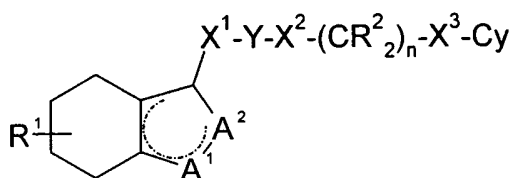
Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer
20 Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell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

25 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
30 Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um den Wirkstoffen zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können

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

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

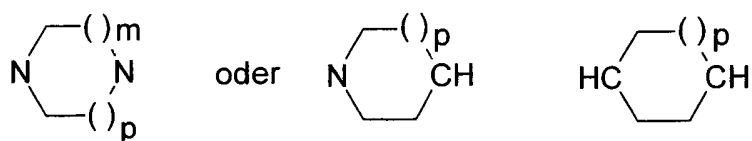
Verbindungen der Formel I

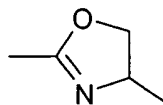


worin

A^1, A^2 unabhängig voneinander N, O oder S,

X^1, X^2, X^3 unabhängig voneinander einer Einfachbindung, NR^3-NR^3 , NR^3 , O, S, oder eine der folgenden Gruppen:





- Y C=O, SO, SO₂, (CR¹₂)_n,
- 5 Cy H, ein carbocyclischer oder heterocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Rest, der unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch Alkyl, Hal, CN, OH; OR, OCF₃, CF₃, COOR oder durch eine Gruppe (CR¹₂)_n-Y-X¹-(CR¹₂)_n-Q substituiert sein kann,
- 10 Q H, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl
- R, R¹, H, Alkyl, Hal, Alkoxy, OH, Alkenyl, Alkoxyalkyl, Hydroxyalkyl,
R², R³ (CH₂)_n-Q, (CH₂)_n-Cy oder (CH₂)_nNR₂,
- 15 Hal F, Br oder Cl
- n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, oder 8,
- 20 m 1 oder 2
und
p 0, 1 oder 2
- bedeuten,
- 25 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Tautomere, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 30 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.

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

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

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

15 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
20 beschrieben, sind aber nicht im Zusammenhang mit Krebsbehandlungen genannt und/oder enthalten nicht die erfindungswesentlichen Merkmale.

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

Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die in einem Menschen oder einem anderen Säuger mindestens
30 eine der folgenden Wirkungen hervorruft (im Vergleich zu einem Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat):

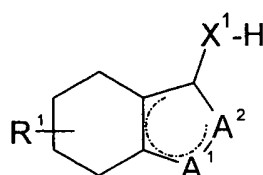
Verbesserung der Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

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

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.

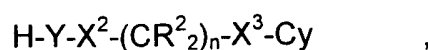
Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

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



worin A¹, A², R¹, und X¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III



worin

Y, X², R², X³ und Cy die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

- 5 bevorzugt in Gegenwart eines aktivierenden Reagenz', wie z. B. N-(3-Dialkylaminoalkyl)-N'-alkylcarbodimid, insbesondere N-(3Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodimid umgesetzt.

- 10 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.

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

- 20 Vor- und nachstehend haben die Reste Hal, R, R¹, R², R³, X¹, X², X³, Y, Q, Cy, m, n und p 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.

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

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

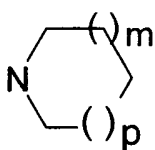
- 5 Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, insbesondere aber Cyclopentyl.

- R, R¹, R², bedeutet vorzugsweise H, Alkyl, CF₃, OCF₃, SCN, CN, OH, O Alkyl –OCOAlkyl, OCOH, 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, Isopropyl, Ethyl oder CF₃.
- 10

- 15 A¹, A² bedeuten unabhängig voneinander bevorzugt O oder N. Besonders bevorzugt sind A¹ und A² nicht identisch.

- R³ bedeuten vorzugsweise H, Alkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, (CH₂)_n Q oder (CH₂)_nN(R¹)₂.
- 20

- X¹, X² bedeuten vorzugsweise NR³, O oder die der folgenden Gruppe

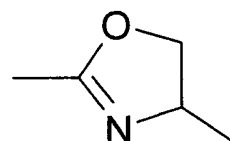


25

- X bedeutet vorzugsweise eine Einfachbindung oder (CH₂)_n

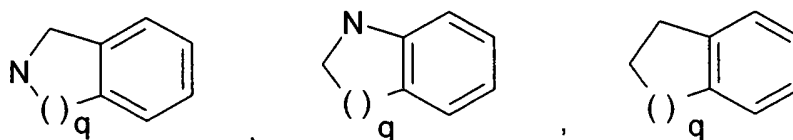
30

- Y bedeutet vorzugsweise C=O oder



Cy bedeutet vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes Cyclopentyl, Aryl oder Heteroaryl. Insbesondere bedeutet Cy eine der folgenden Gruppen

5



10

worin q 1 oder 2 bedeutet

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe $Y-X^2-(CR^2_2)_n-X$ eine Einfachbindung darstellt.

15

Q bedeutet vorzugsweise Aryl oder Heteroaryl

u bedeutet vorzugsweise 0, 1 oder 2.

m bedeutet vorzugsweise 1.

p bedeutet vorzugsweise 1.

20

Aryl bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, NH_2 , NO_2 , CN, COOH, COOA, $CONH_2$, NHCOA, $NHCONH_2$, $NHSO_2A$, CHO, COA, SO_2NH_2 , SO_2A , $-CH_2-COOH$ oder $-OCH_2-COOH$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

25

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)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-

30

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.

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.

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.

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

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br besonders bevorzugt F oder Cl.

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

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

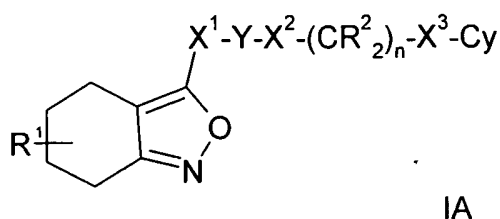
Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die der Teilformeln IA bis IC:

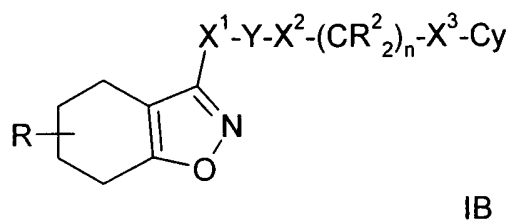
25

30

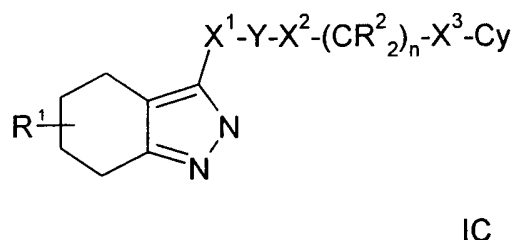
13



5



10



15

worin

R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , Y, R^2 und Cy die oben angegebenen Bedeutungen

20

aufweisen

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,

25

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.

30

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.

- Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt in Gegenwart eines Aktivierungsreagenz' wie N-(3-Alkylaminoalkyl)-N'-alkylcarbodiimid, insbesondere N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid. 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 0°C und 70°C.
- 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 oder Gemische der genannten Lösungsmittel.
- Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und /oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach üblichen Methoden in Freiheit gesetzt werden. Dies kann z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° erfolgen.
- Die Reduktion eines Esters zum Aldehyd oder zum Alkohol, oder die Reduktion eines Nitrils zum Aldehyd oder Amin erfolgt nach Methoden wie sie dem Fachmann bekannt sind und in Standardwerken der organischen Chemie beschrieben sind.
- Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt.

Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter

5 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

10 bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen

15 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

20 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,

25 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,

30 Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat,

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

- Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen
- 5 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.
- 10 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,
- 15 Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin,
- 20 Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

- Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige
- 25 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.
- 30 Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

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

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

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

Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich

in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

5

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.

10

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.

15

20

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.

25

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargebracht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g,

30

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

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

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

So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B.

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

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

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

Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, 5 vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialen benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen 10 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 erfindungs- gemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten 15 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 20 Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene 25 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 nicht- 30 toxischen 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.

- 5 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.
- 10 Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomen-zuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.
- 15 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.
- 20 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, Polydihydroxypyran, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.
- 25
- 30

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

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

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

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

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

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

30

An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit

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

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

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

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

30

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.

- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 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.

- 25 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.

- 30 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
- 5 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer

10 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.

15 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.

20

25

30

Tabelle 1.		
Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid Busulfan Ifosfamid Melphalan Hexamethylmelamin Thiotepa Chlorambucil Dacarbazin Carmustin	Lomustin Procarbazin Altretamin Estramustinphosphat Methlorethamin Streptozocin Temozolomid Semustin
Platinmittel	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ormiplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)

		SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
5	Antimetabolite	Azacitidin Gemcitabin Capecitabin 5-Fluoruracil Floxuridin 2-Chlordesoxyadenosin 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluordesoxycytidin Methotrexat Idatrexate
10		Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabin Pentostatin Raltitrexed Hydroxyharnstoff Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethinylcytidin (Taiho)
15	Topoisomerase-Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharma) Rebeccamycin-Analagon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)
20		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)
25	Antitumor-Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxorubi cin
30		Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoxantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)

	Mitoxantron (Novantron)	
5	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) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
20	Aromatase-Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrozol Formestan Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
	Thymidylatsynthase-Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG) Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
25	DNA-Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis) Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
30	Farnesyltransferase-Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafernib (Schering- Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR

		Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	BioPharma)
5	Pumpen- Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrat (Vertex)
	Histonacetyltransf erase- Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
10	Metalloproteinase- Inhibitoren Ribonucleosidred uktase- Inhibitoren	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
15	TNF-alpha- Agonisten/Antago nisten	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
	Endothelin-A- Rezeptor- Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
20	Retinsäurerezepto r-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
25	Immunmodulatore n	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
30	Hormonelle und antihormonelle	Östrogene konjugierte Östrogene	Prednison Methylprednisolon

5	Mittel	Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteroncaproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
10			
15	Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-TeXaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
20			
25	Tyrosinkinase-Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjinib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
30	Verschiedene Mittel	SR-27897 (CCK-A-Inhibitor, Sanofi-Synthelabo) Tocladesin (cyclisches-AMP-Agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibitor,	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease-Stimulans, Alfacell) Galarubicin (RNA-Synthese-Inhibitor, Dong-A)

