



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2164844 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Øversettelse publisert	2012.10.15
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.06.27
(86)	Europeisk søknadsnr	08773881.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.07.04
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.03.24
(30)	Prioritet	2007.07.12, DE, 102007032507 2008.04.29, WO, PCT/EP08/003473
(84)	Utpekete stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Merck Patent GmbH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Tyskland
(72)	Oppfinner	SCHADT, Oliver, Forststrasse 4, 63517 Rodenbach, Tyskland DORSCH, Dieter, Koenigsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt, Tyskland STIEBER, Frank, Max-Reger-Strasse 16, 69121 Heidelberg, Tyskland BLAUKAT, Andree, Branichstrasse 9, 69198 Schriesheim, Tyskland
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Pyrimidinyl-pyridazinonderivater**

(56) Anførte publikasjoner WO-A-2007/065518

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Oppfinnelsens formål var å finne nye forbindelser med verdifulle egenskaper, spesielt slike som kan anvendes for fremstilling av legemidler.

5

Foreliggende oppfinnelse angår forbindelser og anvendelsen av forbindelser hvor hemming, regulering og/eller modulering av signaloverføring via kinaser, spesielt tyrosinkinaser og/eller serin/treoninkinaser, spiller en rolle, samt farmasøytiske preparater som omfatter disse forbindelsene, og anvendelsen av forbindelsene for
10 behandling av kinase-induserte sykdommer. Foreliggende oppfinnelse angår spesielt forbindelser og anvendelsen av forbindelser hvor hemming, regulering og/eller modulering av signaloverføring via Met-kinase spiller en rolle.

En av hovedmekanismene bak cellulær regulering er overføring av ekstracellulære
15 signaler over membranen, som på sin side modulerer biokjemiske baner inne i cellen. Proteinfosorylering representerer én mekanisme for propagering av intracellulære signaler fra molekyl til molekyl, som til slutt resulterer i en cellulær respons. Disse signaloverføringskaskadene er strengt regulert og overlapper hverandre ofte, og det finnes følgelig mange proteinkinaser så vel som fosfataser. Fosforylering av proteiner
20 skjer hovedsakelig ved serin-, treonin- eller tyrosinrester, og proteinkinaser blir derfor klassifisert etter sine spesifikke fosforyleringssteder, dvs. serin/treonin-kinaser og tyrosinkinaser. Siden fosforylering er en så alminnelig prosess inne i celler og siden cellulære fenotyper i stor grad er påvirket av aktiviteten i disse banene, antas det i dag at en rekke sykdomstilstander og/eller sykdommer kan tilskrives enten avvikende
25 aktivitet eller funksjonelle mutasjoner i de molekylære komponenter av kinase-kaskader. Det er derfor viet stor oppmerksomhet til karakterisering av disse proteinene og forbindelsene som er i stand til å modulere deres aktivitet (for en oversiktsartikkel, se: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

30 Rollen til reseptor-tyrosinkinase Met i human onkogenese, samt muligheten for hemming av HGF(hepatocyt-vekstfaktor)-avhengig Met-aktivering, er beskrevet av S. Bertou et al. i *Oncogene*, vol. 23, nr. 31, side 5387-5393 (2004). Den der beskrevne hemmeren SU11274, en pyrrol-indolin-forbindelse, er potensielt egnet for kreft-bekjempelse.

En annen Met-kinaser-hemmer for kreftbehandling er beskrevet av J. G. Christensen et al. i Cancer Res. 2003, 63(21), 7345-55.

En ytterligere tyrosinkinase-hemmer for kreftbekjempelse, er rapportert av H. Hov et al. i Clinical Cancer Research, vol. 10, 6686-6694 (2004). Forbindelsen PHA-665752, et indol-derivat, er rettet mot HGF-reseptor c-Met. Der blir det videre rapportert at HGF og Met utgjør et betydelig bidrag til den maligne prosessen ved forskjellige former for kreft, som for eksempel multiple myelomer.

Syntesen av små forbindelser som spesifikt hemmer, regulerer og/eller modulerer signaloverføring via tyrosinkinaser og/eller serin/treonin-kinaser, spesielt Met-kinaser, er derfor ønskelig og er et mål for foreliggende oppfinnelse.

Det er funnet at forbindelser ifølge oppfinnelsen og salter derav ved å bli godt tolerert har svært verdifulle farmakologiske egenskaper.

Foreliggende oppfinnelse angår spesielt forbindelser som hemmer, regulerer og/eller modulerer signaloverføring via Met-kinaser, preparater som inneholder disse forbindelsene, samt fremgangsmåter for anvendelse derav for behandling av Met-kinase-induserte sykdommer og lidelser, så som angiogenese, kreft, tumor-dannelse, -vekst og -propagering, arteriosklerose, øyesykdommer, så som aldersrelatert makuladegenerasjon, koroidal neovaskularisering og diabetisk retinopati, inflammatoriske sykdommer, artritt, trombose, fibrose, glomerulonefritt, nevrodegenerasjon, psoriasis, restenose, sårtilheling, transplantatavstøtning, metabolske sykdommer og sykdommer i immunsystemet, samt autoimmunsykdommer, cirrhose, diabetes og sykdommer i blodkarene, inkludert ustabilitet og permeabilitet og lignende hos pattedyr.

Faste tumorer, spesielt hurtigvoksende tumorer, kan behandles med Met-kinase-hemmere. Disse faste tumorene omfatter monocytisk leukemi, urogenittalt karsinom, karsinom i lymfesystemet samt hjerne-, mage-, strupe- og lungekarsinom, inkludert lungeadenokarsinom og småcellet lungekarsinom.

