

(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
2. Mai 2002 (02.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/34717 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 209/36,
209/40, A61K 31/404, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12007

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Oktober 2001 (17.10.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 53 474.0 24. Oktober 2000 (24.10.2000) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).

(72) Erfinder: PRIEN, Olaf; Lützenstrasse 12, 10711 Berlin
(DE). STEINMEYER, Andreas; Seeburgerstrasse 6,
13581 Berlin (DE). SIEMEISTER, Gerhard; Reimer-
swalder Steig 26, 13503 Berlin (DE). JAUTELAT, Rolf;
Heinrich-Heine Strasse 24, 10179 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

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

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

(54) Title: SULPHUR-CONTAINING INDIRUBIN DERIVATIVES, PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: SCHWEFELHALTIGE INDIRUBINDERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

(57) Abstract: Sulphonyl indirubin derivatives, the production thereof, the intermediates in the production thereof and the use thereof as a medicament for the treatment of cancer, such as concrete tumours and leukaemias; auto-immune diseases, such as psoriasis, alopecia and multiple sclerosis; chemotherapeutically-induced alopecia and mucositis; cardiovascular diseases, such as stenoses, arteriosclerosis and restenoses; infectious diseases such as, for example, caused by uni-cellular parasites such as trypanosoma, toxoplasma or plasmodium, or nephrological diseases caused by fungi such as, for example, glomerulonephritis; chronic neurodegenerative diseases such as Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease, AIDS dementia and Alzheimer's disease; acute neurodegenerative diseases such as cerebral ischaemia and neurological traumas and viral infections, such as for example cytomegalus infections, herpes, hepatitis B and C, and HIV diseases are disclosed.

(57) Zusammenfassung: Es werden Sulfanyl-Indirubinderivate, deren Herstellung und deren Zwischenprodukte zur Herstellung, sowie deren Verwendung als Medikament zur Behandlung von Krebs, wie solide Tumoren und Leukämie, Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, Chemotherapeutika-induzierte Alopezie und Mukositis, kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, infektiöse Erkrankungen, wie z. B. durch unizelluläre Parasiten, wie Trypanosoma, Toxoplasma oder Plasmodium, oder durch Pilze hervorgerufen, nephrologische Erkrankungen, wie z. B. Glomerulonephritis, chronischen neurodegenerativen Erkrankungen, wie Huntington's Erkrankung, amyotrophisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, akuten neurodegenerativen Erkrankungen, wie Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, virale Infektionen, wie z. B. Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C, und HIV Erkrankungen, beschrieben.



WO 02/34717 A1

Schwefelhaltige Indirubinderivate, deren Herstellung und Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft schwefelhaltige Indirubinderivate, deren
5 Herstellung sowie deren Verwendung als Medikament zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.

Aus der traditionellen chinesischen Heilmedizin ist bekannt, daß Indirubin und
einige Indirubin-Derivate wirksam gegen bestimmte Formen des Krebses sind. So
10 zeigen Indirubin-3'-oxim-methylether und Indirubin-3'-oxim-ethylether neben antineoplastischen Wirkungen auch eine in vitro Hemmwirkung auf verschiedene Leukämiezelllinien aus Patienten mit akuter lymphatischer, akuter myeloischer und chronisch granulozytärer Leukämie (Li et al., 1996, Bull. Chem. Soc. Japan, 69, 1621-1627 und Tian et al., 1995, Chemical Research in Chinese Universities, 11,
15 75-78).

Bereits im Jahre 1913 wurde vom Kaiserlichen Patentamt ein Patent auf die Herstellung von Alkylethern der Indirubinoxime erteilt (Nr. 282278).

20 Die Synthese ausgewählter Indirubin-Derivate, sowie deren Eigenschaft als aktive Wirkstoffe zur Behandlung von Krebs, so zum Beispiel als Zubereitung des Naturcocktails "Dang Gui Lu Hui Wan" wird in Chinese J. Intern. Med. 15, 86-88, (1979) beschrieben.

25 Grundlegende Arbeiten zur Synthese von Indirubin und Indirubinderivaten sind in G.A. Russell, G. Kaupp, *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 3851-3859 beschrieben.

Weiterhin wird eine pharmakologische Wirkung einiger Indirubin-Derivate in der WO 99/62503 beschrieben.

30

Aufgrund der interessanten Eigenschaften der Verbindungsklasse besteht nach wie vor ein großer Bedarf an selektiveren und insbesondere wirksameren

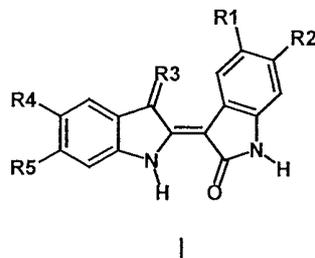
Indirubin-Derivaten zur Behandlung von verschiedenen Erkrankungen. Hierzu zählt zum Beispiel Krebs, wie solide Tumoren und Leukämie, Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, Chemotherapeutika-induzierte Alopezie und Mukositis, kardiovaskuläre

5 Erkrankungen, wie Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, infektiöse Erkrankungen, wie z. B. durch unizelluläre Parasiten, wie Trypanosoma, Toxoplasma oder Plasmodium, oder durch Pilze hervorgerufen, nephrologische Erkrankungen, wie z. B. Glomerulonephritis, chronische neurodegenerative

10 Erkrankungen, wie Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, akute neurodegenerative Erkrankungen, wie Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, virale Infektionen, wie z. B. Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C, und HIV Erkrankungen.

15

Es wurde nun gefunden, daß schwefelhaltige Indirubinderivate der allgemeinen Formel I,



20 in der

R^1 und R^2 für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitroso, Nitro, gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochenes C_1 - C_{10} -Alkoxy; gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy und/ oder Amino substituiertes C_1 - C_{18} -Alkyl; gegebenenfalls ein- oder

25 mehrfach mit Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiertes Aryl oder Heteroaryl; oder gegebenenfalls ein-

oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes und gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthaltendes Aralkyl, Aryloxy, Methylenaryloxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkenyl oder C₃-C₇-Methylencycloalkyl; oder

5 gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Hydroxylamino, Phosphat, Phosphonat, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamid; oder eine -COM-Gruppe, -COOM-Gruppe, -CH₂COOM-Gruppe, -CONR¹⁰R¹¹-Gruppe, -NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -SO₂NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -N=N-R⁸-Gruppe oder eine -S(O)_nR⁶-Gruppe; oder ein O-Glykosid oder N-Glykosid, wobei die Glykoside ausgewählt sind aus der Gruppe der Mono- oder Disaccharide, stehen,

R³ für Sauerstoff, Schwefel, Selen, Tellur oder die Gruppe =NOR⁷ oder =NR⁹ steht,

15 R⁴ und R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitroso, Nitro, gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochenes C₁-C₁₀-Alkoxy; gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy und/ oder Amino substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl; gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Aryl, Benzyl, Benzyloxy oder Heteroaryl; oder

20 gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes und gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthaltendes Aralkyl, Aryloxy, Methylenaryloxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkenyl oder

25 C₃-C₇-Methylencycloalkyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Hydroxylamino, Phosphat, Phosphonat, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamid; oder eine -COM-Gruppe, -COOM-Gruppe, -CH₂COOM-Gruppe, -CONR¹⁰R¹¹-Gruppe, -NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -SO₂NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -N=N-R⁸-Gruppe oder eine -S(O)_nR⁶-Gruppe; oder ein O-Glykosid oder N-Glykosid, wobei die Glykoside ausgewählt sind aus der Gruppe der Mono- oder Disaccharide, stehen,

30

- und
- R⁶ für Wasserstoff, ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy und/ oder Amino substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl; gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkyl und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Aryl, Heteroaryl oder C₃-C₈-Cycloalkyl steht,
- 5 oder
- R¹ und R² oder
- R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander einen Ring mit 1 bis 4 -CH₂-Gruppen bilden, die unabhängig voneinander gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Halogen, Hydroxy, Nitroso, Nitro, C₁-C₁₀-Alkoxy, gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy und/ oder Amino substituiertem C₁-C₁₈-Alkyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertem Aryl oder Heteroaryl, oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertem und gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthaltendem Aralkyl, Aryloxy, Methylenaryloxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkenyl oder C₃-C₇-Methylencycloalkyl, oder
- 10 gegebenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertem Hydroxylamino, Phosphat, Phosphonat, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamid, oder einer -COM-Gruppe, -COOM-Gruppe, -CH₂COOM-Gruppe, -CONR¹⁰R¹¹-Gruppe, -NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -NHCO-C₁-C₆-Alkyl-
- 15 Gruppe, -SO₂NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -N=N-R⁸-Gruppe oder einer -S(O)_nR⁶-Gruppe; oder einen O-Glykosid oder N-Glykosid, wobei die Glykoside ausgewählt sind aus der Gruppe der Mono- oder Disaccharide, substituiert sind,
- 20
- R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochenes C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₃-C₈-Cycloalkenyl oder gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen und/ oder Amino substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,
- 30