	Ivy Medical)	Tirapazamin
	P54 (COX-2-Inhibitor,	(Reduktionsmittel, SRI
	Phytopharm)	International)
	CapCell™ (CYP450-	N-Acetylcystein
	Stimulans, Bavarian	(Reduktionsmittel,
5	Nordic)	Zambon)
	GCS-100 (gal3-	R-Flurbiprofen (NF-
	Antagonist,	kappaB-Inhibitor, Encore)
	GlycoGenesys)	3CPA (NF-kappaB-
	G17DT-Immunogen	Inhibitor, Active Biotech)
	(Gastrin-Inhibitor, Aphton)	Seocalcitrol (Vitamin-D-
	Efaproxiral (Oxygenator,	Rezeptor-Agonist, Leo)
	Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (DNA-
10	PI-88 (Heparanase-	Antagonist,
	Inhibitor, Progen)	TransMolecular)
	Tesmilifen (Histamin-	Eflornithin (ODC-Inhibitor,
	Antagonist, YM	ILEX Oncology)
	BioSciences)	Minodronsäure
	Histamin (Histamin-H2-	(Osteoclasten-Inhibitor,
	Rezeptor- Agonist, Maxim)	Yamanouchi)
	Tiazofurin (IMPDH-	Indisulam (p53-Stimulans,
15	Inhibitor, Ribapharm)	Eisai)
	Cilengitid (Integrin-	Aplidin (PPT-Inhibitor,
	Antagonist, Merck KGaA)	PharmaMar)
	SR-31747 (IL-1-	Rituximab (CD20-
	Antagonist, Sanofi-	Antikörper, Genentech)
	Synthelabo)	Gemtuzumab (CD33-
	CCI-779 (mTOR-Kinase-	Antikörper, Wyeth Ayerst)
20	Inhibitor, Wyeth)	PG2 (Hämatopoese-
	Exisulind (PDE-V-Inhibitor,	Verstärker,
	Cell Pathways)	Pharmagenesis)
	CP-461 (PDE-V-Inhibitor,	Immunol™ (Triclosan-
	Cell Pathways)	Oralspülung, Endo)
	AG-2037 (GART-Inhibitor,	Triacetyluridin (Uridin-
	Pfizer)	Prodrug, Wellstat)
	WX-UK1	SN-4071 (Sarkom-Mittel,
25	(Plasminogenaktivator-	Signature BioScience)
	Inhibitor, Willex)	TransMID-107™
	PBI-1402 (PMN-Stimulans,	(Immunotoxin, KS
	ProMetic LifeSciences)	Biomedix)
	Bortezomib (Proteasom-	PCK-3145 (Apoptose-
	Inhibitor, Millennium)	Förderer, Procyon)
	SRL-172 (T-Zell-	Doranidazol (Apoptose-
	Stimulans, SR Pharma)	Förderer, Pola)
30	TLK-286 (Glutathion-S-	CHS-828 (cytotoxisches
	Transferase-Inhibitor,	Mittel, Leo)
	Telik)	trans-Retinsäure
	PT-100 (Wachstumsfaktor-	(Differentiator, NIH)

5		Agonist, Point Therapeutics) Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis) Bryostat-1 (PKC- Stimulans, GPC Biotech) CDA-II (Apoptose- Förderer, Everlife) SDX-101 (Apoptose- Förderer, Salmedix) Ceflatonin (Apoptose- Förderer, ChemGenex)	MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA) Apomin (Apoptose- Förderer, ILEX Oncology) Urocidin (Apoptose- Förderer, Bioniche) Ro-31-7453 (Apoptose- Förderer, La Roche) Brostallicin (Apoptose- Förderer, Pharmacia)
---	--	--	---

10

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I mit bekannten Antikrebsmitteln kombiniert.

Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden:

15

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

20

25

„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-piperidinyloxy)phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl]phenyl-2,2-dimethylpropanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon und SH646, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

30

„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.

5 „Retinoidrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu solchen Retinoidrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure, 9-cis-Retinsäure, α -Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

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

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

Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesin-sulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincalcoloblastin, Docetaxol,

- Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin, RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX258 und BMS188797.
- Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin, Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-chartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]-pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid, Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylendioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isochinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]acridin-6-on, N-[1-[2(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethyl-amino)-ethyl)acridin-4-carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on und Dimesna.
- Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001, sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabincfosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-

[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-heptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinascidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Flurouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-yllessigsäureester, Swainsonin, Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehyd-thiosemicarbazon. Die „antiproliferativen Mittel“ beinhalten auch andere monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren als bereits unter den „Angiogenese-Hemmern“ angeführt wurden, wie Trastuzumab, sowie Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virusvermittelten Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr. 6,069,134).

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

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

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

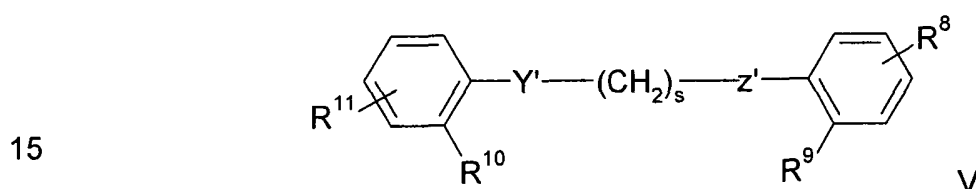
Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung eines Tumors des Blut- und Immunsystems, vorzugsweise zur Behandlung eines Tumors ausgewählt aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der

chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie
und/oder chronischen lymphatischen Leukämie.

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

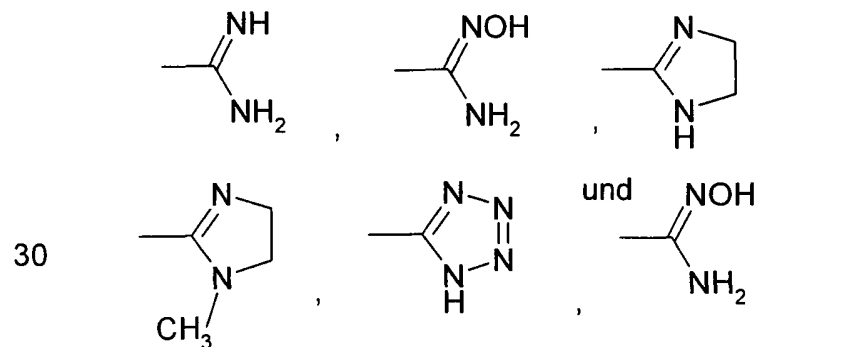
a) einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I:

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



20 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, S 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:

25



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.

5

Die Kombination der Verbindungen der Formel I mit den Verbindungen der Formels V und anderer Pentamedin-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.

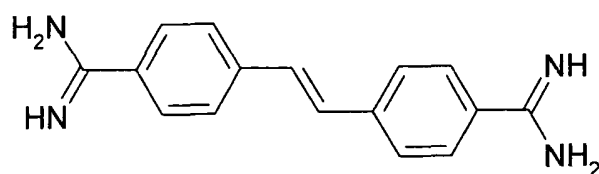
10

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.

20

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

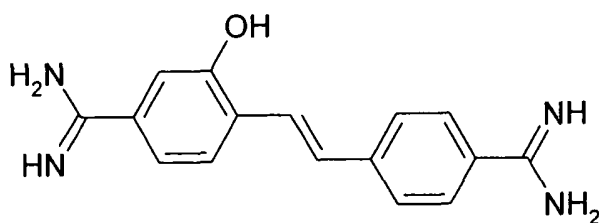
25



30

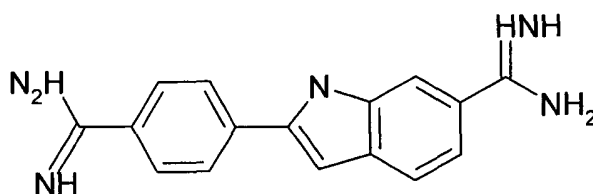
(G-1)

38



5

(G-2) und



10

(G-3)

15 Jede Amidineinheit kann unabhängig voneinander durch eine der Einheiten ersetzt werden, die vorstehend für R^8 und R^{11} 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

20 Methansulfonatsalze.

Noch andere Analoga sind diejenigen, die unter eine Formel fallen, die in einem der U.S.-Patente Nr. 5,428,051, 5,521,189, 5,602,172, 5,643,935, 5,723,495, 5,843,980, 6,172,104 und 6,326,395 oder der U.S.-

25 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'-

30

- 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-imidazoliny)l)dibenzothiophen, 2,8-Bis-(2-imidazoliny)l)-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-imidazoliny)l)-dibenzofuran, 2,8-Di-(N-isopropylamidino)dibenzofuran, 2,8-Di-(N-hydroxylamidino)dibenzofuran, 3,7-Di-(2-imidazoliny)l)-dibenzofuran, 3,7-Di-(isopropylamidino)dibenzofuran, 3,7-Di-(A-hydroxylamidino)dibenzofuran, 2,8-Dicyanodibenzofuran, 4,4'-Dibrom-2,2'-dinitrobiphenyl, 2-Methoxy-2'-nitro-4,4'-dibrombiphenyl, 2-Methoxy-2'-amino-4,4'-dibrombiphenyl, 3,7-Dibromdibenzofuran, 3,7-Dicyanodibenzofuran, 2,5-Bis-(5-amidino-2-benzimidazolyl)pyrrol, 2,5-Bis-[5-(2-imidazoliny)l)-2-benzimidazolyl]pyrrol, 2,6-Bis-[5-(2-imidazoliny)l)-2-benzimidazolyl]pyridin, 1-Methyl-2,5-bis-(5-amidino-2-benzimidazolyl)pyrrol, 1-Methyl-2,5-bis-[5-(2-imidazoliny)l)-2-benzimidazolyl]pyrrol, 1-Methyl-2,5-bis-[5-(1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinyl)-2-benzimidazolyl]pyrrol, 2,6-Bis-(5-amidino-2-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-imidazoliny)l)-2-benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis-(5-N-isopropylamidino-2-benzimidazolyl)furan, 2,5-Bis-(4-guanylphenyl)furan, 2,5-Bis(4-guanylphenyl)-3,4-dimethylfuran, 2,5-Di-p-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(2-imidazoliny)l)phenyl]furan, 2,5-[Bis-{4-(2-tetrahydropyrimidinyl)}phenyl]-p-(tolyl oxy)furan, 2,5-[Bis-{4-(2-imidazoliny)l)}phenyl]-3-p-(tolyl oxy)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-isopropyl-
amidino)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-[3-(dimethylaminopropyl)amidino]phenyl]-
furan, 2,5-Bis-[4-[N-(3-aminopropyl)amidino]phenyl]furan, 2,5-Bis-[2-
(imidazoliny]phenyl]-3,4-bis-(methoxymethyl)furan, 2,5-Bis-[4-N-(dimethyl-
aminoethyl)guanyl]-phenylfuran, 2,5-Bis-[4-[(N-2-hydroxyethyl)guanyl]-
phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-N-(cyclopropylguanyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N,N-
diethylaminopropyl)-guanyl]phenylfuran, 2,5-Bis-[4-[2-(N-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-
 5 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)-
 10 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]-
 15 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-benzyloxycarbonyl)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.

Pentamidin-Metabolite eignen sich ebenfalls in der erfindungsgemäßen anti-proliferativen 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 antiproliferative Wirkung auf, wenn sie mit einem Benzimidazol oder einem Analogon davon kombiniert werden.