Foreliggende oppfinnelse angår fremgangsmåter for regulering, modulering eller hemming av Met-kinaser for forebygging og/eller behandling av sykdommer i forbindelse med uregulert eller forstyrret Met-kinase-aktivitet. Spesielt kan forbindelsene også anvendes ved behandling av visse former for kreft. Videre kan forbindelsene anvendes for å tilveiebringe additive eller synergistiske effekter i visse eksisterende typer kjemoterapi mot kreft, og/eller kan anvendes for å gjenopprette virkningen av visse eksisterende typer kjemoterapi og strålebehandling mot kreft.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan videre anvendes for isolering og undersøkelse av aktiviteten eller ekspresjonen av Met-kinaser. Dessuten egner de seg spesielt for anvendelse i diagnostiske metoder for sykdommer i forbindelse med uregulert eller forstyrret Met-kinase-aktivitet.

5

- Det kan påvises at forbindelsene ifølge oppfinnelsen har en *in vivo* antiproliferativ aktivitet i en xenotransplantat-tumor-modell. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen blir administrert til en pasient som har en hyperproliferativ sykdom, for eksempel for å hemme tumorvekst, for å redusere inflammasjon relatert til en lymfoproliferativ sykdom, for å hemme transplantatavstøtning eller nevrologisk skade på grunn av vevsreparasjon osv. Foreliggende forbindelser er egnet for profylaktiske eller terapeutiske formål. Slik det blir brukt her, skal betegnelsen "behandling" vise til både forebygging av sykdommer og behandling av eksisterende lidelser. Forebygging av proliferasjon blir oppnådd ved å administrere forbindelsene ifølge oppfinnelsen før utvikling av tydelig sykdom, for eksempel for å forhindre tumorvekst, forhindre metastatisk vekst, minske restenose relatert til kardiovaskulær kirurgi osv. Som alternativt blir forbindelsene brukt for behandling av pågående sykdom ved stabilisering eller bedring av de kliniske symptomer hos pasienten.
- 20 Verten eller pasienten kan tilhøre en hvilken som helst pattedyrart, for eksempel en primatart, spesielt mennesker; gnagere, inkludert mus, rotter og hamstere; kaniner; hester, storfe, hunder, katter osv. Dyremodeller er av interesse for eksperimentelle undersøkelser og kan tilveiebringe en modell for behandling av human sykdom.
- 25 Følsomheten til en spesiell celle for behandling med forbindelsene ifølge oppfinnelsen, kan bestemmes med *in vitro*-tester. Vanligvis blir en kultur av cellen kombinert med en forbindelse ifølge oppfinnelsen i forskjellige konsentrasjoner i en tidsperiode som er tilstrekkelig til at virkestoffet induserer celledød eller hemmer migrasjon, vanligvis mellom ca. én time og én uke. In vitro-testing kan utføres ved bruk av kultiverte celler fra en biopsiprøve. Etter behandlingen blir gjenværende, levedyktige celler tellt.
- 30 Dosen varierer avhengig av den spesifikke forbindelsen som blir anvendt, den spesifikke sykdommen, pasientstatus osv. Vanligvis er en terapeutisk dose tilstrekkelig til å redusere den uønskede cellepopulasjonen i målvevet betydelig, mens pasientens levedyktighet blir opprettholdt. Behandlingen blir vanligvis fortsatt til det er oppnådd en betydelig reduksjon, for eksempel minst ca. 50 % reduksjon av cellebelastningen, og kan fortsette inntil det i det vesentlige ikke kan påvises flere uønskede celler i kroppen.
- 35

For identifisering av en signaloverføringsbane og for påvisning av vekselvirkning mellom forskjellige signaloverføringsbaner, har forskjellige vitenskapsmenn utviklet egnede modeller eller modellsystemer, for eksempel cellekulturmodeller (for eksempel Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) og modeller med transgene dyr (for eksempel White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). For bestemmelse av visse trinn i signaloverføringskaskaden kan vekselvirkende forbindelser benyttes for å modulere signalet (for eksempel Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også anvendes som reagens for testing av kinase-avhengige signaloverføringsbaner hos dyr og/eller i cellekulturmodeller eller anvendes ved de kliniske sykdommer som er nevnt i denne søknaden.

Måling av kinaseaktivitet er en velkjent metode for en fagperson. Generiske testsystemer for bestemmelse av kinaseaktivitet ved bruk av substrater, for eksempel histon (for eksempel Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, side 333-338) eller det basiske myelinproteinet, er beskrevet i litteraturen (for eksempel Campos-González, R. og Glenney, Jr., J. R. 1992, J. Biol. Chem. 267, side 14535).