- R⁸ für gegebenenfalls durch ein oder mehrere Carboxyl-, Phosphoryl- oder Sulfonat-Gruppen substituiertes Aryl steht,
- R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Carboxy-, Phosphoryl- oder Sulfonat- Gruppen substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl oder für eine gegebenenfalls mit Aralkyl oder Sulfonat substituierte Aryl-Gruppe mit ein oder mehreren Heteroatomen steht,
- 5 R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gegebenenfalls mit Hydroxy und/oder Amino substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl, Aryl, Heteroaryl oder Acyl; oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochenes C₁-C₁₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₃-C₈-Cycloalkenyl bedeuten, oder
- 10 R¹⁰ oder R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom der Aminogruppe ein C₃-C₈-Cycloalkyl bildet, welches ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann, bedeuten,
- 15 M für Wasserstoff, gegebenenfalls durch eine oder mehrere Hydroxy- und/ oder Amino-Gruppen substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,
- 20 n 0, 1 oder 2 ist und
- mindestens einer der Reste R¹, R², R⁴, R⁵ mit einer -S(O)_nR⁶-Gruppe substituiert ist, sowie deren optische Isomeren und Salze, eine gegenüber den bekannten Indirubinderivaten überraschende und zudem signifikant bessere Wirkung am
- 25 isolierten Enzym als auch an der Zelle zeigen.

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, 30 Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl und Octadecyl zu verstehen, wobei C₁-C₆-Alkylreste bevorzugt werden.

Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl
Cycloheptyl und Cyclooctyl zu verstehen.

5 Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl,
Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl zu verstehen, wobei die
Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen
erfolgen kann.

10 Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Cycloalkyl und Cycloalkenyl können gegebenenfalls durch
ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochen sein.

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

15 Die Alkenyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt und enthalten 2
- 18, bevorzugt 2 – 10, insbesondere bevorzugt 2 - 6 C-Atome. Beispielsweise
seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl,
But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-
1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-2-in-1-yl, But-3-
en-1-yl, Allyl.

20

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl,
Biphenyl und insbesondere Phenyl.

25 Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als
5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol und
Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin,
Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate davon.

30 Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen
Salze organischer und anorganischer Basen geeignet, wie beispielsweise die gut
löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin,
Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin,

Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

Ist eine basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.

Besonders wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

- 10 R¹ für die Gruppe -S(O)_n R⁶ steht
 R² für Wasserstoff steht,
 R³ für Sauerstoff oder die Gruppe =NOR⁷ steht,
 R⁴ und R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitroso, Nitro, gegebenenfalls
 15 durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochenes C₁-C₁₀-Alkoxy; gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy und/ oder Amino substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl; gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Aryl, Benzyl, Benzyloxy oder Heteroaryl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl,
 20 Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes und gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthaltendes Aralkyl, Aryloxy, Methylenaryloxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkenyl oder C₃-C₇-Methylencycloalkyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Hydroxylamino, Phosphat, Phosphonat, Sulfat,
 25 Sulfonat, Sulfonamid; oder eine -COM-Gruppe, -COOM-Gruppe, -CH₂COOM-Gruppe, -CONR¹⁰R¹¹-Gruppe, -NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -NHCO-C₁-C₆-Alkyl-Gruppe, -SO₂NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -N=N-R⁸-Gruppe oder eine -S(O)_nR⁶-Gruppe; oder ein O-Glykosid oder N-Glykosid,
 30 wobei die Glykoside ausgewählt sind aus der Gruppe der Mono- oder Disaccharide, stehen,
 und
 R⁶ für Wasserstoff oder C₁-C₁₈-Alkyl steht,

oder
 R¹ und R²
 oder
 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander einen Ring mit 1 bis 4 -CH₂-Gruppen
 5 bilden, die unanständig voneinander gegebenfalls ein- oder
 zweifach mit Halogen, Hydroxy, Nitroso, Nitro, C₁-C₁₀-Alkoxy,
 gegebenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy und/ oder
 Amino substituiertem C₁-C₁₈-Alkyl, gegebenfalls ein- oder
 mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-
 10 Alkoxy substituiertem Aryl oder Heteroaryl, oder gegebenfalls ein-
 oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder
 C₁-C₆-Alkoxy substituiertem und gegebenfalls ein oder mehrere
 Heteroatome enthaltendem Aralkyl, Aryloxy, Methylenaryloxy, C₃-C₈-
 Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkenyl oder C₃-C₇-Methylencycloalkyl, oder
 15 gegebenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl,
 Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertem
 Hydroxylamino, Phosphat, Phosphonat, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamid,
 oder einer -COM-Gruppe, -COOM-Gruppe, -CH₂COOM-Gruppe,
 -CONR¹⁰R¹¹-Gruppe, -NR¹⁰R¹¹ -Gruppe, -NHCO-C₁-C₆-Alkyl-
 20 Gruppe, -SO₂NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -N=N-R⁸-Gruppe oder einer
 -S(O)_nR⁶-Gruppe; oder ein O-Glykosid oder N-Glykosid, wobei die
 Glykoside ausgewählt sind aus der Gruppe der Mono- oder
 Disaccharide, substituiert sind,
 R⁷ für Wasserstoff, C₂-C₁₈-Alkenyl, oder C₁-C₁₈-Alkyl steht,
 25 R⁸ für gegebenfalls durch ein oder mehrere Carboxyl-, Phosphoryl-
 oder Sulfonat-Gruppen substituiertes Aryl steht,
 R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gegebenfalls
 mit Hydroxy und/oder Amino substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl, Aryl, Hetero-
 aryl oder Acyl; oder gegebenfalls durch ein oder mehrere
 30 Sauerstoffatome unterbrochenes C₁-C₁₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder
 C₃-C₈-Cycloalkenyl bedeuten,
 oder

R¹⁰ oder R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom der Aminogruppe ein C₃-C₈-Cycloalkyl bildet, welches ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann, bedeuten,

- 5 M für Wasserstoff, gegebenenfalls durch eine oder mehrere Hydroxy- und/ oder Amino-Gruppen substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht und
- 10 n 0, 1 oder 2 ist, sowie deren optische Isomeren und Salze.

Insbesondere wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I,

in der

- R¹ für die Gruppe -S(O)_n R⁶ steht
- 15 R² für Wasserstoff steht,
- R³ für Sauerstoff oder die Gruppe =NOR⁷ steht,
- R⁴ und R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitroso, Nitro, gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochenes C₁-C₁₀-Alkoxy; gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy und/ oder Amino substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl; gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alky, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Aryl, Benzyl, Benzyloxy oder Heteroaryl; oder
- 20 gegebenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes und
- 25 gegebenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthaltendes Aralkyl, Aryloxy, Methylenaryloxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkenyl oder C₃-C₇-Methylencycloalkyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Hydroxylamino, Phosphat, Phosphonat, Sulfat,
- 30 Sulfonat, Sulfonamid; oder eine -COM-Gruppe, -COOM-Gruppe, -CH₂COOM-Gruppe, -CONR¹⁰R¹¹-Gruppe, -NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -NHCO-C₁-C₆-Alkyl-Gruppe -SO₂NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -N=N-R⁸-Gruppe oder eine -S(O)_nR⁶-Gruppe; oder ein O-Glykosid oder N-Glykosid,

wobei die Glykoside ausgewählt sind aus der Gruppe der Mono- oder Disaccharide, stehen,

und

R⁶ für C₁-C₆-Alkyl steht,

5 R⁷ für Wasserstoff oder C₂-C₆-Alkenyl steht,

R⁸ für gegebenenfalls durch ein oder mehrere Carboxyl-, Phosphoryl- oder Sulfonat-Gruppen substituiertes Aryl steht,

R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gegebenenfalls mit Hydroxy und/oder Amino substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl, Aryl, Hetero-

10 aryl oder Acyl; oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochenes C₁-C₁₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₃-C₈-Cycloalkenyl bedeuten,

oder

R¹⁰ oder R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom der Aminogruppe ein C₃-C₈-

15 Cycloalkyl bildet, welches ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann, bedeuten,

M für Wasserstoff, gegebenenfalls durch eine oder mehrere Hydroxy- und/ oder Amino-Gruppen substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl oder

20 gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht

und

n 0, 1 oder 2 ist, sowie deren optische Isomeren und Salze.