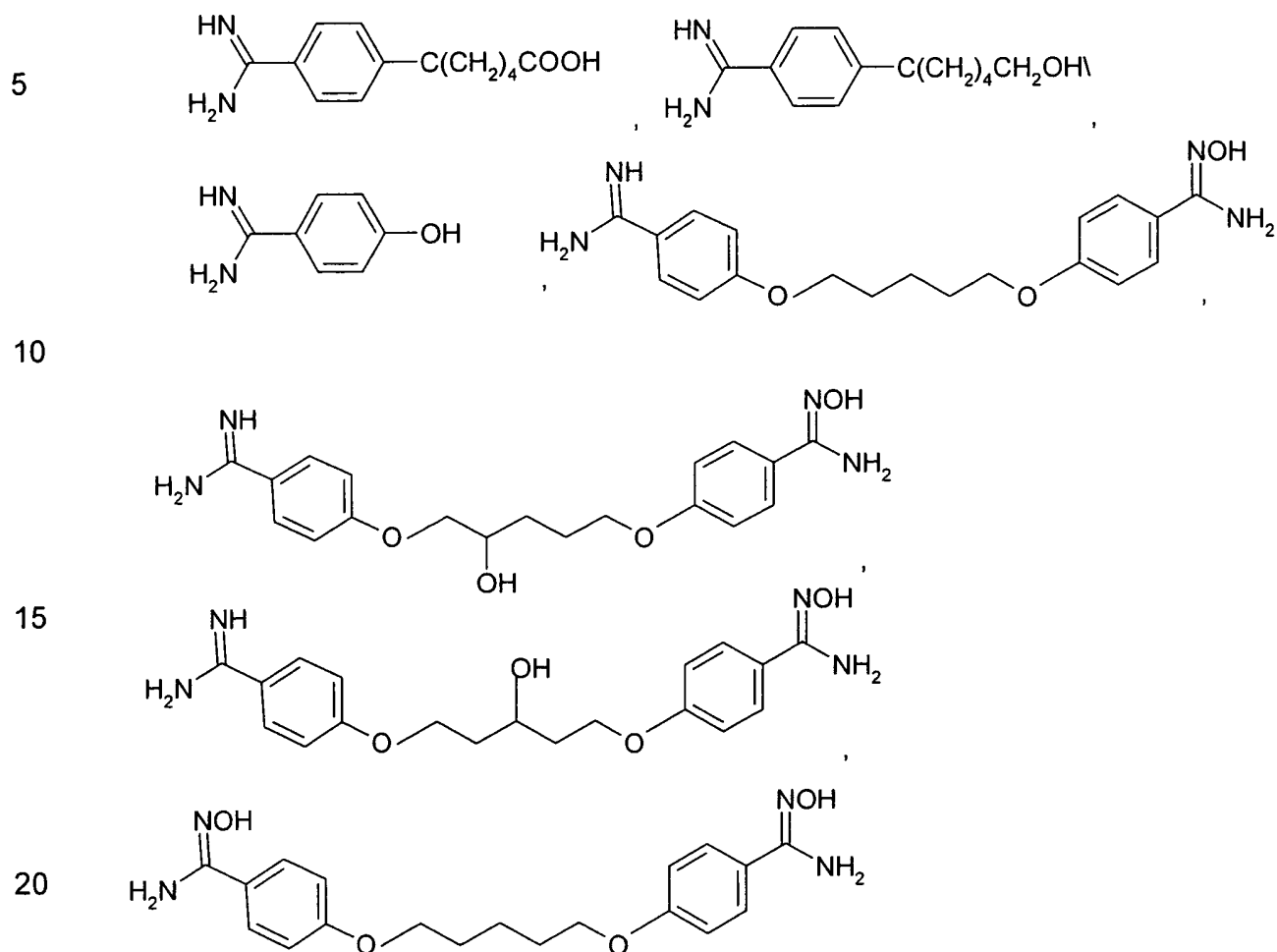
15

20

25

30

Sieben Pentamidin-Analoga sind nachstehend gezeigt.



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.

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.

- 5 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
10 beiden Verbindungen zuführt.

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

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

- Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet „übliche Aufarbeitung“: Man gibt, falls
25 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:
30 Ethylacetat/Methanol 9:1.

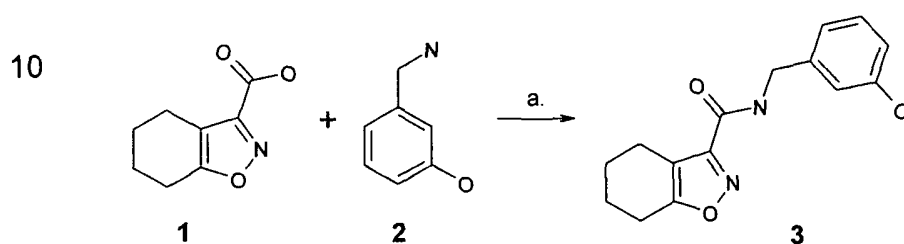
Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+

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

ESI (Electrospray Ionization) (M+H)⁺APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization – mass spectrometry)
(M+H)⁺

5 Beispiel 1

Synthese von 4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[d]isoxazol-3-carbonsäure-3-hydroxy-benzylamid



15 Die kommerziell verfügbare Säure 1 (100 mg, 0.60 mmol), das Amin 2 (73.6 mg, 0.60 mmol) und *N*-Methylmorpholin (0.07 mL, 0.60 mmol) wurden in DMF (5 mL) gelöst und sukzessive *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (115 mg, 0.06 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (80.0 mg, 0.06 mmol) zugefügt. Es wurde bei RT 15 h

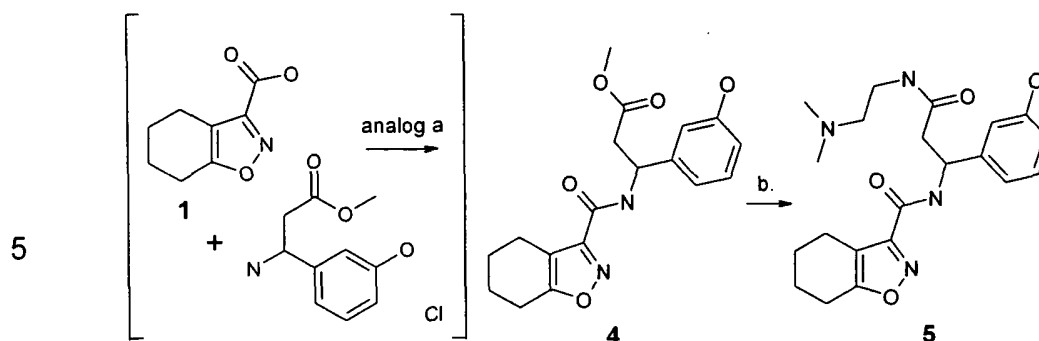
20 gerührt und mit Wasser gefällt. Der Rückstand wurde abfiltriert und säulenchromatographisch (Ethylacetat/Cyclohexan) aufgereinigt. Man erhielt das Anid 3 als farblosen Feststoff.

25 Beispiel 2

Synthese von 4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[d]isoxazol-3-carbonsäure-[2-(2-dimethylamino-ethylcarbonyl)-1-(3-hydroxy-phenyl)-ethyl]-amid

30

46



b. Verbindung 4 wurde analog zur Vorschrift a. aus der Säure 1 und 3-Amino-3-(3-hydroxyphenyl)-propionsäuremethylester erhalten.

10

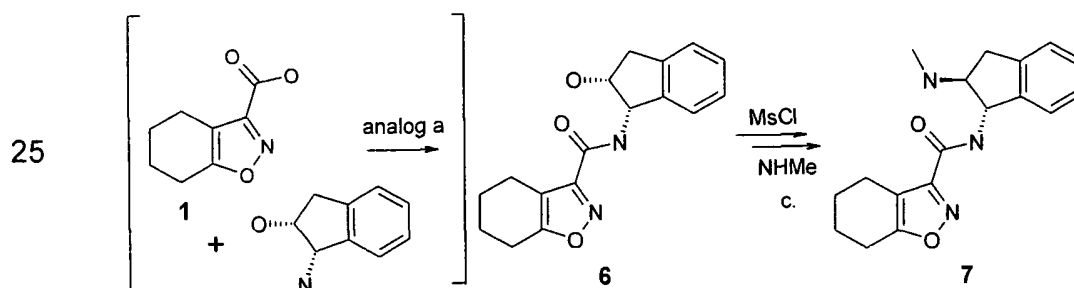
Verbindung 4 (40 mg, 0.12 mmol) und *N,N*-Dimethylethylendiamin (0.5 mL) wurden in einem Druckkolben bei 100°C 12 h gerührt. Die abgekühlte Lösung wurde mit Ethylacetat versetzt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und zum Rückstand eingedampft. Dieser wurde aus EtOH/Wasser umkristallisiert. Man erhielt einen farblosen Feststoff, welcher als Verbindung 5 identifiziert wurde.

15

Beispiel 3

20

Synthese von 4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[d]isoxazol-3-carbonsäure-((1*S*,2*S*)-2-methylamino-indan-1-yl)-amid



30

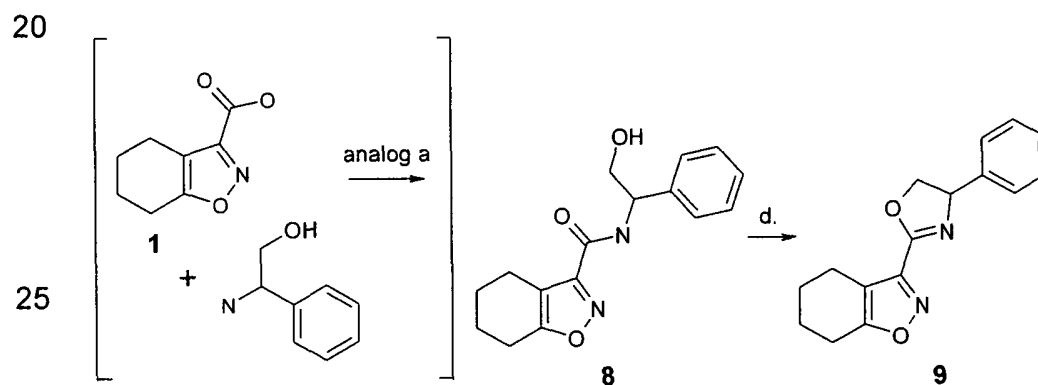
c. Verbindung 6 wurde analog zur Vorschrift a. aus der Säure 1 und cis-1-Amino-2-indanol erhalten.

Verbindung **6** (158 mg, 0.53 mmol) wurde in Dichlormethan (5 mL) vorgelegt, Triethylamin (0.06 mL, 0.80 mmol) zugegeben und Methansulfonylchlorid (0.15 mL, 10.06 mmol, gelöst in 1 mL DCM) bei 0°C zugetropft. Anschließend wurde 12 h bei RT gerührt. Es wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die org. Phase wurde getrocknet, filtriert und zum Rückstand eingedampft. Dieser (ca. 140 mg Rohsubstanz) wurde ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

Die Hälfte der Rohsubstanz (70 mg) wurde in Methylamin (33%ige Lösung in EtOH, 1 mL) aufgenommen und im Druckkolben bei 100°C 8 h gerührt. Die Lösung wurde zur Trockne eingedampft und direkt säulenchromatographisch aufgereinigt (Ethylacetat/Cyclohexan). Man erhielt 42 mg einen farblosen Feststoff (**7**).

Beispiel 4

Synthese von 3-(4-Phenyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazol



d. Verbindung **8** wurde analog zur Vorschrift a. aus der Säure **1** und 2-Phenylglycinol erhalten.

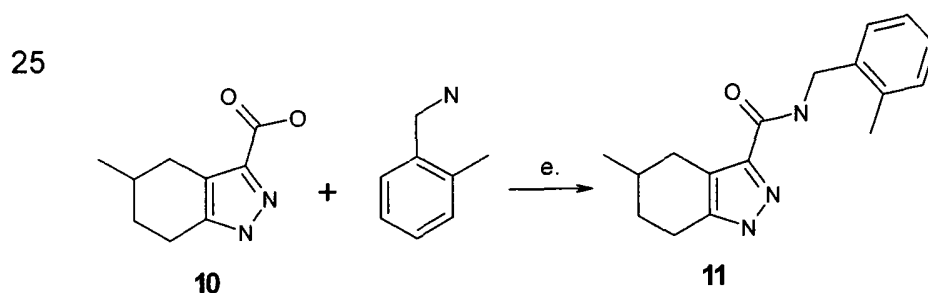
Verbindung **8** (106 mg, 0.37 mmol) wurde in Dichlormethan (5 mL) gelöst, Thionylchlorid (0.06 mL, 0.89 mmol) zugegeben und 2 h bei 70°C im Druckkolben gerührt. Man ließ den Ansatz abkühlen und versetzte das Gemisch mit ges. NaHCO₃-Lösung. Die org. Phase wurde abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Dieser Rückstand wurde in MeOH (5 mL) gelöst, das NaOH (ca. 15 mg, 0.37 mmol) zugegeben und nochmals 2h bei 70°C im Druckkolben rühren gelassen. Man ließ den Ansatz abkühlen und dampfte zur Trockene ein. Der Rückstand wurde in DCM (5 mL) aufgenommen und 2 mal mit ges. NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Anschließend wurde aus Ethylacetat/Cyclohexan kristallisiert. Man erhielt die Verbindung **9** als farblosen Feststoff.