Til identifisering av kinasehemmere er forskjellige assay systemer tilgjengelige. Ved Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) og FlashPlate-Assay måles radioaktiv fosforylering av et protein eller peptid som substrat med γ ATP. I nærvær av en hemmende forbindelse kan intet radioaktivt signal eller et redusert radioaktivt signal påvises. Videre er teknologi med HTR-FRET (Homogenous Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) og FP (Fluorescence Polarisation) egnet som analysemetoder (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Andre ikke-radioaktive ELISA-assay-metoder anvender spesifikke fosfoantistoffer (fosfoAb). FosfoAb binder bare det fosforylerte substratet. Denne bindingen kan påvises ved kjemiluminescens ved bruk av et annet peroksidase-konjugert anti-sau-antistoff (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Det finnes mange sykdommer som er assosiert med deregulering av celleproliferasjon og celledød (apoptose). Lidelsene som er av interesse, omfatter, men er ikke begrenset til, de følgende lidelser. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er nyttige til behandling av en rekke forskjellige lidelser hvor det foreligger proliferasjon og/eller migrasjon av glatte muskelceller og/eller inflammatoriske celler i intima-laget av et blodkar, hvilket fører til begrenset blodgjennomstrømning gjennom dette blodkaret, som for eksempel ved neointimale okklusive lesjoner. Okklusive transplantat-karsykdommer av interesse omfatter aterosklerose, koronar karsykdom etter transplantasjon, venetransplantatstenose, peri-anastomotisk protese-restenose, restenose etter angioplastikk eller stent-

innsetting og lignende.

KJENT TEKNIKK

- 5 Andre pyridazinderivater er beskrevet som Met-kinase-hemmere i WO 2007/065518. Tiadiazinoner er beskrevet i DE19604388, WO2003/037349, WO2007/057093 eller WO2007/057092.
- Dihydropyridazinoner for kreftbekjempelse er beskrevet i WO 03/037349 A1.
- Andre pyridaziner for behandling av sykdommer i immunsystemet, iskemiske og
- 10 inflammatoriske sykdommer er kjent fra EP 1 043 317 A1 og EP 1 061 077 A1. I EP 0 738 716 A2 og EP 0 711 759 B1 beskrives andre dihydropyridazinoner og pyridazinoner som fungicider og insekticider.
- Andre pyridazinoner er beskrevet som kardiotoniske midler i US 4,397,854. I JP 57-95964 er andre pyridazinoner beskrevet.
- 15 Anvendelsen av andre Met-kinase-hemmer for kreftbekjempelse, er beskrevet i WO 2007/075567.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

- 20 Oppfinnelsen angår forbindelser valgt fra gruppen

Nr.	Navn og/eller struktur
"A1"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yletoksy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on, sulfat
"A2"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yletoksy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on, mesylat
"A3"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yletoksy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on, besylat
"A4"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yletoksy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on, p-tosylat
"A5"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yletoksy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on, fumarat
"A6"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yletoksy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on, maleat

"A7"	3-(1-{3-[5-(1-metyl)piperidin-4-ylmetoksy]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, hydrokloridmonohydrat
"A8"	3-(1-{3-[5-(1-metyl)piperidin-4-ylmetoksy]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, hydrobromid
"A9"	3-(1-{3-[5-(1-metyl)piperidin-4-ylmetoksy]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, mesylat
"A10"	3-(1-{3-[5-(1-metyl)piperidin-4-ylmetoksy]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, besylat
"A11"	3-(1-{3-[5-(1-metyl)piperidin-4-ylmetoksy]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, malat
"A12"	3-(1-{3-[5-(1-metyl)piperidin-4-ylmetoksy]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, fumarat
"A13"	3-(1-{3-[5-(1-metyl)piperidin-4-ylmetoksy]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, maleat
"A14"	3-(1-{3-[5-(1-metyl)piperidin-4-ylmetoksy]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, p-tosylat

samt tautomerer og stereoisomerer derav, inkludert blandinger derav i alle forhold.

Oppfinnelsen angår også de optisk aktive formene (stereoisomerene), enantiomerene, racematene, diastereomerene samt hydratene og solvatene av disse forbindelsene.

- 5 Betegnelsen solvater av forbindelsene betyr akkumulering av inerte løsningsmiddel-molekyler på forbindelsene, som dannes på grunn av gjensidige tiltrekningskrefter. Solvat er for eksempel mono- eller dihydrat eller alkoksid.

- 10 Uttrykket "effektiv mengde" betyr den mengde av et legemiddel eller et farmasøytisk virkestoff som forårsaker en biologisk eller medisinsk respons i et vev, system, dyr eller menneske som, for eksempel en forsker eller lege, ønsker eller etterstreber.

I tillegg betyr uttrykket "terapeutisk effektiv mengde" en mengde som, sammenlignet med en tilsvarende subjekt som ikke har fått denne mengden, har følgende konsekvens:

- 15 forbedret behandling, tilheling, forebygging eller eliminasjon av en sykdom, et syndrom, en sykdomstilstand, en lidelse, en forstyrrelse eller en bivirkning, eller redusert progresjon av en sykdom, en lidelse eller en forstyrrelse.

Uttrykket "terapeutisk effektiv mengde" omfatter også de mengder som er effektive for å forsterke den normale fysiologiske funksjon.

Oppfinnelsen angår også anvendelsen av blandinger av forbindelsene, for eksempel
 5 blandinger av to diastereomerer, for eksempel i forholdet 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 eller 1:1000.

Spesielt foretrukket er blandinger av stereoisomere forbindelser.