25 Als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

R¹ für die Gruppe S(O)_n R⁶ steht,

R² für Wasserstoff steht,

30 R³ für Sauerstoff oder die Gruppe -NOR⁷ steht,

R⁴ für Wasserstoff, Benzyloxy oder für eine -NHCOCH₃-Gruppe steht,

R⁵ für Wasserstoff steht,

R⁶ für C₁-C₆-Alkyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder C₂-C₆-Alkenyl, steht,
und
n 0, 1 oder 2 ist, sowie deren optische Isomeren und Salze.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren im wesentlichen cyclin-abhängige Kinasen, worauf auch deren Wirkung zum Beispiel gegen Krebs, wie solide Tumoren und Leukämie, Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis, Alopezie, und Multiple Sklerose, Chemotherapeutika-induzierte Alopezie und Mukositis,
10 kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, infektiöse Erkrankungen, wie z. B. durch unizelluläre Parasiten, wie Trypanosoma, Toxoplasma oder Plasmodium, oder durch Pilze hervorgerufen, nephrologische Erkrankungen, wie z. B. Glomerulonephritis, chronische neurodegenerative Erkrankungen, wie Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose,
15 Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, akute neurodegenerative Erkrankungen, wie Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, virale Infektionen, wie z. B. Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C, und HIV Erkrankungen basiert.

20 Der eukaryote Zellteilungszyklus stellt die Duplikation des Genoms und seine Verteilung auf die Tochterzellen sicher, indem er eine koordinierte und regulierte Abfolge von Ereignissen durchläuft. Der Zellzyklus wird in vier aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt: Die G1 Phase repräsentiert die Zeit vor der DNA-Replikation, in der die Zelle wächst und für externe Stimuli empfänglich
25 ist. In der S Phase repliziert die Zelle ihre DNA, und in der G2 Phase bereitet sie sich auf den Eintritt in die Mitose vor. In der Mitose (M Phase) wird die replizierte DNA getrennt und die Zellteilung vollzogen.

Die Zyklin-abhängigen Kinasen (CDKs), eine Familie von Ser/Thr-Kinasen, deren
30 Mitglieder die Bindung eines Zyklins (Cyc) als regulatorische Untereinheit zu ihrer Aktivierung benötigen, treiben die Zelle durch den Zellzyklus. Unterschiedliche CDK/Cyc Paare sind in den verschiedenen Phasen des Zellzyklus aktiv. Für die grundlegende Funktion des Zellzyklus bedeutende CDK/Cyc Paare sind beispiels-

weise CDK4(6)/CycD, CDK2/CycE, CDK2/CycA, CDK1/CycA und CDK1/CycB.

Einige Mitglieder der CDK-Enzymfamilie haben eine regulatorische Funktion indem sie die Aktivität der vorgenannten Zellzyklus-CDKs beeinflussen, während anderen Mitgliedern der CDK-Enzymfamilie noch keine bestimmte Funktion

5 zugeordnet werden konnte. Eine von diesen, CDK5, zeichnet sich dadurch aus, daß sie eine atypische, von den Zyklinen abweichende, regulatorische Untereinheit besitzt (p35), und ihre Aktivität im Gehirn am höchsten ist.

Der Eintritt in den Zellzyklus und das Durchlaufen des "Restriction Points", der die

10 Unabhängigkeit einer Zelle von weiteren Wachstumssignalen für den Abschluß der begonnenen Zellteilung markiert, werden durch die Aktivität der CDK4(6)/CycD und CDK2/CycE Komplexe kontrolliert. Das wesentliche Substrat dieser CDK-Komplexe ist das Retinoblastoma-Protein (Rb), das Produkt des Retinoblastoma Tumorsuppressor Gens. Rb ist ein transkriptionelles Ko-

15 Repressor Protein. Neben anderen noch weitgehend unverstandenen Mechanismen, bindet und inaktiviert Rb Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ, und bildet transkriptionelle Repressorkomplexe mit Histon-Deacetylasen (HDAC)

(Zhang H.S. et al. (2000). Exit from G1 and S phase of the cell cycle is regulated by repressor complexes containing HDAC-Rb-hSWI/SNF and Rb-hSWI/SNF. Cell

20 101, 79-89). Durch die Phosphorylierung des Rb durch CDKs werden gebundene E2F Transkriptionsfaktoren freigesetzt und führen zu transkriptioneller Aktivierung von Genen, deren Produkte für die DNA Synthese und die Progression durch die S-Phase benötigt werden. Zusätzlich bewirkt die Rb-Phosphorylierung die

Auflösung der Rb-HDAC Komplexe, wodurch weitere Gene aktiviert werden. Die

25 Phosphorylierung von Rb durch CDK's ist mit dem Überschreiten des "Restriction Points" gleichzusetzen. Für die Progression durch die S-Phase und deren Abschluß ist die Aktivität der CDK2/CycE und CDK2/CycA Komplexe notwendig,

z. B. wird die Aktivität der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ mittels Phosphorylierung durch CDK2/CycA abgeschaltet sobald die Zellen in die S-

30 Phase eingetreten sind. Nach vollständiger Replikation der DNA steuert die CDK1 im Komplex mit CycA oder CycB den Eintritt und das Durchlaufen der Phasen G2 und M (Abb. 1).

Entsprechend der außerordentlichen Bedeutung des Zellteilungszyklus ist das Durchlaufen des Zyklus streng reguliert und kontrolliert. Die Enzyme, die für die Progression durch den Zyklus notwendig sind, müssen zu dem richtigen Zeitpunkt aktiviert werden, und auch wieder abgeschaltet werden sobald die entsprechende Phase durchlaufen ist. Entsprechende Kontrollpunkte ("Checkpoints") arretieren die Progression durch den Zellzyklus falls DNA-Schäden detektiert werden, oder die DNA-Replikation, oder der Aufbau des Spindelapparates noch nicht beendet ist.

Die Aktivität der CDKs wird durch verschiedene Mechanismen, wie Synthese und Degradation der Zyklone, Komplexierung der CDKs mit den entsprechenden Zyklonen, Phosphorylierung und Dephosphorylierung regulatorischer Thr- und Tyr-Reste, und die Bindung natürlicher inhibitorischer Proteine, direkt kontrolliert. Während die Proteinmenge der CDKs in einer proliferierenden Zelle relativ konstant ist, oszilliert die Menge der einzelnen Zyklone mit dem Durchlaufen des Zyklus. So wird zum Beispiel die Expression von CycD während der frühen G1 Phase durch Wachstumsfaktoren stimuliert, und die Expression von CycE wird nach Überschreiten des "Restriktion Points" durch die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ induziert. Die Zyklone selbst werden durch Ubiquitin-vermittelte Proteolyse abgebaut. Aktivierende und inaktivierende Phosphorylierungen regulieren die Aktivität der CDK's, zum Beispiel phosphorylieren CDK-aktivierende Kinasen (CAKs) Thr160/161 der CDK1, wohingegen die Familie der Wee1/Myt1 Kinasen CDK1 durch Phosphorylierung von Thr14 und Tyr15 inaktivieren. Diese inaktivierenden Phosphorylierungen können durch cdc25 Phosphatasen wieder aufgehoben werden. Sehr bedeutsam ist die Regulation der Aktivität der CDK/Cyc-Komplexe durch zwei Familien natürlicher CDK Inhibitorproteine (CKIs), den Proteinprodukten der p21 Genfamilie (p21, p27, p57) und der p16 Genfamilie (p15, p16, p18, p19). Mitglieder der p21 Familie binden an Zyklin-Komplexe der CDKs 1,2,4,6, inhibieren aber nur Komplexe die CDK1 oder CDK2 enthalten. Mitglieder der p16 Familie sind spezifische Inhibitoren der CDK4- und CDK6-Komplexe.

Oberhalb dieser komplexen direkten Regulation der Aktivität der CDKs liegt die Ebene der Kontrollpunkt-Regulation. Kontrollpunkte erlauben der Zelle das

geordnete Abläufen der einzelnen Phasen während des Zellzykluses zu verfolgen. Die wichtigsten Kontrollpunkte liegen am Übergang von G1 nach S und von G2 nach M. Der G1-Kontrollpunkt stellt sicher, daß die Zelle keine DNA-Synthese beginnt falls sie nicht entsprechend ernährt ist, mit anderen Zellen oder dem

5 Substrat korrekt interagiert, und ihre DNA intakt ist. Der G2/M Kontrollpunkt stellt die vollständige Replikation der DNA und den Aufbau der mitotischen Spindel sicher, bevor die Zelle in die Mitose eintritt. Der G1 Kontrollpunkt wird von dem Genprodukt des p53 Tumorsuppressorgens aktiviert. p53 wird nach Detektion von Veränderungen im Metabolismus oder der genomischen Integrität der Zelle

10 aktiviert und kann entweder einen Stopp der Zellzyklusprogression oder Apoptose auslösen. Dabei spielt die transkriptionelle Aktivierung der Expression des CDK Inhibitorproteins p21 durch p53 eine entscheidende Rolle. Ein zweiter Zweig des G1 Kontrollpunktes umfaßt die Aktivierung der ATM und Chk1 Kinasen nach DNA-Schädigung durch UV-Licht oder ionisierende Strahlung und schließlich die

15 Phosphorylierung und den nachfolgenden proteolytischen Abbau der cdc25A Phosphatase (Mailand N. et al. (2000). Rapid destruction of human cdc25A in response to DNA damage. Science 288, 1425-1429). Daraus resultiert eine Arretierung des Zellzykluses, da die inhibitorische Phosphorylierung der CDKs nicht entfernt wird. Nach Aktivierung des G2/M Kontrollpunktes durch Schädigung

20 der DNA sind beide Mechanismen in ähnlicher Weise daran beteiligt, die Progression durch den Zellzyklus zu stoppen.