15 Beispiel 5

Analog a. können auch Hydrazine mit der Säure **1** in die entsprechenden Carbonsäurehydrazide überführt werden.

20 Beispiel 6

Synthese von 4,5,6,7-Tetrahydro-1H-indazole-3-carbonsäure-2-methyl-benzylamid



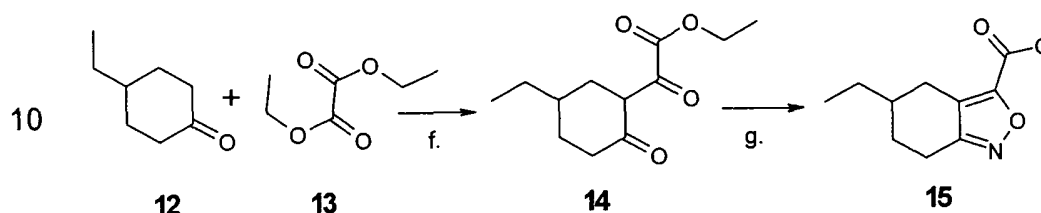
e. Analog zu a. wurde die Kaufware **10** (50 mg, 0.28 mmol) mit 2-Methylbenzylamin (34 L, 0.28 mmol) unter Verwendung von *N*-Methylmorpholin

(1 eq), *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (1 eq) und 1-Hydroxybenzotriazol (1 eq) umgesetzt. Das Produkt kristallisierte nach Zugabe von Wasser sauber aus der Reaktionslösung aus. Man erhielt das Amid **11** als farblosen Feststoff.

5

Beispiel 7

Synthese 5-Ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]isoxazole-3-carbonsäure



f. Natriumethylat (14 mL einer 20%igen Lösung in EtOH) wurde unter Eiskühlung vorgelegt und eine Lösung aus dem 4-Ethylcyclohexanon (5.00 mL, 36.3 mmol) und Diethyloxalat (4.91 mL, 36.3 mmol) langsam unter Rühren bei Eiskühlung zugetropft. Während des Zutropfens wurde die Temperatur unter 5°C gehalten. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch langsam auf RT kommen gelassen und 15 h weiter gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zu einer Mischung aus Eis und 10ml konz. H₂SO₄ geschüttet und zweimal mit DCM extrahiert. Die org. Phase wurde noch einmal mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Die Rohsubstanz wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt (siehe g.).

g. Die Rohsubstanz 14 (6.8 g, 30.1 mmol) wurde in Essigsäure (10 mL) gelöst, unter Eiskühlung wurde Hydroxylammoniumchlorid (2.09 g, 30.1 mmol), gelöst in 5 ml Wasser, langsam zugetropft. Anschließend wurde über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf Eis/Wasser gegossen und mit ges. NaHCO₃-Lsg. neutralisiert. Dann wurde 2mal mit Dichlormethan und 1mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand bestand aus einer geringen

Menge aus der gewünschten Säure und dem entsprechenden Ethylester; er wurde verworfen.

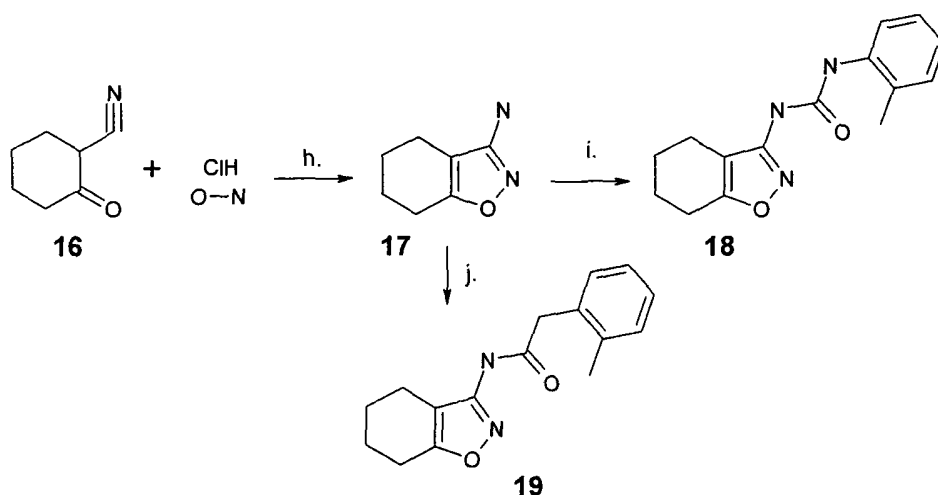
Die wässrige Phase wurde wieder mit 2 N HCl angesäuert, mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhielt die Verbindung 15 als gelblichen Feststoff.

Beispiel 8

Analog f. und g. wurde Cyclohexanon in 4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]isoxazole-3-carbonsäure überführt. Beide Säuren wurden analog a., b., c. und d. weiter umgesetzt.

Beispiel 9

Synthese von 1-(4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-3-o-tolyl-harnstoff und N-(4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-2-o-tolyl-acetamid



h. 2-Oxocyclohexancarbonitril 16 (1.00 g, 8.12 mmol) und Hydroxylammoniumchlorid (0.56 g, 8.12 mmol) wurde in Essigsäure (1 mL)

aufgenommen und 15 h bei 60°C im Druckkolben gerührt. Die Mischung wurde zur Trockne eingedampft und direkt säulenchromatographisch aufgereinigt (Ethylacetat/Cyclohexan). Die Verbindung **17** konnte als farbloser Feststoff isoliert werden.

5

i. Verbindung **17** (130 mg, 0.94 mmol) wurde in DCM (2 mL) gelöst und bei RT mit o-Tolylisocyanat (138 mg, 1.04 mmol) versetzt. Nach 12 h bei RT wurde zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgereinigt, wodurch
10 die Verbindung **18** erhalten werden konnte.

j. Das Amin **17** (130 mg, 0.94 mmol) wurde in DCM (2 mL) aufgenommen, Triethylamin bei RT (0.16 mL, 1.13 mmol) zugefügt und auf 0°C abgekühlt. Zu
15 dieser Mischung wurde o-Tolyl-acetylchlorid (166 mg, 0.99 mmol), gelöst in DCM (1mL), zugetropft und 12 h bei RT weitergerührt. Die Reaktionsmischung wurde 2x mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Ethylacetat/Cyclohexan) erhielt man das Amid **19** als farblosen Feststoff.
20 Analog werden unter Verwendung oder entsprechenden Vorstufen die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen erhalten.