10 Farmasøytiske salter og andre former

De nevnte forbindelser ifølge oppfinnelsen kan anvendes i endelige former som ikke er salter. På den annen side kan foreliggende oppfinnelse også omfatte anvendelsen av disse forbindelsene i form av deres farmasøytisk akseptable salter, som kan være
 15 avledet fra forskjellige organiske og uorganiske syrer og baser ved prosedyrer som er kjente innen faget. Farmasøytisk akseptable saltformer av forbindelsene ifølge oppfinnelsen blir hovedsakelig fremstilt ved vanlige metoder. Dersom forbindelsene ifølge oppfinnelsen inneholder en karboksylgruppe, kan et av dens egnede salter dannes ved å la forbindelsen reagere med en egnet base og danne det tilsvarende
 20 baseaddisjonssaltet. Slike baser er for eksempel alkalimetallhydroksider, inkludert kaliumhydroksid, natriumhydroksid og litiumhydroksid; jordalkalimetall-hydroksider, så som bariumhydroksid og kalsiumhydroksid; alkalimetallalkoksider, for eksempel kaliumetoksid og natriumpropoksid; og forskjellige organiske baser, så som piperidin, dietanolamin og N-metylglutamin. Aluminiumsaltene av forbindelsene er også
 25 inkludert. For visse av forbindelsene kan syreaddisjonssalter dannes ved å behandle disse forbindelsene med farmasøytisk akseptable organiske og uorganiske syrer, for eksempel hydrogenhalider, så som hydrogenklorid, hydrogenbromid eller hydrogenjodid, andre mineralsyrer og tilsvarende salter derav, så som sulfat, nitrat eller fosfat og lignende, og alkyl- og monoarylsulfonater, så som etansulfonat, toluen-sulfonat og
 30 benzensulfonat, og andre organiske syrer og tilsvarende salter derav, så som acetat, trifluoracetat, tartrat, maleat, succinat, citrat, benzoat, salicylat, askorbat og lignende. Farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene omfatter altså: acetat, adipat, alginat, arginat, aspartat, benzoat, benzensulfonat (besylat), bisulfat, bisulfitt, bromid, butyrat, kamferat, kamfersulfonat, kaprylat, klorid, klorbenzoat, citrat,
 35 cyklopentanpropionat, diglukonat, dihydrogenfosfat, dinitrobenzoat, dodecylsulfat, etansulfonat, fumarat, galakterat (fra slimsyre), galakturonat, glukohexanoat, glukose, glutamat, glycerofosfat, hemisuccinat, hemisulfat, heptanoat, heksanoat, hippurat, hydroklorid, hydrobromid, hydroksid, 2-hydroksyetansulfonat, jodid, isetionat,

isobutyrat, laktat, laktobionat, malat, maleat, malonat, mandelat, metafosfat, metansulfonat, metylbenzoat, monohydrogenfosfat, 2-naftalensulfonat, nikotin, nitrat, oksalat, oleat, palmoat, pektinat, persulfat, fenylacetat, 3-fenylpropionat, fosfat, fosfonat, ftalat, men dette representerer ikke en begrensning.

5

Videre omfatter basesaltene av forbindelsene ifølge oppfinnelsen aluminium-, ammonium-, kalsium-, kopper-, jern(III)-, jern(II)-, litium-, magnesium-, mangan(III)-, mangan(II)-, kalium-, natrium- og sinksalt, men dette er ikke ment å representere en begrensning. Av de ovennevnte salter er ammoniumsaltene; alkalimetallsaltene av
 10 natrium og kalium; og jordalkalimetallsaltene av kalsium og magnesium foretrukket. Salter av forbindelsene som er avledet fra farmasøytisk akseptable organiske, ikke-toksiske baser, omfatter salter av primære, sekundære og tertiære aminer, substituerte aminer, også inkludert naturlig forekommende substituerte aminer, cykliske aminer, og basiske ionebytterresiner, for eksempel arginin, betain, kaffein, klorprokain, kolin,
 15 N,N'-dibenzyletylendiamin (benzatin), dicykloheksylamin, dietanolamin, dietylamin, 2-dietylaminopropanol, 2-dimetylaminopropanol, etanolamin, etylendiamin, N-etylmorfolin, N-etylpiiperidin, glukamin, glukosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lidokain, lysin, meglumin, N-metyl-D-glukamin, morfolin, piperazin, piperidin, polyaminresiner, prokain, puriner, teobromin, trietanolamin, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin og
 20 tris(hydroksymetyl)metylamin (trometamin), men dette skal ikke representere en begrensning.

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse som inneholder basiske, nitrogenholdige grupper, kan kvaterniseres ved bruk av midler som (C₁-C₄)alkylhalider, for eksempel
 25 metyl-, etyl-, isopropyl- og tert-butyklorid, -bromid og jodid; di(C₁-C₄)alkylsulfater, for eksempel dimetyl-, dietyl- og diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈)alkylhalider, for eksempel decyl-, dodecyl-, lauryl-, myristyl- og stearylklorid, -bromid og -jodid; og aryl-(C₁-C₄)alkylhalider, for eksempel benzylklorid og fenetylbromid. Både vann- og fettløselige forbindelser ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved bruk av slike salter.

30

De ovennevnte farmasøytiske salter som er foretrukne, omfatter acetat, trifluoracetat, besylat, citrat, fumarat, glukonat, hemisuccinat, hippurat, hydroklorid, hydrobromid, isetionat, mandelat, meglumin, nitrat, oleat, fosfat, pivalat, natriumfosfat, stearat, sulfat, sulfosalicylat, tartrat, tiomalat, tosylat og trometamin, men dette er ikke ment å
 35 representere en begrensning.

Syreaddisjonssaltene av basiske forbindelser blir fremstilt ved å bringe den frie baseformen i kontakt med en tilstrekkelig mengde av den ønskede syren, hvilket

danner saltet på vanlig måte. Den frie basen kan gjendannes ved å bringe saltformen i kontakt med en base og isolere den frie basen på vanlig måte. De frie baseformene skiller seg fra de tilsvarende saltformene med hensyn til visse fysikalske egenskaper, så som løselighet i polare løsningsmidler; innenfor oppfinnelsens ramme tilsvarer imidlertid ellers saltene de respektive frie baseformer.