Der Verlust der Regulation des Zellzykluses und der Verlust der Funktion der Kontrollpunkte sind Charakteristika von Tumorzellen. Der CDK-Rb-Signalweg ist in

25 über 90% humaner Tumorzellen von Mutationen betroffen. Diese Mutationen, die schließlich zur inaktivierenden Phosphorylierung des RB führen, schließen die Überexpression von D- und E-Zyklinen durch Genamplifikation oder chromosomale Translokationen, inaktivierende Mutationen oder Deletionen von CDK-Inhibitoren des p16-Typs, sowie erhöhten (p27) oder verminderten (CycD)

30 Proteinabbau ein. Die zweite Gruppe von Genen, die durch Mutationen in Tumorzellen getroffen sind, kodiert für Komponenten der Kontrollpunkte. So ist p53, das essentiell für die G1 und G2/M Kontrollpunkte ist, das am häufigsten mutierte Gen in humanen Tumoren (ca. 50%). In Tumorzellen, die p53 ohne

Mutation exprimieren, wird es häufig aufgrund einer stark erhöhten Proteindegradation inaktiviert. In ähnlicher Weise sind die Gene anderer für die Funktion der Kontrollpunkte notwendiger Proteine von Mutationen betroffen, zum Beispiel ATM (inaktivierende Mutationen) oder cdc25 Phosphatasen

5 (Überexpression).

Überzeugende experimentelle Daten deuten darauf hin, daß CDK2/Cyc-Komplexe eine entscheidende Position während der Zellzyklusprogression einnehmen: (1) Sowohl dominant-negative Formen der CDK2, wie die transkriptionelle Repression
10 der CDK2 Expression durch anti-sense Oligonukleotide bewirken einen Stopp der Zellzyklusprogression. (2) Die Inaktivierung des CycA Gens in Mäusen ist letal. (3) Die Störung der Funktion des CDK2/CycA Komplexes in Zellen mittels zell-permeabler Peptide führte zur Tumorzell-selektiven Apoptose (Chen Y.N.P. et al. (1999). Selective killing of transformed cells by cyclin/cyclin-dependent kinase 2
15 antagonists. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 4325-4329).

Veränderungen der Zellzykluskontrolle spielen nicht nur bei Krebserkrankungen ein Rolle. Der Zellzyklus wird durch eine Reihe von Viren, sowohl durch transformierende, wie durch nicht-transformierende, aktiviert um die Vermehrung
20 der Viren in der Wirtszelle zu ermöglichen. Der fälschliche Eintritt in den Zellzyklus von normalerweise post-mitotischen Zellen wird mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht .

Die Mechanismen der Zellzyklusregulation, ihrer Veränderungen in Krankheiten und eine Vielzahl von Ansätzen zur Entwicklung von Inhibitoren der

25 Zellzyklusprogression und speziell der CDKs wurden bereits in mehreren Publikationen ausführlich zusammenfassend beschrieben (Sielecki T.M. et al. (2000). Cyclin-dependent kinase inhibitors: useful targets in cell cycle regulation. J. Med. Chem. 43, 1-18; Fry D.W. & Garrett M.D. (2000). Inhibitors of cyclin-dependent kinases as therapeutic agents for the treatment of cancer. Curr. Opin. Oncol. Endo. Metab. Invest. Drugs 2, 40-59; Rosiania G.R. & Chang Y.T. (2000).
30 Targeting hyperproliferative disorders with cyclin dependent kinase inhibitors. Exp. Opin. Ther. Patents 10, 215-230; Meijer L. et al. (1999). Properties and potential applications of chemical inhibitors of cyclin-dependent kinases. Pharmacol. Ther.

82, 279-284; Senderowicz A.M. & Sausville E.A. (2000). Preclinical and clinical development of cyclin-dependent kinase modulators. J. Natl. Cancer Inst. 92, 376-387).

- 5 Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelantine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur
- 10 Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.
- 15 Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder
- 20 Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

- Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch
- 25 Mischungen davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet werden.

- Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form
- 30 erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

Die enteralen, parenteralen und oralen Applikationen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

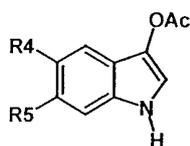
Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200
5 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären
10 Erkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen, wobei unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen,
15 Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung,
20 unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur
25 Behandlung der oben aufgeführten Erkrankungen, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I enthalten, sowie Arzneimittel mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind unter
30 anderem hervorragende Inhibitoren der cyclin-abhängigen Kinasen, wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9, sowie der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 β).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich herstellen, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II

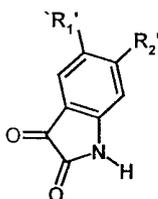


II

5

in der R⁴ und R⁵ die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

10



III

in der R¹ und R² die in der allgemeinen Formel I unter R¹ und R² angegebenen Bedeutungen haben und R^{1'} und R^{2'} sich von R¹ und R² insofern unterscheiden können, daß die Oxidationsstufe am Schwefel noch nicht der endgültigen entsprechen muß.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. Es ist ebenfalls möglich, alle hier beschriebenen Umsetzungen in Parallel-Reaktoren oder mittels kombinatorischer Arbeitstechniken durchzuführen.

Die Isomergemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

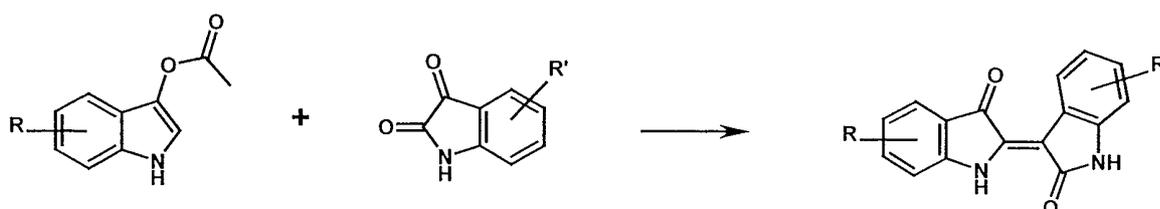
Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

5

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt im wesentlichen nach folgendem Schema:

5



Hierin steht R für R⁴ und R⁵ und R' für R¹ und R² der allgemeinen Formel I.

- 10 Darüber hinaus kann das Einführen von Substituenten auch in einer der Bildung der Indirubine nachgeschalteten Transformation erfolgen.

Die Synthese der Indirubine kann beispielsweise analog zu der in der Literatur beschriebenen Umsetzung durch Reaktion des entsprechenden Isatins mit einem

- 15 Indoxylacetat erfolgen. Zur Erhöhung der Ausbeute und der Minimierung von Nebenreaktionen sollte die Umsetzung unter Schutzgas (z.B. Argon, Stickstoff) erfolgen. Die generelle Technik der Synthese ist in der Lit. (G.A. Russell, G. Kaupp, *J. Am. Chem. Soc.* 1969, **91**, 3851-3859) beschrieben.

- 20 Die Darstellung der Sulfoxide erfolgt durch Umsetzung der entsprechenden Sulfanyl-Derivate in Gegenwart eines Oxidationsmittels. Dies kann beispielsweise mCPBA oder H₂O₂ etc. sein. Der Stand der Technik ist in der Literatur umfassend beschrieben (vgl. S. Uemura in Trost, Fleming Comprehensive Organic Synthesis, Volume 7, Pergamon Press, 1991, 757-787; M. Madesclaire, *Tetrahedron*, **4**, 1986, 25 5459-5495; J. Drabowicz, M. Mikolajczyk *Org. Prep. Proced. Int.* 1982, **14**, 45-89). Alternativ kann die Synthese der Indirubin-Sulfoxide auch durch Überführung geeigneter Ausgangsmaterialien (beispielsweise Thio-Isatine oder Thio-Indoxylacetate) in die entsprechenden Sulfoxide und anschließende Kondensation

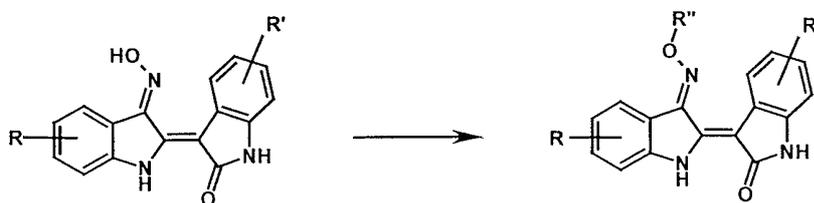
zu den Indirubinen erfolgen. In Gegenwart geeigneter Katalysatoren lassen sich ebenfalls gezielt die Enantiomere darstellen (S. Uemura in Trost, Fleming Comprehensive Organic Synthesis, Volume 7, Pergamon Press, 1991, 777-787). Ferner ist auch die Oxidation in Gegenwart von Enzymen durchführbar (vgl. H. L. Holland, *Chem. Rev.* 1988, 88, 473-485.).