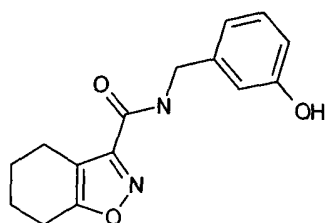
25

30

52

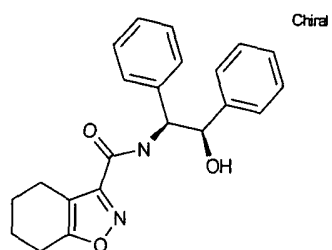
MOLSTRUCTURE

5



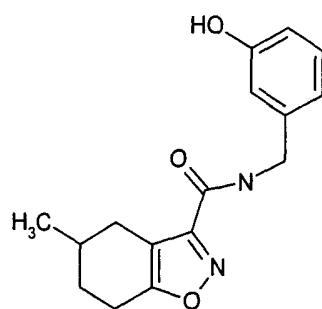
10

10



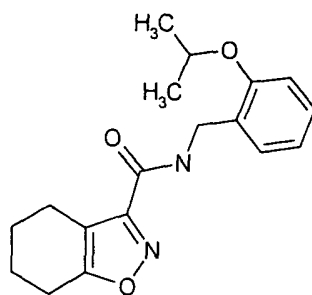
11

15



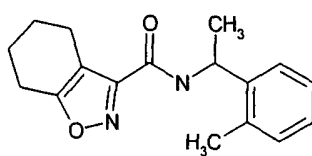
12

20



25

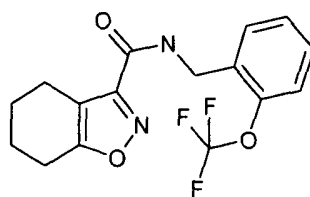
13



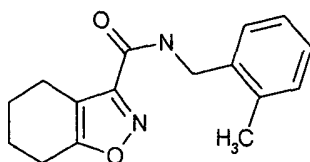
30

14

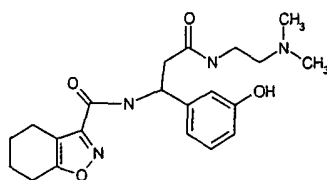
53



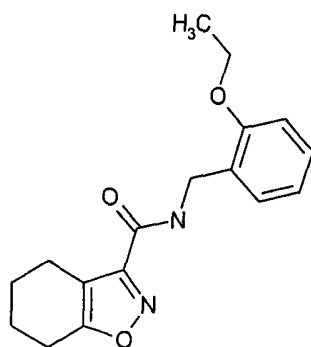
15



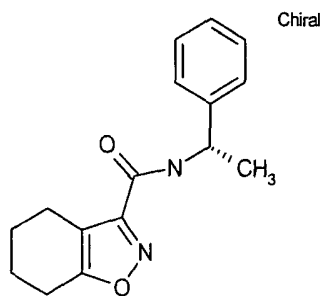
16



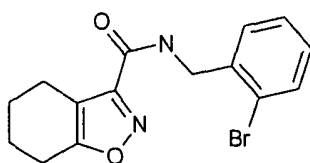
17



18



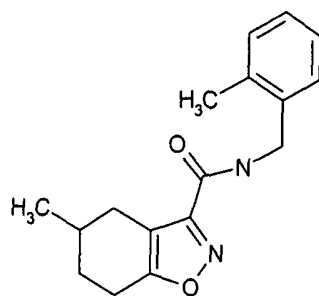
19



20

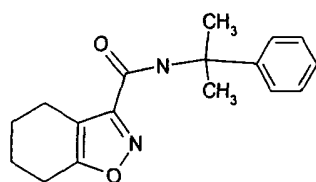
54

5



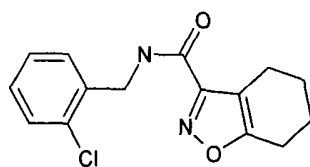
21

10



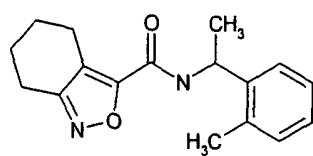
22

15



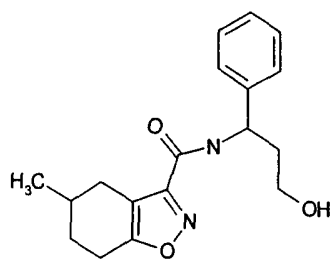
23

20



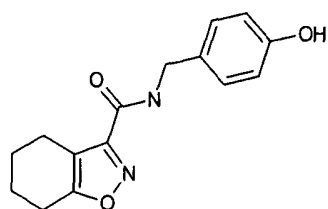
24

25



25

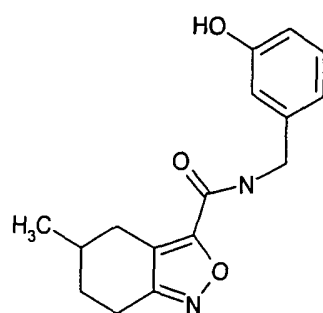
30



26

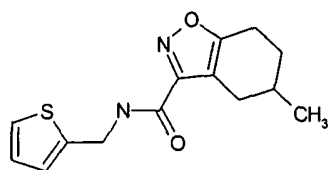
55

5



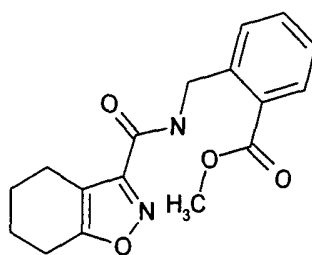
27

10



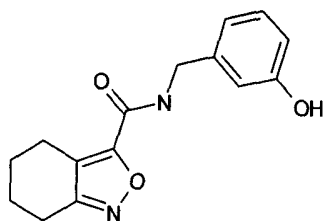
28

15



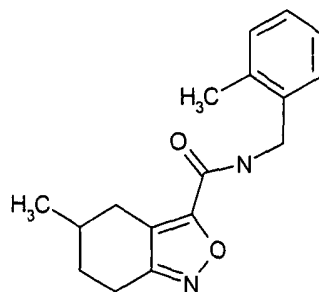
29

20



30

25

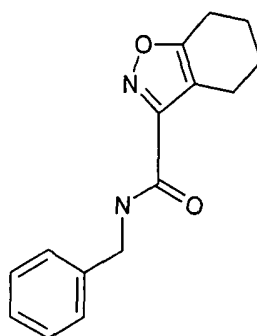


30

31

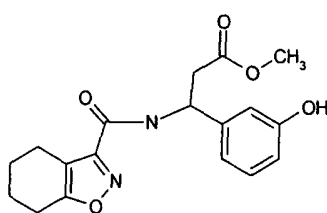
56

5



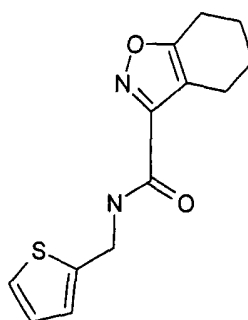
32

10



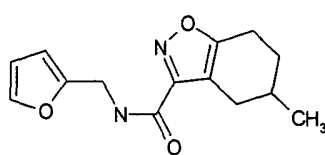
33

15



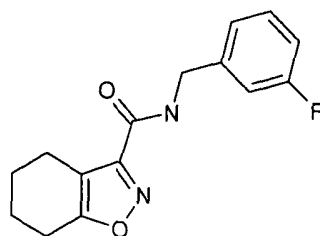
20

34



35

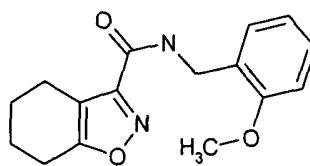
25



30

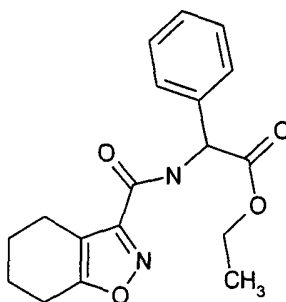
36

57



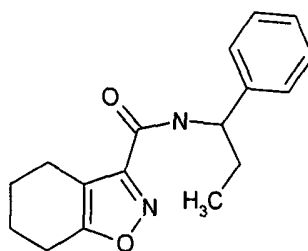
37

5



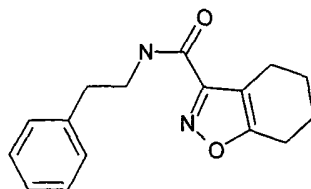
10

38



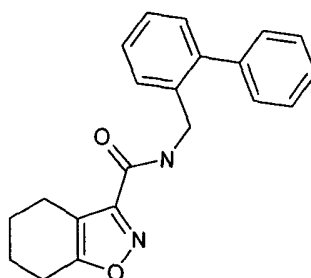
15

39



20

40



25

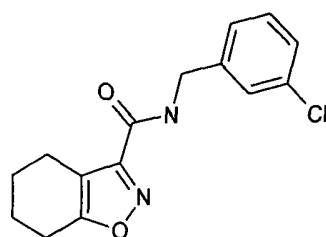
41

30

58

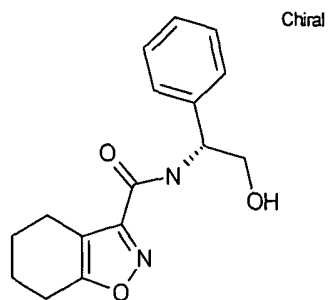
5

42



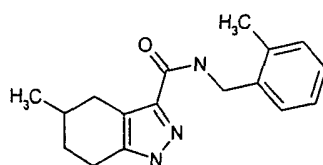
10

43



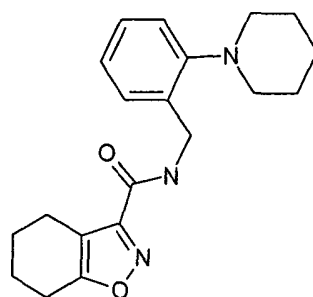
15

44



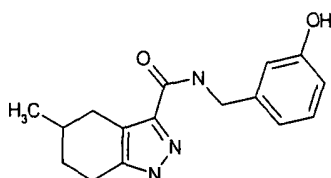
20

45



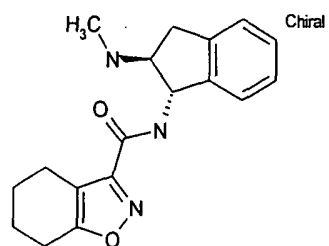
25

46

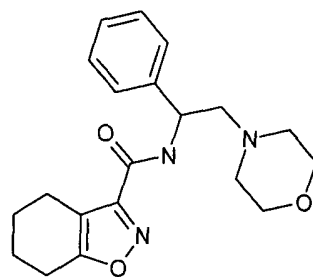


30

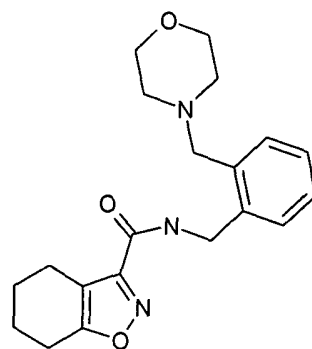
59



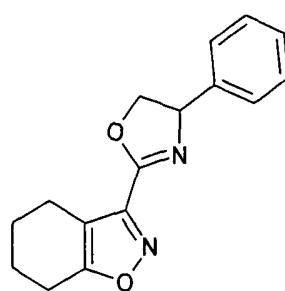
47



48



49

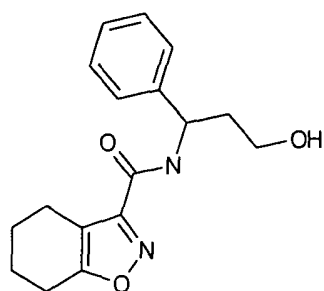


50

30

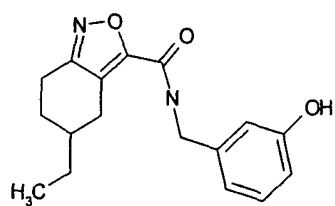
60

5



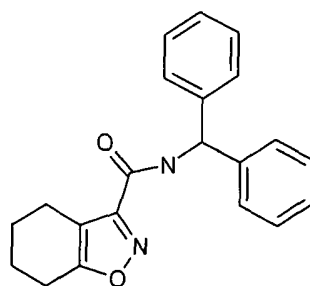
51

10



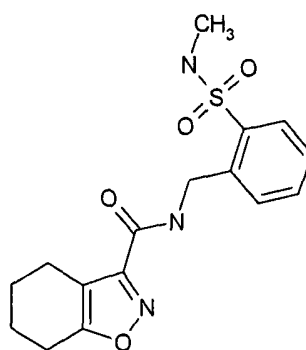
52

15



53

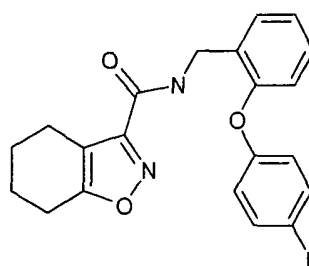
20



25

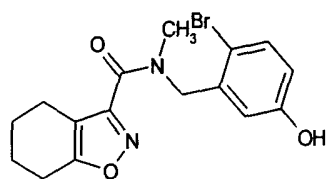
54

30

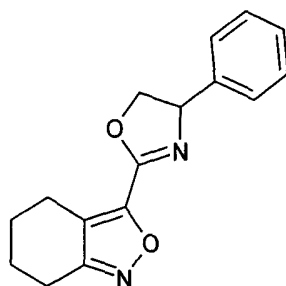


55

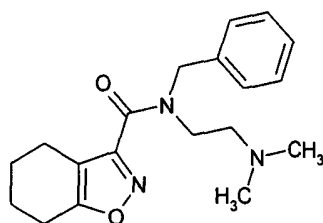
61



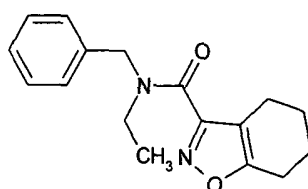
56



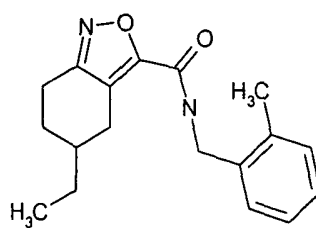
57



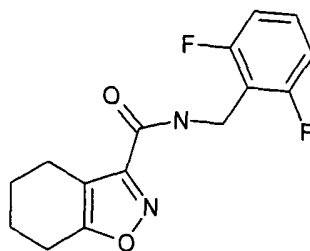
58



59



60

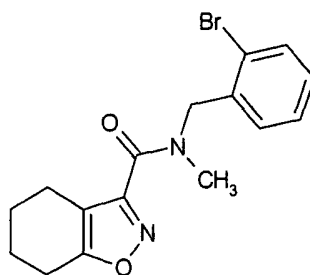


61

62

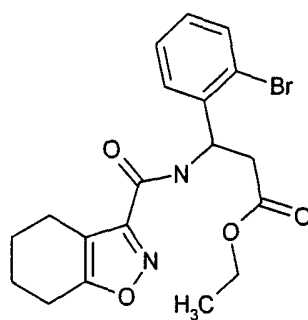
5

10



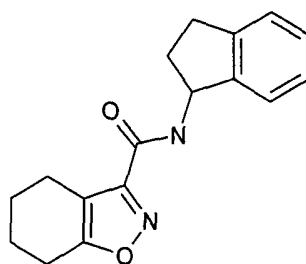
62

15



63

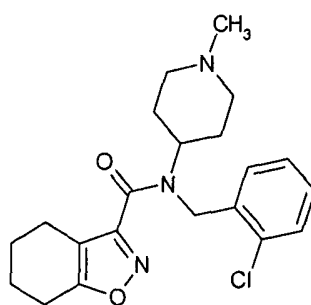
20



64

25

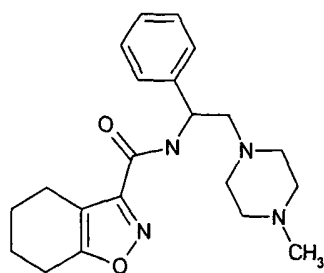
30



65

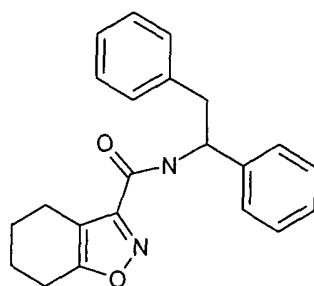
63

5



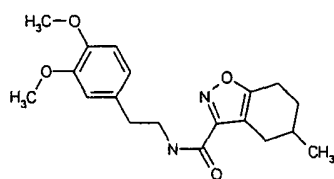
66

10



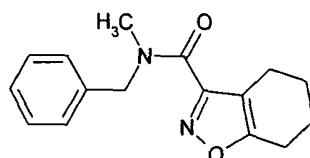
67

15



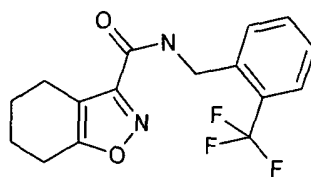
68

20



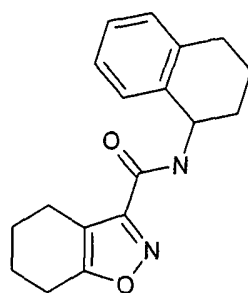
69

25



70

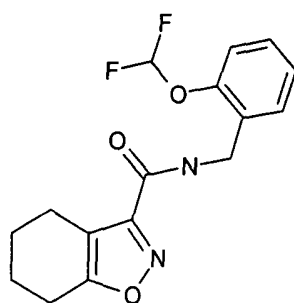
30



71

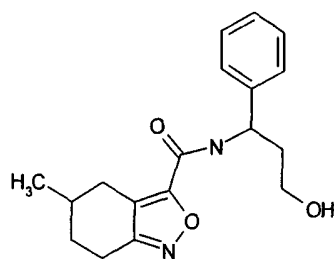
64

5