Som nevnt blir de farmasøytisk akseptable baseaddisjonssaltene av forbindelsene dannet med metaller eller aminer, så som alkalimetaller og jordalkalimetaller eller organiske aminer. Foretrukne metaller er natrium, kalium, magnesium og kalsium. Foretrukne organiske aminer er N,N'-dibenzyletylendiamin, klorprokain, kolin, dietanolamin, etylendiamin, N-metyl-D-glukamin og prokain.

Baseaddisjonssaltene av sure forbindelser ifølge oppfinnelsen blir fremstilt ved å bringe den frie syreformen i kontakt med en tilstrekkelig mengde av den ønskede basen, hvilket danner saltet på vanlig måte. Den frie syren kan regenereres ved å bringe saltformen i kontakt med en syre og isolere den frie syren på vanlig måte. De frie syreformene skiller seg fra de tilsvarende saltformene med hensyn til visse fysikalske egenskaper, så som løselighet i polare løsningsmidlet; innenfor oppfinnelsens ramme tilsvarer imidlertid ellers saltene de respektive frie syreformene.

Dersom en forbindelse ifølge oppfinnelsen inneholder mer enn én gruppe som kan danne slike farmasøytisk akseptable salter, omfatter oppfinnelsen også multiple salter. Typiske multiple saltformer omfatter for eksempel bitartrat, diacetat, difumarat, dimeglumin, difosfat, dinatrium og trihydroklorid, men dette skal ikke representere en begrensning.

Når det gjelder det som er oppgitt ovenfor, er det underforstått at uttrykket "farmasøytisk akseptable salter" i denne sammenheng skal bety et virkestoff som omfatter en forbindelse i form av ett av dens salter, spesielt dersom denne saltformen har bedre farmakokinetiske egenskaper enn den frie formen av virkestoffet eller en hvilken som helst saltform av virkestoffet som er anvendt tidligere. Den farmasøytisk akseptable saltformen av virkestoffet kan også tilveiebringe dette virkestoffet med en ønsket farmakokinetisk egenskap som det ikke har hatt tidligere og kan til og med ha en positiv innvirkning på farmakokinetikken til dette virkestoffet med hensyn til dets terapeutiske effekt i kroppen.

Oppfinnelsen angår videre legemidler som inneholder minst én forbindelse ifølge oppfinnelsen og/eller tautomerer og stereoisomerer derav, inkludert blandinger derav i

alle forhold, og eventuelt bærere og/eller hjelpestoffer.

5 Farmasøytiske formuleringer kan administreres i form av doseenheter som inneholder en på forhånd bestemt mengde av virkestoffet per doseenhet. En slik enhet kan inneholde for eksempel 0,5 mg til 1 g, fortrinnsvis 1 mg til 700 mg, spesielt foretrukket 5 mg til 100 mg, av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, avhengig av sykdomstilstanden som behandles, administrasjonsmåten og pasientens alder, vekt og tilstand, eller farmasøytiske formuleringer kan administreres i form av doseenheter som inneholder en på forhånd bestemt mengde av virkestoffet per doseenhet. Foretrukne doseenhets-
10 formuleringer er slike som inneholder en dagsdose eller deldose, som angitt ovenfor, eller en tilsvarende brøkdel derav av et virkestoff. Videre kan slike farmasøytiske formuleringer fremstilles ved bruk av en fremgangsmåte som er generelt kjent innen det farmasøytiske fagområdet.

15 Farmasøytiske formuleringer kan være tilpasset administrering på enhver ønsket måte, for eksempel peroralt (inkludert bukkalt eller sublingvalt), rektalt, nasalt, topisk (inkludert bukkalt, sublingvalt eller transdermalt), vaginalt eller parenteralt (inkludert subkutant, intracellulært, intravenøst eller intradermalt). Slike formuleringer kan være fremstilt ved bruk av alle fremgangsmåter som er kjente innen det farmasøytiske
20 fagområdet, for eksempel ved å kombinere virkestoffet med én eller flere bærere eller ett eller flere hjelpestoffer.

Farmasøytiske formuleringer som er tilpasset peroral administrering, kan administreres som separate enheter, som for eksempel kapsler eller tabletter; pulvere eller granulater;
25 oppløsninger eller suspensjoner i vandige eller ikke-vandige væsker; spiselige skumpreparater eller skum i form av mat; eller flytende olje-i-vann-emulsjoner eller flytende vann-i-olje-emulsjoner.

Ved for eksempel peroral administrering i form av en tablett eller kapsel, kan virkestoffkomponenten være kombinert med en peroral, ikke-toksisk og farmasøytisk
30 akseptabel, inert bærer, som for eksempel etanol, glycerol, vann og lignende. Pulvere blir fremstilt ved å findele forbindelsen til en egnet fin størrelse og blande den med en farmasøytisk bærer, som for eksempel et spiselig karbohydrat, som for eksempel stivelse eller mannitol, som er findelt på tilsvarende måte. Det kan også foreligge et
35 smaksstoff, konserveringsmiddel, dispergeringsmiddel og fargestoff.