Die Darstellung der Sulfone erfolgt durch Umsetzung der entsprechenden Sulfanyl-Derivate in Gegenwart eines Oxidationsmittels; dies kann beispielsweise mCPBA oder H₂O₂ etc. sein. Der Stand der Technik ist in der Literatur umfassend beschrieben (vgl. S. Uemura in Trost, Fleming Comprehensive Organic Synthesis, Volume 7, Pergamon Press, 1991, 757-787). Alternativ kann die Synthese der Indirubin-Sulfoxide auch durch Überführung geeigneter Ausgangsmaterialien (beispielsweise Thio-Isatine oder Thio-Indoxylacetate) in die entsprechenden Sulfoxide und anschließende Kondensation zu den Indirubinen erfolgen.

15

Die Synthese der Oxime erfolgt durch Umsetzung der korrespondierenden Carbonylverbindung mit Hydroxylamin, analog zu der in der Literatur bekannten Vorschrift (C. Li et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* (1996), 69, 1621-1627).

20 Die Darstellung der Oxim-Ether (siehe Schema) erfolgt aus den korrespondierenden Oximen durch Basen-katalysierte Veretherung in Gegenwart eines Alkylierungsmittels. Als Base für diese Umsetzung können anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Als Solvens finden protisch oder



aprotische polare Medien Verwendung.

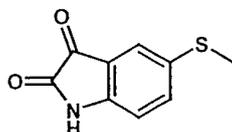
25 In dem Schema hat R die Bedeutung von R⁴ und R⁵, R'' die Bedeutung von R⁷ und R' die Bedeutung von R¹ und R² der allgemeinen Formel I.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der für die Synthese der Indirubinderivate benötigten Ausgangsverbindungen.

5 Herstellung der Isatine

A-1) 5-Methylsulfanyl-1H-indole-2,3-dione

Die Synthese des 5-Methylsulfanyl-1H-indole-2,3-diones erfolgt analog der in der
10 Literatur beschriebenen Vorschrift (vgl. K. Brand, E. Völker, *Arch. Pharm.* 1934,
272, 257-268). Die Synthese zu Isatinen kann aber auch durch Lithierung der
entsprechenden Edukte und anschließender Kondensation (vgl. P. Hewawasam,
N.A. Meanwell, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 7303-7306) oder durch Palladium-
katalysierte Umsetzung in Gegenwart von Kohlenstoffmonoxid (vgl. K. Smith, G.A.
15 El-Hiti, A.C. Hawes, *Synlett*, 1999, 945-947) erfolgen.



20 ¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 2.48 (s, 3H), 6.89 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 3
Hz), 7.54 (dd, 1H, J = 9 Hz, J = 3 Hz), 11.05 (s, 1H).

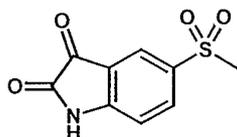
MS (ESI): 193 (43) (M), 165 (100), 122 (80).

Schmelzpunkt: 170°C (Zersetzung)

25

A-2) 5-Methylsulfonyl-1H-indole-2,3-dione

193 mg (1.0 mmol) 5-Methylsulfonyl-1H-indole-2,3-dione wurden bei Raumtemperatur in 12 mL Dichlormethan gelöst und portionsweise mit insgesamt 496 mg (2.3 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 24 h bei Raumtemp gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Dichlormethan verdünnt und die organische Phase zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Salzsäure kraftig angesäuert und erneut mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel erhielt man 59 mg (26%) des gewünschten Produktes.



15

¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 3.22 (s, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 11.47 (s, 1H).

MS (ESI): 225 (38) (M), 197 (100).

Schmelzpunkt: 260-263°C

20

B-1) Herstellung der Indoxylacetate

Die Synthese der Indoxyl-Acetate erfolgt analog zu dem in der Lit. (Friedlaender, Bruckner, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, 388) genannten Verfahren. Sofern die

5 Verbindungen kommerziell verfügbar waren, wurden diese ohne vorhergehende Reinigung für die Synthese eingesetzt.

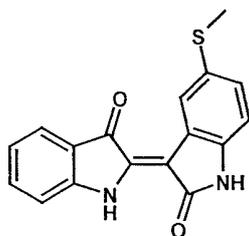
Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

5 Beispiel 1.0

5-Methylsulfanyl-indirubin

22 ml Methanol, p.a., werden in einem Kolben unter Stickstoff vorgelegt.

- 10 Nacheinander gibt man 467 mg (2.58 mmol) Indoxylacetat, 500 mg (2.58 mmol) 5-Methylsulfanyl-1*H*-indole-2,3-dione und 603 mg (5.69 mmol) Natriumcarbonat hinzu und entgast die Reaktionsmischung für 20 Minuten mittels Durchleiten von Stickstoff. Anschließend rührt man die Reaktionsmischung über Nacht bei
- 15 Raumtemperatur. Nach beendeter Umsetzung werden die Kristalle durch Filtration abgetrennt und mit Wasser neutral gewaschen. Der Rückstand wird aus heißem Ethanol umkristallisiert und im Vakuum getrocknet. Man isolierte das gewünschte Produkt in Form dunkelvioletter Kristalle (503 mg, 63%). Durch Kristallisation der Mutterlauge konnten weitere 13% (101 mg) der gewünschten Verbindung erhalten werden.



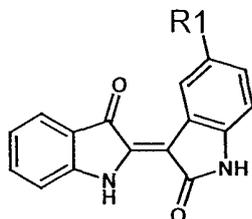
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- D_6): δ 2.56 (s, 3H), 6.98 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.10 (dt, 1H, $J = 7$ Hz), 7.28 (dd, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.63 (dt, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.97 (d, 1H), 9.89 (br s, 1H), 10.83 (br s, 1H).

MS % (ESI): 308 (100) (M+H).

25

Schmelzpunkt: >210 °C (Ethanol)

In analoger Verfahrensweise wird auch folgende Verbindung hergestellt:

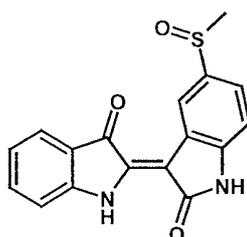


5

Beispiel-Nr.	R ¹	Schmelzpunkt [°C] und MS
1.1	-SO ₂ CH ₃	>300 EI: M+340 (100%), 262 (68%), 233 (71%)

Beispiel 2.0**5-Methylsulfinyl-indirubin**

- 5 200 mg (0.5 mmol) 5-Methylsulfonyl-indirubin werden in 50 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird langsam mit 125 mg (0.65 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach beendeter Zugabe läßt man noch 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren, arbeitet wäßrig mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf und trocknet die organische Phase über Natrumsulfat. Die
- 10 abschließende chromatographische Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel liefert das gewünschte Produkt in Form tiefvioletter Kristalle (75 mg, 36%)



15

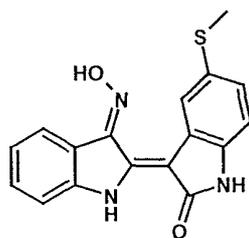
$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- D_6): δ 3.04 (s, 3H), 7.10 (dt, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H), 9.18 (d, 1H), 10.92 (br s, 1H), 11.02 (br s, 1H).

MS % (ESI): 325 (100) (M+H); 309 (57) (M-O).

Schmelzpunkt: 284 °C (Ethanol)

Beispiel 4.0**5-Methylsulfanyl-3'-hydroxyimino-indirubin**

- 5 50 mg (0.16 mmol) 5-Methylsulfanyl-indirubin werden in 1 ml Ethanol gelöst. Nacheinander werden 50 mg (0.72 mmol) Hydroxylammoniumchlorid und 200 mg (3.56 mmol) festes Kaliumhydroxid hinzugegeben. Die Reaktionmischung wird am Rückfluß erwärmt. Nach einer Stunde wird die Reaktionmischung abgekühlt und mit Wasser versetzt. Man filtriert den Feststoff ab und säuert das Filtrat mit
- 10 Essigsäure an. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Man erhält das Produkt in Form roter Nadeln (10 mg, 31%).