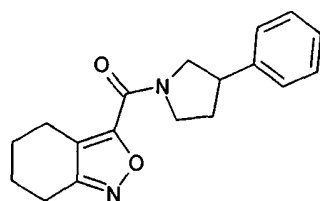
72

10



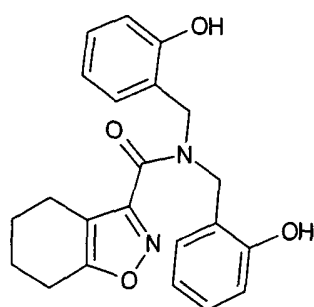
73

15



74

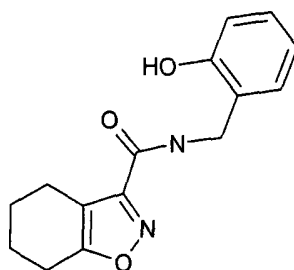
20



25

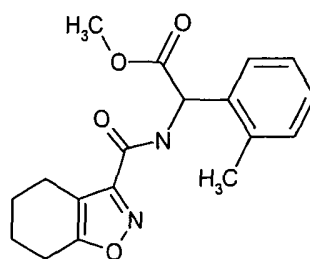
75

30

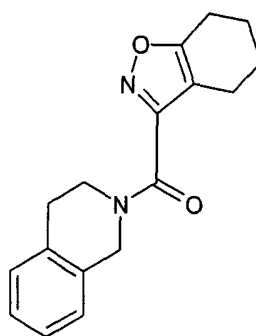


76

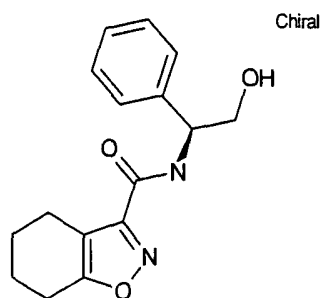
65



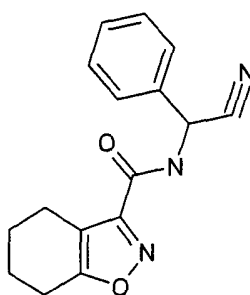
77



78



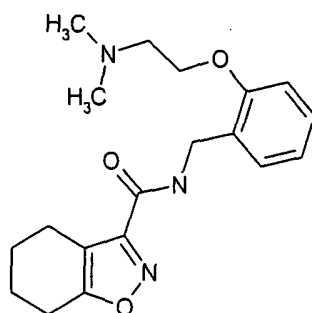
79



80

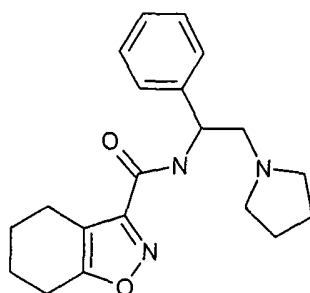
66

5



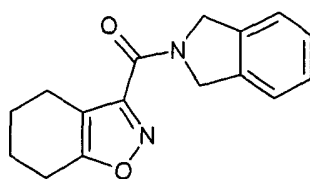
81

10



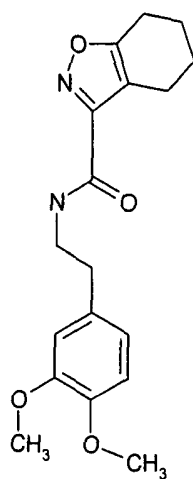
82

15



83

20



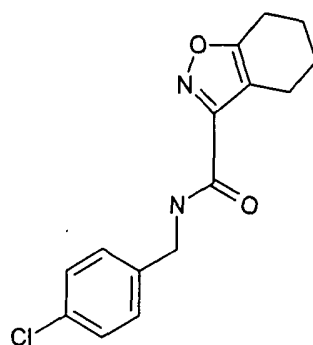
25

84

30

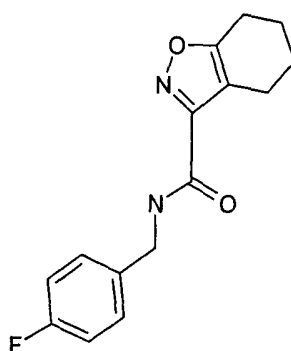
67

5



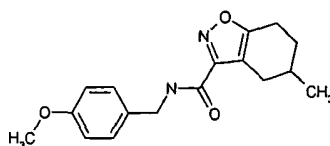
85

10



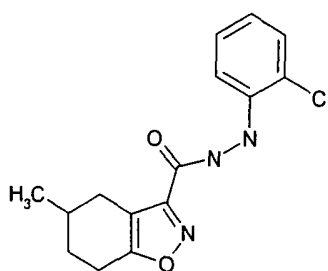
86

20



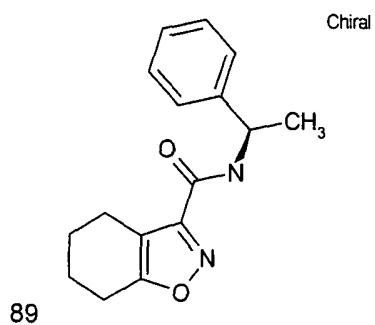
87

25



88

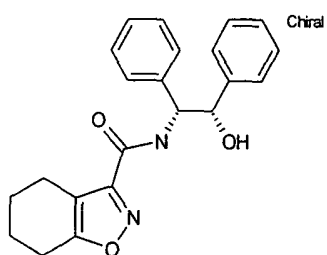
30



89

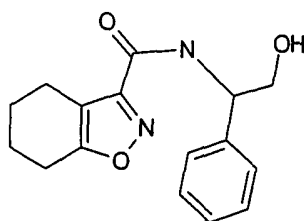
5

10



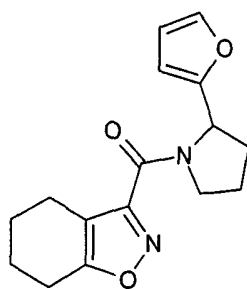
90

15



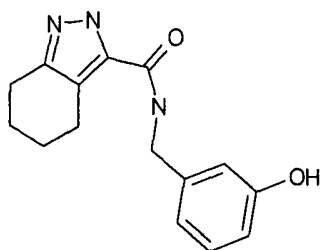
91

20



92

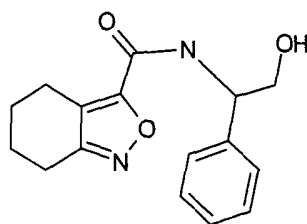
25



30

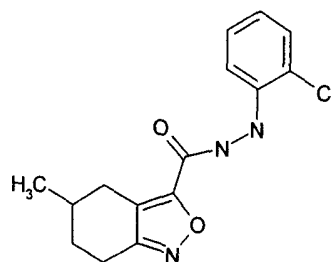
93

69



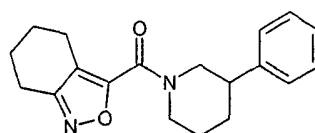
5

94



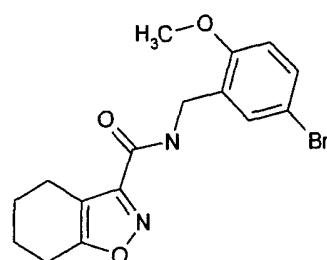
10

95



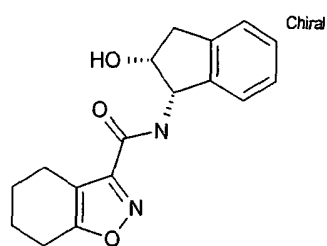
15

96



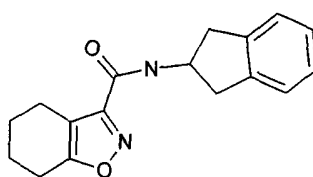
20

97



25

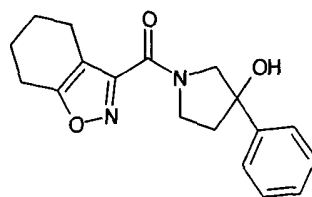
98



30

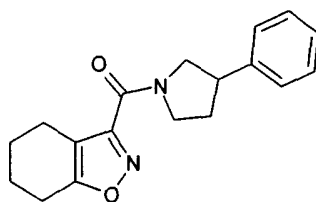
99

70



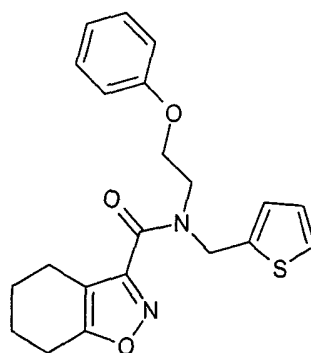
5

100



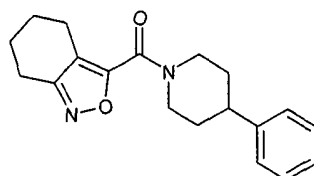
10

101



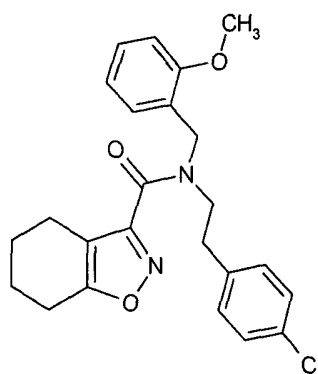
15

102



20

103



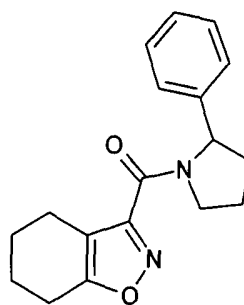
25

30

104

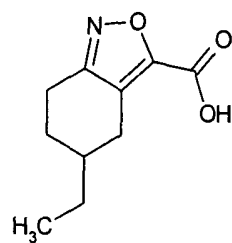
71

5



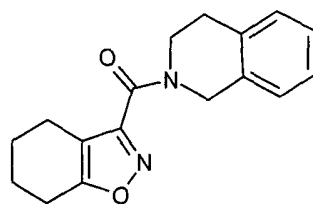
105

10



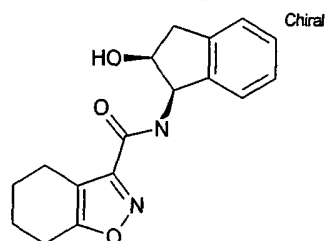
106

15



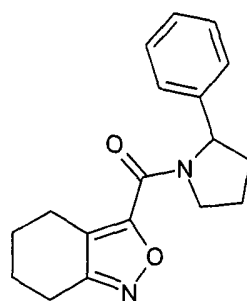
107

20



108

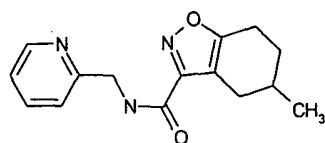
25



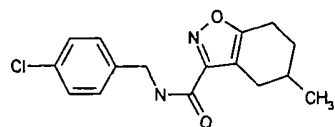
30

109

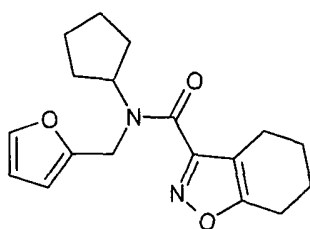
72



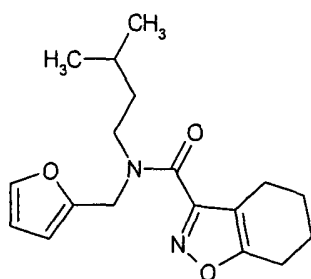
110



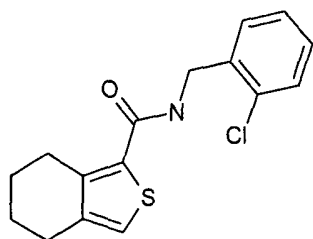
111



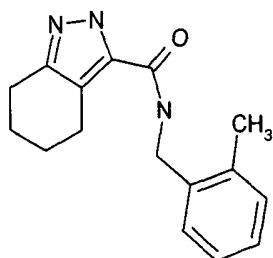
112



113



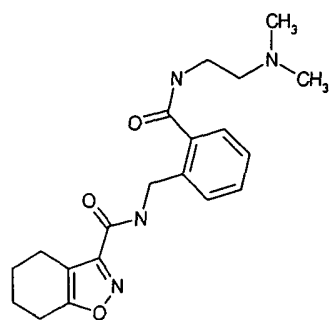
114



115

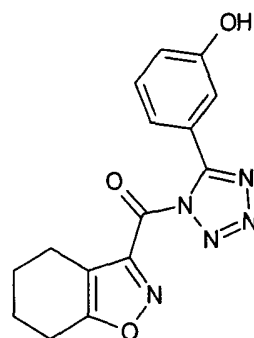
73

5



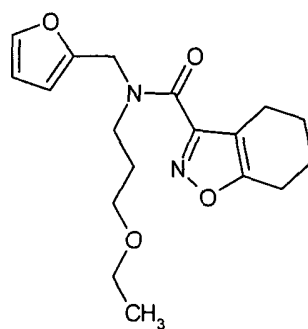
116

10



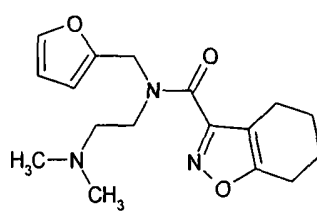
117

15



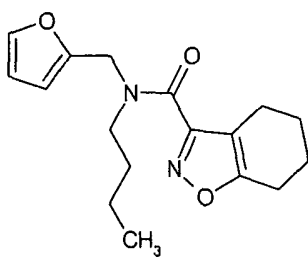
118

20



119

25



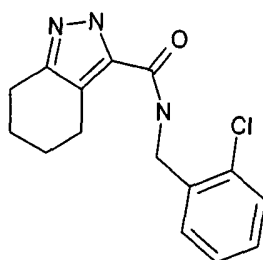
120

30

74

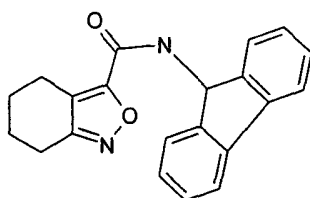
5

10



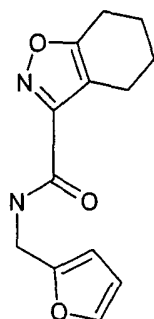
121

15



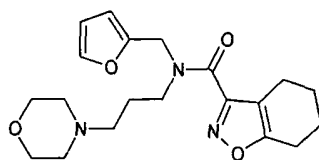
122

20



123

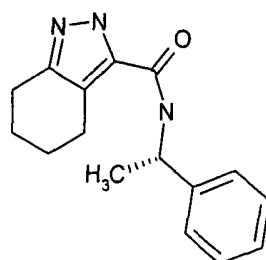
25



124

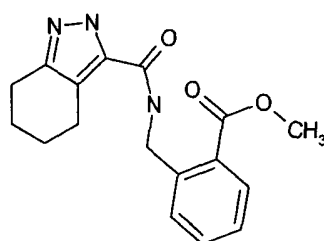
30

75



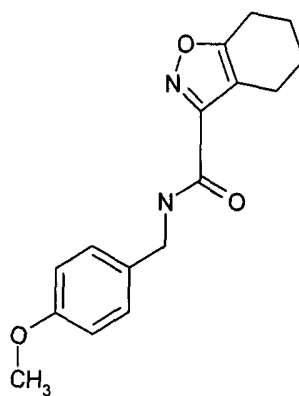
5

125



10

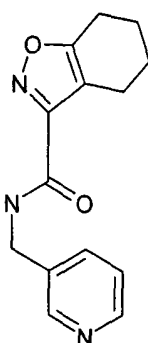
126



15

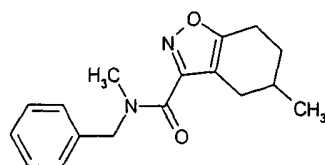
20

127



25

128

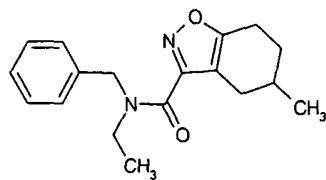


30

129

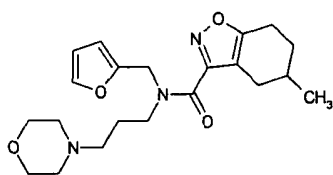
76

5



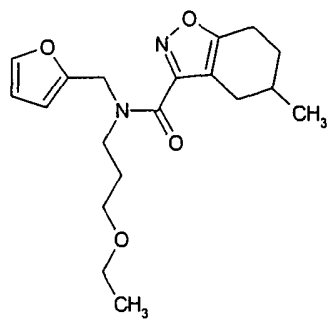
130

10



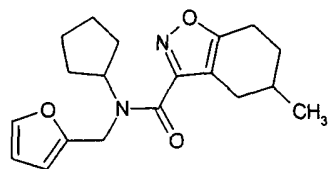
131

15



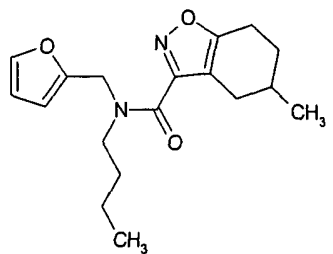
132

20



133

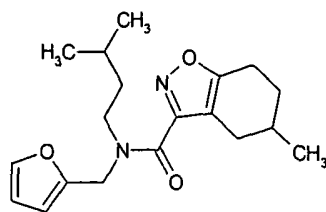
25



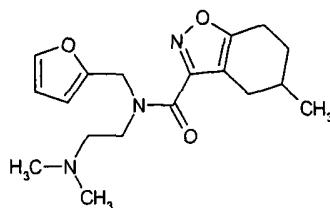
134

30