Kapsler blir produsert ved å fremstille en pulverblanding som beskrevet ovenfor, og fylle den i formede gelatinskall. Flytfremmende midler og glattemidler, som for

eksempel høydispers kiselsyre, talkum, magnesiumstearat, kalsiumstearat eller polyetylenglykol i fast form, kan settes til pulverblandingen før fyllprosedyren. Et desintegrasjonsmiddel eller solubiliseringsmiddel, som for eksempel agar-agar, kalsiumkarbonat eller natriumkarbonat, kan også tilsettes for å forbedre tilgjengeligheten av legemidlet etter inntak av kapslen.

Om ønskelig eller nødvendig kan også egnede bindemidler, glattemidler og desintegrasjonsmidler, så vel som fargestoffer, innarbeides i blandingen. Egnede bindemidler omfatter stivelse, gelatin, naturlig sukker, som for eksempel glukose eller beta-laktose, søtningsmidler fremstilt av mais, naturlig og syntetisk gummi, som for eksempel akasiegummi, tragant eller natriumalginat, karboksymetylcellulose, polyetylenglykol, vokstyper og lignende. Glattemidlene som blir brukt i disse doseformene, omfatter natriumoleat, natriumstearat, magnesiumstearat, natrium-benzoat, natriumacetat, natriumklorid og lignende. Desintegrasjonsmidlene omfatter, uten begrensning, stivelse, metylcellulose, agar, bentonitt, xantangummi og lignende. Tablettene blir formulert ved for eksempel å fremstille en pulverblanding, granulere eller tørrpresse blandingen, tilsette et glattemiddel og et desintegrasjonsmiddel og komprimere det hele til tabletter. En pulverblanding blir fremstilt ved å blande forbindelsen som er findelt på egnet måte, med et fortynningsmiddel eller en base, som beskrevet ovenfor, og eventuelt et bindemiddel, som for eksempel karboksymetyl-cellulose, et alginat, gelatin eller polyvinylpyrrolidon, et oppløselighetsforsinkende middel, som for eksempel parafin, et absorpsjonsfremmende middel, som for eksempel et kvaternært salt, og/eller et absorpsjonsmiddel, som for eksempel bentonitt, kaolin eller dikalsiumfosfat. Pulverblanding kan granuleres ved fukting med et binde-middel, som for eksempel sirup, stivelsepasta, akasieslim eller en oppløsning av cellulose eller polymermateriale og pressing gjennom en sikt. Som et alternativ til granulering kan pulverblandingen kjøres gjennom en tablettmaskin, hvilket gir klumper av ikke ensartet form, som blir brutt opp til granuler. Granulatet kan behandles med glattemiddel i form av stearinsyre, et stearatsalt, talkum eller mineralolje for å hindre klebing til tablettformene. Den glattemiddelbehandlede blandingen blir deretter komprimert til tabletter. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også kombineres med en frittflytende, inert bærer og deretter komprimeres til tabletter uten å utføre granulerings- eller tørrkomprimeringstrinnene. Det kan foreligge et gjennomsiktig eller ugjennomsiktig sjikt som består av en forsegling av skjellakk, et lag av sukker eller polymermateriale og et glatt lag av voks. Fargestoffer kan være tilsatt disse drasjeringene slik at man skal kunne skille forskjellige doseenheter fra hverandre.

Perorale væsker, som for eksempel oppløsninger, miksturer og eliksirer, kan fremstilles

i form av doseenheter slik at en gitt mengde omfatter en på forhånd bestemt mengde av forbindelsen. Miksturer kan fremstilles ved å oppløse forbindelsen i en vandig oppløsning med et egnet smaksstoff, mens eliksirer fremstilles ved bruk av en ikke-toksisk, alkoholisk bærer. Suspensjoner kan formuleres ved å dispergere forbindelsen i en ikke-toksisk bærer. Solubiliseringsmidler og emulgatorer, som for eksempel etoksylerete isostearylalkoholer og polyoksyetylenorbitoleter, konserveringsmidler, smaksstoffer, som for eksempel peppermynteolje eller naturlige søtningsmidler eller sakkarin, eller andre kunstige søtningsmidler og lignende, kan også være tilsatt.

10 Doseenhetsformuleringene for peroral administrering kan om ønskelig innkapsles i mikrokapsler. Formuleringene kan også fremstilles på en slik måte at frisettingen blir forlenget eller forsinket, som for eksempel ved drasjering eller innarbeiding av partikulært materiale i polymerer, voks og lignende.

15 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen, samt saltene, solvatene og de fysiologisk funksjonelle derivatene derav, kan også administreres i form av liposomavleverings-systemer, som for eksempel små unilamellære vesikler, store unilamellære vesikler og multilamellære vesikler. Liposomer kan dannes av forskjellige fosfolipider, som for eksempel kolesterol, stearylamin eller fosfatidylkolin.

20

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen, samt saltene, solvatene og de fysiologisk funksjonelle derivatene derav, kan også avleveres ved bruk av monoklonale antistoffer som individuelle bærere som forbindelsesmolekylet er koblet til. Forbindelsene kan også være koblet til løselige polymerer som målrettede legemiddelbærere. Slike polymerer kan omfatte polyvinylpyrrolidon, pyrankopolymer, polyhydroksypropylmetakrylamidofenol, polyhydroksyetylaspartamidofenol eller polyetylenoksidpolylysin, substituert med palmitoyl-radikaler. Forbindelsene kan videre være koblet til en klasse av bionedbrytbare polymerer som er egnet for å oppnå kontrollert frisetting av et legemiddel, for eksempel polymelkesyre, poly-epsilon-kaprolakton, polyhydroksysmørsyre, polyortoestere, polyacetal, polydihydroksypyraner, polycyanoakrylater og kryssbundne eller amfipatiske blokk-kopolymerer av hydrogeler.