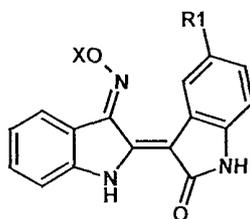
15

MS % (ESI): 324 (98) (M+H); 308 (100) (M-NOH).

Schmelzpunkt: 156 °C

20

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

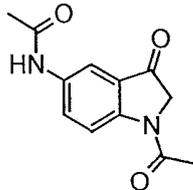


5

Beispiel-Nr.	X	R ¹	Schmelzpunkt (°C) und MS
4.1	H	-S(O)CH ₃	274
4.2	CH ₂ =CH-CH ₂ -	-SCH ₃	EI: M+ 364 (100%), 258 (28%), 120 (40%)

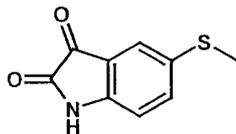
Beispiel 5.0**5-Methylsulfanyl- 5'-N-acetylindirubin**

5 121 mg (0,52 mmol) der Verbindung



und 127 mg (0,5 mmol) der Verbindung

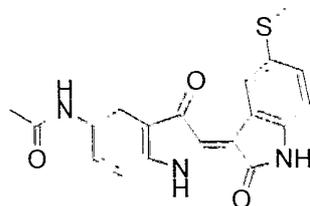
10



werden in 3 ml Eisessig aufgeschlemmt, mit 0,1 ml konzentrierter Salzsäure
versetzt und dann unter Argon-Atmosphäre 5 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach

15 Abkühlen wird mit Ethanol verdünnt. Anschließend werden die Kristalle abgesaugt
und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 53% der Theorie an Verbindung

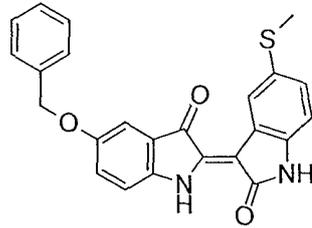


20

DMSO-d₆ : 2.05 (3 H, s), 6.87 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1 H, d d, J = 8 Hz, 1 Hz),
7.33 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.6 (1 H, d d, J = 8 Hz, 1 Hz), 8.0 (1 H, d, J = 1 Hz), 8.8 (1
H, d, J = 1 Hz), 10.05 (1 H, s), 10.89 (1 H, s), 10.98 (1 H, s).

EI : M⁺ 365 (100 %), 323 (40 %), 280 (18 %).

In analoger Verfahrensweise wird auch folgende Verbindung hergestellt:



5

EI: M+ 414 (30%), 323 (100%), 91 (70%).

Beschreibung der Abbildung

- 5 Fig. 1 zeigt das vereinfachte Schema der Zellzyklusregulation in Vertebraten.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

5

Beispiel 1

CDK2/CycE Kinase Assay

10 Rekombinante CDK2- und CycE-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Sf9), wurden von Dr. Dieter Marmé, Klinik für Tumorbologie Freiburg, erhalten. Histon III S, das als Kinase-Substrat verwendet wurde, wurde bei der Fa. Sigma gekauft.

15 CDK2/CycE (50 ng/Meßpunkt) wurde für 15 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des Bereiches 0,01 - 100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH8,0, 10 mM MgCl₂, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM Adenosintrisphosphat (ATP), 10 µg/Meßpunkt Histon III S, 0,2 µCi/Meßpunkt ³³P-gamma ATP, 0,05% NP40, 12,5% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von
20 EDTA-Lösung (250 mM, pH8,0, 14 µl/Meßpunkt) gestoppt.

Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac) aufgetragen, und nicht-eingebautes ³³P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit
25 Szintillator-Streifen (MeltiLex™ A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem ³³P (Substratphosphorylierung) wurde durch Szintillationsmessung in einem gamma-Strahlungsmeßgerät (Wallac) bestimmt.

Beispiel 2

CDK1/CycB Kinase Assay

5

Rekombinante CDK1- und CycB-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Sf9), wurden von Dr. Dieter Marmé, Klinik für Tumorbilogie Freiburg, erhalten. Histon IIIIS, das als Kinase-Substrat verwendet wurde, wurde bei der Fa. Sigma gekauft.

10

CDK1/CycB (50 ng/Meßpunkt) wurde für 15 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des Bereiches 0,01 - 100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH8,0, 10 mM MgCl₂, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM Adenosintrisphosphat (ATP), 10 µg/Meßpunkt Histon IIIIS, 0,2 µCi/Meßpunkt ³³P-gamma ATP, 0,05% NP40, 12,5% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von

15

EDTA-Lösung (250 mM, pH8,0, 14 µl/Meßpunkt) gestoppt. Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac) aufgetragen, und nicht-eingebautes ³³P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem

20

Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit Szintillator-Streifen (MeltiLex™ A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem ³³P (Substratphosphorylierung) wurde durch Szintillationsmessung in einem gamma-Strahlungsmeßgerät (Wallac) bestimmt.

25

Beispiel 3

CDK4/CycD1 Kinase Assay

5

Rekombinante CDK4- und CycD1-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Sf9), wurden von Dr. Dieter Marmé, Klinik für Tumorbiologie Freiburg, erhalten. Das Kinase-Substrat, ein GST-Fusionsprotein des 20 kD C-terminalen Fragmentes des Rb Proteins, wurde von

10 Dr. Dieter Marmé, Klinik für Tumorbiologie Freiburg, erhalten.

CDK4/CycD1 (200 ng/Meßpunkt) wurde für 15 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des Bereiches 0,01 - 100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH8,0, 10 mM MgCl₂, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM Adenosintrisphosphat

15 (ATP), 1 µg/Meßpunkt C-terminales Rb-GST-Fusionsprotein, 0,2 µCi/Meßpunkt ³³P-gamma ATP, 0,05% NP40, 12,5% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von EDTA-Lösung (250 mM, pH8,0, 14 µl/Meßpunkt) gestoppt.

Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac)

20 aufgetragen, und nicht-eingebautes ³³P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit Szintillator-Streifen (MeltiLex™ A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem ³³P (Substratphosphorylierung) wurde

25 durch Szintillationsmessung in einem gamma-Strahlungsmeßgerät (Wallac) bestimmt.

Beispiel 4

Proliferationsassay

5

Kultivierte humane Tumorzellen (wie angegeben) wurden in einer Dichte von 5000 Zellen/Meßpunkt in einer 96-well Multititerplatte in 200 µl des entsprechenden Wachstumsmediums ausplattiert. Nach 24 Stunden wurden die Zellen einer Platte (Nullpunkt-Platte) mit Kristallviolett gefärbt (s.u.), während das Medium der

10

anderen Platten durch frisches Kulturmedium (200 µl), dem die Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen (0 µM, sowie im Bereich 0,01 - 30 µM; die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid betrug 0,5%) zugesetzt waren, ersetzt. Die Zellen wurden für 4 Tage in Anwesenheit der Testsubstanzen

15

inkubiert. Die Zellproliferation wurde durch Färbung der Zellen mit Kristallviolett bestimmt: Die Zellen wurden durch Zugabe von 20 µl/Meßpunkt einer 11%igen

Glutaraldehyd-Lösung 15 min bei Raumtemperatur fixiert. Nach dreimaligem Waschen der fixierten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur

getrocknet. Die Zellen wurden durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 0,1%igen Kristallviolett-Lösung (pH durch Zugabe von Essigsäure auf pH3 eingestellt)

20

gefärbt. Nach dreimaligem Waschen der gefärbten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Der Farbstoff wurde durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 10%igen Essigsäure-Lösung gelöst. Die Extinktion wurde photometrisch bei einer Wellenlänge von 595 nm bestimmt. Die prozentuale

Änderung des Zellwachstums wurde durch Normalisierung der Meßwerte auf die

25

Extinktionwerte der Nullpunktplatte (=0%) und die Extinktion der unbehandelten (0 µM) Zellen (=100%) berechnet.

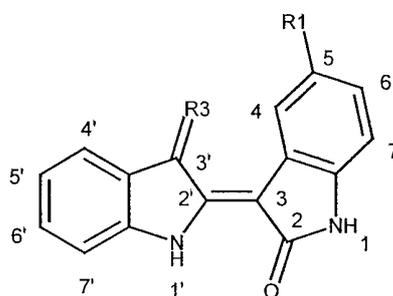
Die Ergebnisse der Tests sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt.