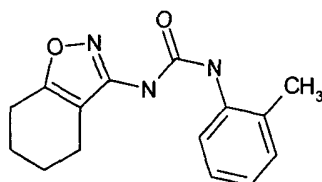
77



135



136



137

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

Beispiel C: Injektionsgläser

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

Beispiel D: Suppositorien

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

Beispiel E: Lösung

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

Beispiel F: Salbe

10

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

Beispiel G: Tabletten

15

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

20

Beispiel H: Dragees

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

25

Beispiel I: Kapseln

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

30

Beispiel J: Ampullen

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

5

10

15

20

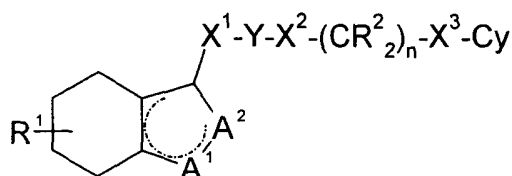
25

30

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



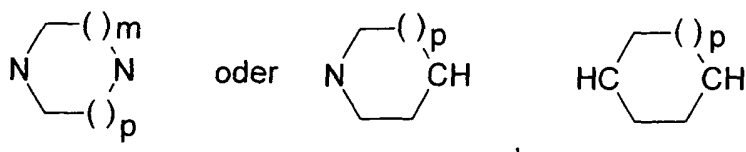
worin

10

A^1, A^2 unabhängig voneinander N, O oder S,

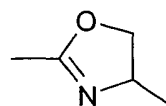
X^1, X^2, X^3 unabhängig voneinander einer Einfachbindung, NR^3-NR^3 , NR^3 , O, S, oder eine der folgenden Gruppen:

15



20

Y $C=O$, SO, SO_2 , $(CR^1_2)_n$,



Cy H, ein carbocyclischer oder heterocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Rest, der unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch Alkyl, Hal, CN, OH; OR, OCF_3 , CF_3 , COOR oder durch eine Gruppe $(CR^1_2)_n-Y-X^1-(CR^1_2)_n-Q$ substituiert sein kann,

25

30

Q H, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl

R, R¹, R², R³ H, Alkyl, Hal, Alkoxy, OH, Alkenyl, Alkoxyalkyl,
Hydroxyalkyl, (CH₂)_n-Q, (CH₂)_n-Cy oder (CH₂)_nNR₂,

Hal F, Br oder Cl

5

n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, oder 8,

m 1 oder 2

und

10

p 0, 1 oder 2

bedeuten,

15

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

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin A¹, A² O und/oder N bedeuten.

20

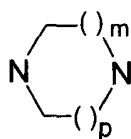
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin R¹ und R² H, Alkyl, CF₃,
OCF₃, OCOH, Hal oder SCF₃ bedeutet.

25

4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin R³,
H, Alkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, (CH₂)_n Q oder (CH₂)_n NR₂ bedeutet,
worin Q, R¹ und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung
aufweisen.

5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin X¹,
X², NR³, O oder die folgende Gruppe bedeutet:

30



5 und R^3 , m und p die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen.

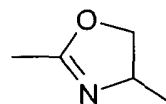
6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin X^3 eine Einfachbindung oder $(CH^2)_n$ bedeutet und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist.

10

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

Y

$C=O$, SO , SO_2 , $(CR^1_2)_n$,



15

8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin Cy substituiertes oder unsubstuiertes Cyclopentyl Cyclohexyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet.

20

9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin Q Aryl oder Heteroaryl bedeutet.

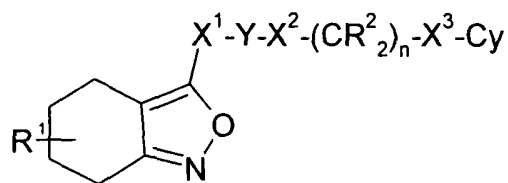
10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin die Gruppe $Y-X^2-(CR^2_2)_n-X$ eine Einfachbindung bedeutet.