35 Farmasøytiske formuleringer som er tilpasset transdermal administrering, kan administreres som uavhengige plastre for langvarig, nær kontakt med mottakerens epidermis. Det vil si at virkestoffet kan avleveres fra plasteret ved for eksempel iontoforese, som beskrevet generelt i Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Farmasøytiske forbindelser som er tilpasset topisk administrering, kan formuleres som

salver, kremer, suspensjoner, lotions, pulvere, oppløsninger, pastaer, geler, sprayer, aerosoler eller oljer.

- 5 For behandling av øyne eller annet utvortes vev, for eksempel munn og hud, blir formuleringene fortrinnsvis applisert som topisk salve eller krem. Ved formulering til en salve kan virkestoffet blandes med en parafinbasert eller en vannblandbar krembase. Alternativt kan virkestoffet formuleres til en krem med en olje-i-vann-krembase eller en vann-i-olje-base.
- 10 Farmasøytiske formuleringer som er tilpasset topisk applisering på øyne, omfatter øyedråper, hvor virkestoffet er oppløst eller oppslemmet i en egnet bærer, spesielt et vandig løsningsmiddel.
- 15 Farmasøytiske formuleringer som er tilpasset topisk applisering i munnen, omfatter sugetabletter, pastiller og munnskyllevann.
- Farmasøytiske formuleringer som er tilpasset rektal administrering, kan administreres i form av suppositorier eller enema.
- 20 Farmasøytiske formuleringer som er tilpasset nasal administrering, hvor bærer-substansen er et fast stoff som inneholder et grovt pulver med en partikkelstørrelse for eksempel i området 20-500 mikron, som blir administrert på samme måte som snus-tobakk tas, dvs. ved rask inhalasjon via neseveiene fra en beholder som inneholder pulveret og som holdes tett inntil nesen. Formuleringer som er egnet for administrering
- 25 som nesespray eller nesedråper, med en væske som bærersubstrat, omfatter virkestoff-oppløsninger i vann eller olje.
- 30 Farmasøytiske formuleringer som er tilpasset administrering via inhalasjon, omfatter finpartikulært støv eller tåke, som kan være dannet av forskjellige typer trykksatte dosedispensere som aerosoler, nebulisatorer eller insufflatorer.
- Farmasøytiske formuleringer som er tilpasset vaginal administrering, kan administreres som pessarer, tamponger, kremer, geler, pastaer, skum eller sprayformuleringer.

Farmasøytiske formuleringer som er tilpasset parenteral administrering, omfatter vandige og ikke-vandige, sterile injeksjonsvæsker som inneholder antioksidanter, buffere, bakteriostatiske midler og solvater, hvorved formuleringen er gjort isoton med
5 blodet til mottakeren som skal behandles; og vandige og ikke-vandige, sterile suspensjoner, som kan inneholde suspensjonsmidler og fortykningsmidler. Formuleringene kan oppbevares i enkeltdose- eller flerdosebeholdere, for eksempel forseglede ampuller og hetteglass, og oppbevares i frysetørket (lyofilisert) tilstand, slik at det bare er nødvendig å tilsette den sterile bærervæsken, for eksempel vann for injeksjon, rett
10 før bruk. Resepturfremstilte injeksjonsvæsker og suspensjoner kan fremstilles fra sterile pulvere, granulater og tabletter.

Det er underforstått at i tillegg til de ovennevnte partikkelformede bestanddeler, kan formuleringene også omfatte andre midler som det innen faget er vanlig å bruke i den
15 bestemte typen formulering; det vil si at for eksempel formuleringer som er egnet for peroral administrering kan omfatte smaksstoffer.

En terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, avhenger av en rekke faktorer, som for eksempel dyrets alder og vekt, den aktuelle sykdomstilstanden
20 som krever behandling, samt dens alvorlighetsgrad, formuleringens egenskaper og administrasjonsmåten, og blir til syvende og sist avgjort av behandlende lege eller veterinær. Vanligvis er imidlertid en effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen for behandling av neoplastisk vekst, for eksempel tykktarms- eller brystkarsinom, i området fra 0,1 til 100 mg/kg kroppsvekt av mottakeren (pattedyr) daglig
25 og spesielt typisk i området fra 1 til 10 mg/kg kroppsvekt daglig. Den faktiske daglige mengden for et voksent pattedyr som veier 70 kg, er vanligvis mellom 70 og 700 mg, og denne mengden kan administreres som én dose daglig eller vanligvis i en serie av deldoser (som for eksempel to, tre, fire, fem eller seks) daglig, slik at den totale døgndosen er den samme. En effektiv mengde av et salt eller solvat eller et fysiologisk
30 funksjonelt derivat derav kan bestemmes som en andel av den effektive mengden av forbindelsene ifølge oppfinnelsen *per se*. Det forventes at lignende doser er egnet for behandling av andre sykdomstilstander som er nevnt ovenfor.

Oppfinnelsen angår videre legemidler som inneholder minst én forbindelse ifølge
35 oppfinnelsen og/eller tautomerer og stereoisomerer derav, inkludert blandinger derav i alle forhold, og minst ett annet legemiddel-virkestoff.

Oppfinnelsen angår også et sett (kit) som består av separate pakninger av

(a) en effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen og/eller tautomerer og stereoisomerer derav, inkludert blandinger derav i alle forhold, og

5 (b) en effektiv mengde av et annet legemiddel-virkestoff.