Beispiel Nr.	CDK2 IC₅₀ [μM]	MCF-7 IC₅₀ [μM]
5.0	0,11	5
5.1	5	-

Überlegenheitsnachweis der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen

- 5 Zum Nachweis der Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen mit strukturnahen bekannten Verbindungen sowohl im Enzym-Test als auch im Zelltest verglichen. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle aufgeführt:

10



Me = Methyl

Beispiel-Nr.	R ¹	R ³	CDK2 IC ₅₀ [μM]	MCF-7 IC ₅₀ [μM]	H460 IC ₅₀ [μM]	HCT116 IC ₅₀ [μM]	DU145 IC ₅₀ [μM]
1.0	SMe	O	0,3	0,5			
1.1	SO ₂ Me	O	0,07	>10			
2.0	SOMe	O	0,08	1,5	4,0	2,5	6
4.1	SOMe	NOH	0,08	1,5	3,0	2,0	3,0
4.0	SMe	NOH	0,02	0,7	1,0	0,6	1,0
Verbindung Nr. 11, Seite 14, Tabelle 2 der WO99/62503	SO ₃ H	O	0,3	>10	>10	>10	>10
Verbindung Nr. 6, Seite 14, Tabelle 2 der WO99/62503	Me	O	3	1	>10	10	>10

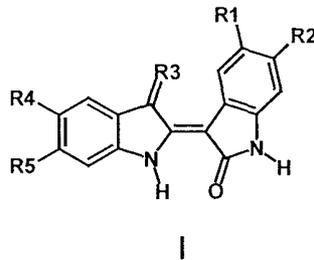
Beispiel-Nr.	R ¹	R ³	CDK2 IC ₅₀ [µM]	MCF-7 IC ₅₀ [µM]	H460 IC ₅₀ [µM]	HCT116 IC ₅₀ [µM]	DU145 IC ₅₀ [µM]
Verbindung Nr. 10, Seite 14, Tabelle 2 der WO 99/62503	H	NOH	0,9	6			

Aus der Tabelle ist zu erkennen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen sowohl im Enzym-Test, als auch im Zell-Test deutlich höhere Aktivitäten am

- 5 Enzym und in MCF-7-Zellen als die aus dem engsten Stand der Technik (WO99/62503) bekannten Verbindungen aufweisen. Damit sind die erfindungsgemäßen Verbindungen den bekannten Verbindungen weit überlegen. Zu beachten ist hierbei, daß der Substituent an R¹ entscheidend für die Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen ist und die übrigen
- 10 Substituenten keine wesentliche Änderung der Wirksamkeit der Grundverbindungen bewirken.

Patentansprüche

1. Schwefelhaltige Indirubin-derivate der allgemeinen Formel I,



5

in der

R¹ und R² für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitroso, Nitro,
 gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome
 unterbrochenes C₁-C₁₀-Alkoxy; gegebenenfalls ein- oder
 10 mehrfach mit Halogen, Hydroxy und/ oder Amino
 substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl; gegebenenfalls ein- oder mehrfach
 mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-
 Alkoxy substituiertes Aryl oder Heteroaryl; oder
 15 gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl,
 Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes und
 gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthaltendes
 Aralkyl, Aryloxy, Methylenaryloxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-
 Cycloalkenyl oder C₃-C₇-Methylencycloalkyl; oder
 20 gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl,
 Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes
 Hydroxylamino, Phosphat, Phosphonat, Sulfat, Sulfonat,
 Sulfonamid; oder eine -COM-Gruppe, -COOM-Gruppe, -
 CH₂COOM-Gruppe, -CONR¹⁰R¹¹-Gruppe, -NR¹⁰R¹¹-Gruppe,
 25 -SO₂NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -N=N-R⁸-Gruppe oder eine -S(O)_nR⁶-
 Gruppe; oder ein O-Glykosid oder N-Glykosid, wobei die

Glykoside ausgewählt sind aus der Gruppe der Mono- oder Disaccharide, stehen,

R^3 für Sauerstoff, Schwefel, Selen, Tellur oder die Gruppe =NOR⁷ oder =NR⁹ steht,

5 R^4 und R^5 für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitroso, Nitro, gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochenes C₁-C₁₀-Alkoxy; gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy und/ oder Amino substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl; gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Aryl, Benzyl, Benzyloxy oder Heteroaryl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes und gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthaltendes Aralkyl, Aryloxy,

10 Methylenearyloxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkenyl oder C₃-C₇-Methylenecycloalkyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Hydroxylamino, Phosphat, Phosphonat, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamid; oder eine -COM-Gruppe, -COOM-Gruppe, -CH₂COOM-Gruppe, -CONR¹⁰R¹¹-Gruppe, -NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -NHCO-C₁-C₆-Alkyl-Gruppe, -SO₂NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -N=N-R⁸-Gruppe oder eine -S(O)_nR⁶-Gruppe; oder ein O-Glykosid oder N-Glykosid, wobei die Glykoside ausgewählt sind aus der Gruppe der Mono- oder

25 Disaccharide, stehen,
und

R^6 für Wasserstoff, ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy und/ oder Amino substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl; gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkyl und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Aryl, Heteroaryl oder C₃-C₈-Cycloalkyl steht,

30 oder

R^1 und R^2

oder

R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander einen Ring mit 1 bis 4 -CH₂-Gruppen bilden, die unabhängig voneinander gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Halogen, Hydroxy, Nitroso, Nitro, C₁-C₁₀-Alkoxy, gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy und/oder Amino substituiertem C₁-C₁₈-Alkyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertem Aryl oder Heteroaryl, oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertem und gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthaltendem Aralkyl, Aryloxy, Methylenaryloxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkenyl oder C₃-C₇-Methylencycloalkyl, oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertem Hydroxylamino, Phosphat, Phosphonat, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamid, oder einer -COM-Gruppe, -COOM-Gruppe, -CH₂COOM-Gruppe, -CONR¹⁰R¹¹-Gruppe, -NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -SO₂NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -N=N-R⁸-Gruppe oder einer -S(O)_nR⁶-Gruppe; oder ein O-Glykosid oder N-Glykosid, wobei die Glykoside ausgewählt sind aus der Gruppe der Mono- oder Disaccharide, substituiert sind,

R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochenes C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₃-C₈-Cycloalkenyl oder gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen und/oder Amino substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

R⁸ für gegebenenfalls durch ein oder mehrere Carboxyl-, Phosphoryl- oder Sulfonat-Gruppen substituiertes Aryl steht,

R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Carboxy-, Phosphoryl- oder Sulfonat-Gruppen substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl oder für eine gegebenenfalls mit Aralkyl oder

- Sulfonat substituierte Aryl-Gruppe mit ein oder mehreren Heteroatomen steht,
- 5 R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gegebenenfalls mit Hydroxy und/oder Amino substituiertes C_1 - C_{18} -Alkyl, Aryl, Hetero-aryl oder Acyl; oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochenes C_1 - C_{18} -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl oder C_3 - C_8 -Cycloalkenyl bedeuten, oder
- 10 R^{10} oder R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom der Aminogruppe ein C_3 - C_8 -Cycloalkyl bildet, welches ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann, bedeuten,
- 15 M für Wasserstoff, gegebenenfalls durch eine oder mehrere Hydroxy- und/ oder Amino-Gruppen substituiertes C_1 - C_{18} -Alkyl oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,
- n 0, 1 oder 2 ist und
- 20 mindestens einer der Reste R^1 , R^2 , R^4 , R^5 mit einer $-S(O)_nR^6$ -Gruppe substituiert ist, sowie deren optische Isomeren und Salze.
2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der
- R^1 für die Gruppe $-S(O)_nR^6$ steht
- R^2 für Wasserstoff steht,
- 25 R^3 für Sauerstoff oder die Gruppe $=NOR^7$ steht,
- R^4 und R^5 für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitroso, Nitro, gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochenes C_1 - C_{10} -Alkoxy; gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy und/ oder Amino substituiertes C_1 - C_{18} -Alkyl;
- 30 gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiertes Aryl, Benzyl, Benzyloxy oder Heteroaryl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, Hydroxy, Amino und/

oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes und gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthaltendes Aralkyl, Aryloxy, Methylenaryloxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkenyl oder C₃-C₇-Methylen-cycloalkyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Hydroxylamino, Phosphat, Phosphonat, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamid; oder eine -COM-Gruppe, -COOM-Gruppe, -CH₂COOM-Gruppe, -CONR¹⁰R¹¹-Gruppe, -NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -NHCO-C₁-C₆-Alkyl-Gruppe, -SO₂NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -N=N-R⁸-Gruppe oder eine -S(O)_nR⁶-Gruppe; oder ein O-Glykosid oder N-Glykosid, wobei die Glykoside ausgewählt sind aus der Gruppe der Mono- oder Disaccharide, stehen,

und

R⁶ für Wasserstoff oder C₁-C₁₈-Alkyl steht,

oder

R¹ und R²

oder

R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander einen Ring mit 1 bis 4 -CH₂-Gruppen bilden, die unanständig voneinander gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Halogen, Hydroxy, Nitroso, Nitro, C₁-C₁₀-Alkoxy, gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy und/ oder Amino substituiertem C₁-C₁₈-Alkyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertem Aryl oder Heteroaryl, oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertem und gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthaltendem Aralkyl, Aryloxy, Methylenaryloxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkenyl oder C₃-C₇-Methylen-cycloalkyl, oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertem Hydroxylamino, Phosphat, Phosphonat, Sulfat, Sulfonat,