25

11. Verbindungen der Teilformeln IA bis IC:

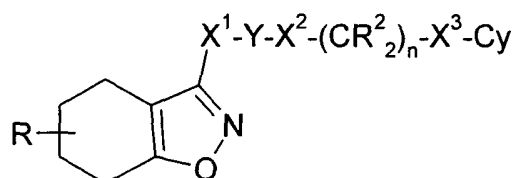
30

83



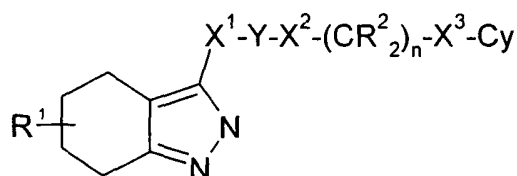
IA

5



IB

10



IC

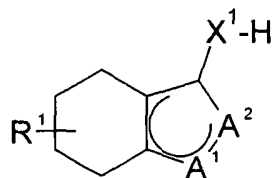
15

worin R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , Y, R^2 und Cy die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen.

20

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-11 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

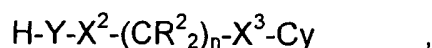
25



30

worin A^1 , A^2 und X^1 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III



5

worin

Y, X², R², X³ und Cy die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

10

und/oder gegebenenfalls

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

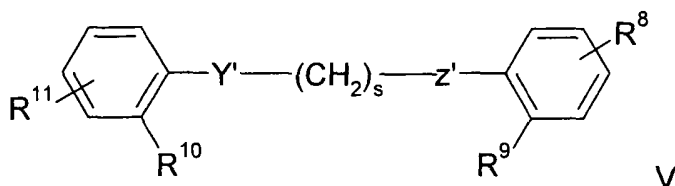
15

13. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 bis 11 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomere und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

20

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

25

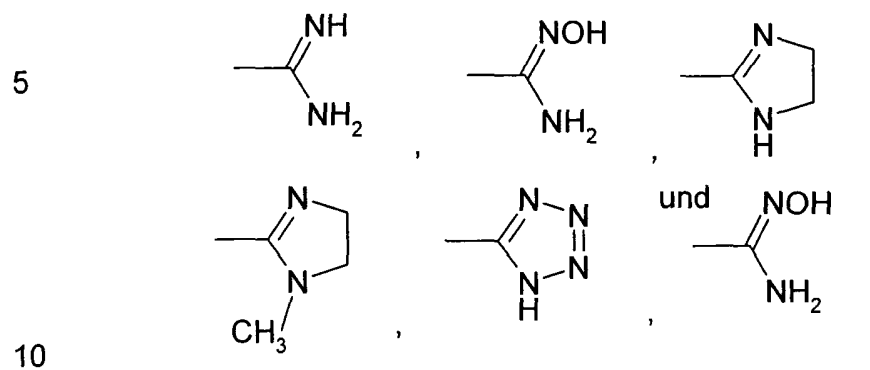


worin

30

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, s 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:

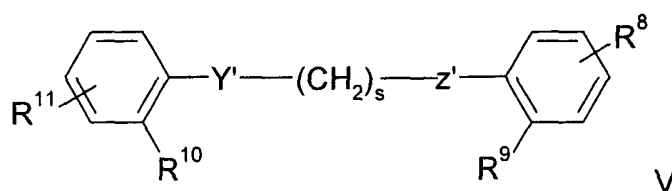


ausgewählt sind.

15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei als Verbindung der Formel V Pentamidin oder seine Salze verwendet werden.
16. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 11 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen oder der Mischung nach Anspruch 14, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der mitotischen Motor-Proteins Eg5 beeinflusst werden können.
17. Verwendung von Verbindung nach Anspruch 1 bis 11 oder der Mischung nach Anspruch 14, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Krebskrankheiten.
18. Verwendung nach Anspruch 17, 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.

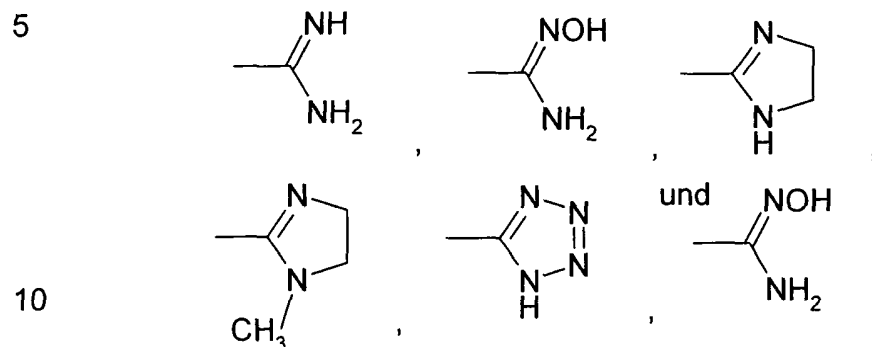
19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei der Tumor aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom und Kolokarzinom stammt.
20. Verwendung nach Anspruch 19, wobei die zu behandelnde Krebs-Krankheit ein Tumor des Blut- und Immunsystems ist.
21. Verwendung nach Anspruch 20, wobei der Tumor aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie stammt.
22. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 11 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, s eine ganze Zahl zwischen 2 und 6,

jeweils einschließlich, bedeutet und R^8 und R^{11} 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.

- 20 23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei als Verbindung der Formel V Pentamidin oder seine Salze verwendet werden.
- 25 24. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 11 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
- 30 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/010122

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D231/54 C07D261/20 C07D413/04 C07D413/06 C07D413/12
C07D413/14 A61K31/416 A61K31/423 A61K31/454 A61K31/5377
A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 073 840 A (HIDEO KANO ET AL) 15 January 1963 (1963-01-15) column 2, line 35; claims 1-6; examples 1-6; table LD50; compounds (I),(II)	1-4,6-8, 11,13
X	US 3 692 795 A (BOSHAGEN HORST) 19 September 1972 (1972-09-19) Spalte 4, Zeile 59; Spalte 5, Zeile 29; claim 1; example 2	1,3,5-7
X	MASAJI OHNO, NORIO NARUSE: "A SIMPLE SYNTHETIC METHOD OF CYCLOALKAISOXAZOLES" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 32, 1964, pages 2151-2155, XP002470112 table 1	1,2,4-7, 11

--/--

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 Februar 2008

Date of mailing of the international search report

06/03/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

MORIGGI, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/010122

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MARTINS M A P ET AL: "A convenient one-pot synthesis of 5-carboxyisoxazoles: trichloromethyl group as a carboxyl group precursor" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 3, January 2000 (2000-01), pages 293-297, XP004186251 ISSN: 0040-4039 compounds 2D, 3D, 4D, 5D	1, 2, 5-7, 11
X	US 6 187 774 B1 (TANAKA HIROSHI [JP] ET AL) 13 February 2001 (2001-02-13) claims 1, 7; compounds 81, 97, 102, 104, 105, 116, 135, 196-199, 201, 203-206	1-3, 8, 11, 13
X	HILL, J.H.M.; BERKOWITZ, D.M.; FREESE, K.J.: "Heterocyclic Analogs of Fulvene and Fulvalene. III. .delta.3,3'-Bi-3H-indazole" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 36, no. 11, 1971, pages 1563-1565, XP002470113 compound III	1, 2, 6-8, 10, 11
X	VAN HERK T ET AL: "Pyrazole derivatives as partial agonists for the nicotinic acid receptor" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 2003 UNITED STATES, vol. 46, no. 18, 2003, pages 3945-3951, XP002470114 ISSN: 0022-2623 table 1; compound 4D	1, 2, 6, 7, 11, 13
A	DE 10 2005 027168 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 14 December 2006 (2006-12-14) paragraphs [0001], [0002]; claims 1, 18, 20	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/010122

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3073840	A	15-01-1963	NONE	
US 3692795	A	19-09-1972	AT 289107 B BE 738961 A CH 525904 A DE 1795344 A1 FR 2018267 A5 GB 1274053 A NL 6914053 A	13-04-1971 17-03-1970 31-07-1972 05-01-1972 29-05-1970 10-05-1972 19-03-1970
US 6187774	B1	13-02-2001	AT 344240 T AU 1813297 A DE 69736890 T2 EP 0885883 A1 WO 9732848 A1	15-11-2006 22-09-1997 06-09-2007 23-12-1998 12-09-1997
DE 102005027168 A1		14-12-2006	AR 054615 A1 AU 2006257414 A1 WO 2006133821 A1	04-07-2007 21-12-2006 21-12-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/010122

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D231/54 C07D261/20 C07D413/04 C07D413/06 C07D413/12 C07D413/14 A61K31/416 A61K31/423 A61K31/454 A61K31/5377 A61P35/00				
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC				
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D A61K A61P				
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen				
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, EMBASE				
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN				
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.		
X	US 3 073 840 A (HIDEO KANO ET AL) 15. Januar 1963 (1963-01-15) Spalte 2, Zeile 35; Ansprüche 1-6; Beispiele 1-6; Tabelle LD50; Verbindungen (I),(II)	1-4,6-8, 11,13		
X	US 3 692 795 A (BOSHAGEN HORST) 19. September 1972 (1972-09-19) Spalte 4, Zeile 59; Spalte 5, Zeile 29; Anspruch 1; Beispiel 2	1,3,5-7		
X	MASAJI OHNO, NORIO NARUSE: "A SIMPLE SYNTHETIC METHOD OF CYCLOALKAISOXAZOLES" TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 32, 1964, Seiten 2151-2155, XP002470112 Tabelle 1	1,2,4-7, 11		
-/--				
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie				
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist				
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts		
22. Februar 2008		06/03/2008		
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt; P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter MORIGGI, J		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/010122

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	MARTINS M A P ET AL: "A convenient one-pot synthesis of 5-carboxyisoxazoles: trichloromethyl group as a carboxyl group precursor" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, Bd. 41, Nr. 3, Januar 2000 (2000-01), Seiten 293-297, XP004186251 ISSN: 0040-4039 Verbindungen 2D,3D,4D,5D	1,2,5-7, 11
X	US 6 187 774 B1 (TANAKA HIROSHI [JP] ET AL) 13. Februar 2001 (2001-02-13) Ansprüche 1,7; Verbindungen 81,97,102,104,105,116,135,196-199,201,203-206	1-3,8, 11,13
X	HILL, J.H.M.; BERKOWITZ, D.M.; FREESE, K.J.: "Heterocyclic Analogs of Fulvene and Fulvalene. III. .delta.3,3'-Bi-3H-indazole" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 36, Nr. 11, 1971, Seiten 1563-1565, XP002470113 Verbindung III	1,2,6-8, 10,11
X	VAN HERK T ET AL: "Pyrazole derivatives as partial agonists for the nicotinic acid receptor" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 2003 UNITED STATES, Bd. 46, Nr. 18, 2003, Seiten 3945-3951, XP002470114 ISSN: 0022-2623 Tabelle 1; Verbindung 4D	1,2,6,7, 11,13
A	DE 10 2005 027168 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 14. Dezember 2006 (2006-12-14) Absätze [0001], [0002]; Ansprüche 1,18,20	1-24

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören.

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/010122

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3073840	A	15-01-1963	KEINE
US 3692795	A	19-09-1972	AT 289107 B 13-04-1971 BE 738961 A 17-03-1970 CH 525904 A 31-07-1972 DE 1795344 A1 05-01-1972 FR 2018267 A5 29-05-1970 GB 1274053 A 10-05-1972 NL 6914053 A 19-03-1970
US 6187774	B1	13-02-2001	AT 344240 T 15-11-2006 AU 1813297 A 22-09-1997 DE 69736890 T2 06-09-2007 EP 0885883 A1 23-12-1998 WO 9732848 A1 12-09-1997
DE 102005027168 A1		14-12-2006	AR 054615 A1 04-07-2007 AU 2006257414 A1 21-12-2006 WO 2006133821 A1 21-12-2006