- 5 Sulfonamid, oder einer –COM-Gruppe, –COOM-Gruppe, –CH₂COOM-Gruppe, –CONR¹⁰R¹¹-Gruppe, –NR¹⁰R¹¹ –Gruppe, –SO₂NR¹⁰R¹¹-Gruppe, –N=N-R⁸-Gruppe oder einer –S(O)_nR⁶-Gruppe; oder ein O-Glykosid oder N-Glykosid, wobei die Glykoside ausgewählt sind aus der Gruppe der Mono- oder Disaccharide, substituiert sind,
- R⁷ für Wasserstoff, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₁-C₁₈-Alkyl steht,
- R⁸ für gegebenenfalls durch ein oder mehrere Carboxyl-, Phosphoryl- oder Sulfonat-Gruppen substituiertes Aryl steht,
- 10 R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gegebenenfalls mit Hydroxy und/oder Amino substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl, Aryl, Hetero-aryl oder Acyl; oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochenes C₁-C₁₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₃-C₈-Cycloalkenyl bedeuten,
- 15 oder
- R¹⁰ oder R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom der Aminogruppe ein C₃-C₈-Cycloalkyl bildet, welches ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann, bedeuten,
- M für Wasserstoff, gegebenenfalls durch eine oder mehrere
- 20 Hydroxy- und/ oder Amino-Gruppen substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht
- und
- 25 n 0, 1 oder 2 ist, sowie deren optische Isomeren und Salze.
3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 2, in der
- R¹ für die Gruppe –S(O)_n R⁶ steht
- 30 R² für Wasserstoff steht,
- R³ für Sauerstoff oder die Gruppe =NOR⁷ steht,
- R⁴ und R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitroso, Nitro, gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochenes

C₁-C₁₀-Alkoxy; gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy und/ oder Amino substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl; gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Aryl, Benzyl, Benzyloxy oder Heteroaryl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes und gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthaltendes Aralkyl, Aryloxy, Methylenaryloxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkenyl oder C₃-C₇-Methylen-cycloalkyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Amino und/ oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Hydroxylamino, Phosphat, Phosphonat, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamid; oder eine -COM-Gruppe, -COOM-Gruppe, -CH₂COOM-Gruppe, -CONR¹⁰R¹¹-Gruppe, -NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -NHCO-C₁-C₆-Alkyl-Gruppe, -SO₂NR¹⁰R¹¹-Gruppe, -N=N-R⁸-Gruppe oder eine -S(O)_nR⁶-Gruppe; oder ein O-Glykosid oder N-Glykosid, wobei die Glykoside ausgewählt sind aus der Gruppe der Mono- oder Disaccharide, stehen,

20 und

R⁶ für C₁-C₆-Alkyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder C₂-C₆-Alkenyl steht,

R⁸ für gegebenenfalls durch ein oder mehrere Carboxyl-, Phosphoryl- oder Sulfonat-Gruppen substituiertes Aryl steht,

25 R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gegebenenfalls mit Hydroxy und/oder Amino substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl, Aryl, Heteroaryl oder Acyl; oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochenes C₁-C₁₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₃-C₈-Cycloalkenyl bedeuten,

30 oder

R¹⁰ oder R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom der Aminogruppe ein C₃-C₈-Cycloalkyl bildet, welches ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann, bedeuten,

- M für Wasserstoff, gegebenenfalls durch eine oder mehrere Hydroxy- und/ oder Amino-Gruppen substituiertes C₁-C₁₈-Alkyl oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes Aryl oder Heteroaryl
 5 steht
 und
 n 0, 1 oder 2 ist, sowie deren optische Isomeren und Salze.
4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in
 10 der
 R¹ für die Gruppe S(O)_n R⁶ steht,
 R² für Wasserstoff steht,
 R³ für Sauerstoff oder die Gruppe -NOR⁷ steht,
 R⁴ für Wasserstoff, Benzyloxy oder für eine -NHCOCH₃-Gruppe
 15 steht,
 R⁵ für Wasserstoff steht,
 R⁶ für C₁-C₆-Alkyl steht,
 R⁷ für Wasserstoff oder C₂-C₆-Alkenyl steht,
 und
 20 n 0, 1 oder 2 ist, sowie deren optische Isomeren und Salze.
5. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung
 25 von Krebs, Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, kardiovaskularen Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronisch und akut neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen.
- 30 6. Verwendung gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskularen Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen

- Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.
- 5
- 10 7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.
8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiöse
- 15 Erkrankungen, nephrologische Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen und virale Infektionen.
9. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 und Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 7 bis 8 mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.
- 20
10. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, als Inhibitoren der cyclin-abhängigen Kinasen.
11. Verwendung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Kinase
- 25 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 oder CDK9 ist.
12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, als Inhibitoren der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 β).
- 30
13. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.

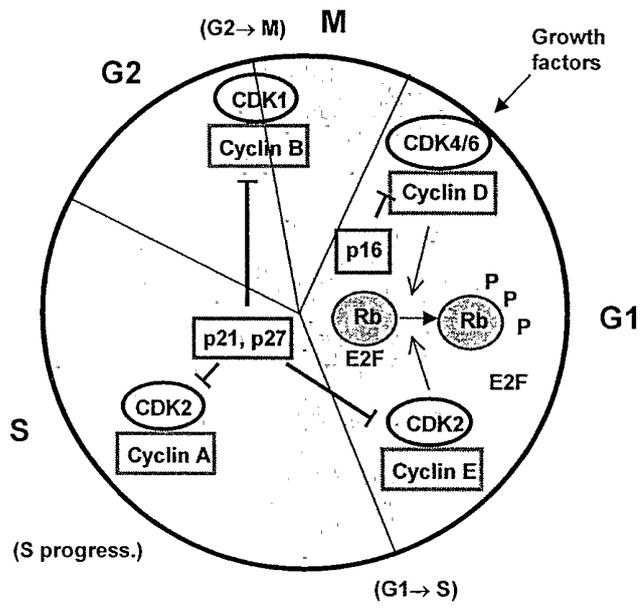


FIG. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/12007

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D209/36 C07D209/40 A61K31/404 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)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 62503 A (EISENBRAND GERHARD ;CNRS CENTRE NATIONAL DE RECH S (FR)) 9 December 1999 (1999-12-09) cited in the application claim 3; example 11 -----	1-13
X	WO 00 61555 A (EISENBRAND GERHARD) 19 October 2000 (2000-10-19) claim 1; examples 22,23 -----	1,5-13

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in 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

26 February 2002

Date of mailing of the international search report

06/03/2002

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

De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 01/12007

Patent document cited in search report	A	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9962503	A	09-12-1999		EP 0966963 A1	29-12-1999
				AU 4368799 A	20-12-1999
				BR 9910810 A	13-02-2001
				WO 9962503 A2	09-12-1999
				EP 1079826 A2	07-03-2001
				HU 0102240 A2	28-11-2001
				NO 20006027 A	22-01-2001
WO 0061555	A	19-10-2000		AU 4117800 A	14-11-2000
				BR 0009770 A	08-01-2002
				WO 0061555 A1	19-10-2000
				EP 1169305 A1	09-01-2002
				NO 20014948 A	11-10-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/12007

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D209/36 C07D209/40 A61K31/404 A61P35/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 62503 A (EISENBRAND GERHARD ;CNRS CENTRE NATIONAL DE RECH S (FR)) 9. Dezember 1999 (1999-12-09) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 3; Beispiel 11 ----	1-13
X	WO 00 61555 A (EISENBRAND GERHARD) 19. Oktober 2000 (2000-10-19) Anspruch 1; Beispiele 22,23 -----	1,5-13



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Februar 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/03/2002

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

De Jong, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

li les Aktenzeichen
PCT/EP 01/12007

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9962503	A	09-12-1999	EP	0966963 A1	29-12-1999
			AU	4368799 A	20-12-1999
			BR	9910810 A	13-02-2001
			WO	9962503 A2	09-12-1999
			EP	1079826 A2	07-03-2001
			HU	0102240 A2	28-11-2001
			NO	20006027 A	22-01-2001

WO 0061555	A	19-10-2000	AU	4117800 A	14-11-2000
			BR	0009770 A	08-01-2002
			WO	0061555 A1	19-10-2000
			EP	1169305 A1	09-01-2002
			NO	20014948 A	11-10-2001