Settet omfatter egnede beholdere, som esker eller kartonger, individuelle flasker, poser eller ampuller. Settet kan inneholde for eksempel separate ampuller, hvor hver ampulle inneholder en effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen og/eller

10 tautomerer og stereoisomerer derav, inkludert blandinger derav i alle forhold, og en effektiv mengde av et annet legemiddel-virkestoff i oppløst eller lyofilisert form.

ANVENDELSE

15 De foreliggende forbindelser er egnet som farmasøytiske virkestoffer for pattedyr, spesielt for mennesker, for behandling av tyrosinkinase-induserte sykdommer. Disse sykdommene omfatter proliferasjon av tumorceller, patologisk neovaskularisering (eller angiogenese) som fremmer vekst av faste tumorer, neovaskularisering i øyet (diabetisk retinopati, aldersrelatert makuladegenerasjon og lignende) samt

20 inflammasjon (psoriasis, revmatoid artritt og lignende).

Foreliggende oppfinnelse omfatter anvendelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, og/eller fysiologisk akseptable salter og solvater derav, for fremstilling av et legemiddel for behandling eller forebygging av kreft. Foretrukne karsinomer for

25 behandling tilhører gruppen cerebralt karsinom, karsinom i urogenitalkanalen, karsinom i lymfesystemet, magekarsinom, strupekarsinom og lungekarsinom. En annen gruppe av foretrukne kreftformer er monocytisk leukemi, lungeadenokarsinom, småcellet lungekarsinom, bukspyttkjertelkreft, glioblastom og brystkarsinom.

30 Oppfinnelsen omfatter også anvendelse av forbindelsene ifølge krav 1 ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et legemiddel for behandling eller forebygging av en sykdom hvor angiogenese er involvert.

En slik sykdom som angiogenese er involvert i, er en øyesykdom, så som retinal vaskularisering, diabetisk retinopati, aldersrelatert makuladegenerasjon og lignende.

35 Anvendelse av forbindelser ifølge oppfinnelsen og/eller fysiologisk akseptable salter og solvater derav, for fremstilling av et legemiddel for behandling eller forebygging av

inflammatoriske sykdommer, omfattes også av foreliggende oppfinnelse. Eksempler på slike inflammatoriske sykdommer omfatter revmatoid artritt, psoriasis, kontaktdermatitt, forsinkede overfølsomhetsreaksjoner og lignende.

- 5 Oppfinnelsen omfatter også anvendelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et legemiddel for behandling eller forebygging av en tyrosinkinase-indusert sykdom eller en tyrosinkinase-indusert lidelse hos et pattedyr, som omfatter å administrere en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen til et sykt pattedyr med behov for slik behandling. Den terapeutiske mengden varierer i henhold til den spesifikke sykdommen og kan enkelt fastsettes av en fagperson.
- 10 Foreliggende oppfinnelse omfatter også anvendelsen av forbindelser ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et legemiddel for behandling eller forebygging av retinal vaskularisering.

- 15 Metoder for behandling eller forebygging av øyesykdommer, så som diabetisk retinopati og aldersrelatert makuladegenerasjon, er også en del av oppfinnelsen. Anvendelsen for behandling eller forebygging av inflammatorisk sykdom, så som revmatoid artritt, psoriasis, kontaktdermatitt og forsinket overfølsomhetsreaksjon, så vel som behandling eller forebygging av skjelettpatologier fra gruppen osteosarkom, osteoartritt og rakitt, omfattes også av foreliggende oppfinnelse.

- 20 Uttrykket "tyrosinkinase-induserte sykdommer eller lidelser" viser til patologiske tilstander som er avhengige av aktiviteten til én eller flere tyrosinkinaser. Tyrosinkinase deltager enten direkte eller indirekte i signaloverføringsbaner for en rekke cellulære aktiviteter, deriblant proliferasjon, adhesjon og migrasjon samt
- 25 differensiering. Sykdommer som er relatert til tyrosinkinaseaktivitet, omfatter proliferasjon av tumorceller, patologisk neovaskularisering som fremmer vekst av faste tumorer, neovaskularisering i øyet (diabetisk retinopati, aldersrelatert makuladegenerasjon og lignende) og inflammasjon (psoriasis, revmatoid artritt og lignende).

- 30 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres til pasienter for behandling av kreft, spesielt raskt-voksende tumorer.

- Oppfinnelsen angår altså anvendelsen av forbindelser ifølge oppfinnelsen, samt tautomerer og stereoisomerer derav, inkludert blandinger derav i alle forhold, for
- 35 fremstilling av et legemiddel for behandling av sykdommer hvor hemming, regulering og/eller modulering av signaloverføring via kinaser spiller en rolle.

Met-kinase er foretrukket.

Anvendelsen av forbindelser ifølge oppfinnelsen, samt tautomerer og stereoisomerer derav, inkludert blandinger derav i alle forhold, er foretrukket for fremstilling av et legemiddel for behandling av sykdommer som blir påvirket av hemming av tyrosinkinaser med forbindelsene ifølge krav 1.

Anvendelsen for fremstilling av et legemiddel for behandling av sykdommer som blir påvirket av hemming av Met-kinaser med forbindelsene ifølge oppfinnelsen ifølge krav 1, er spesielt foretrukket. Anvendelsen for behandling av en sykdom hvor sykdommen er en fast tumor, er spesielt foretrukket.

Den faste tumoren er fortrinnsvis valgt fra gruppen av tumorer i lunger, plateepitel, urinblære, mage, nyre, hode og hals, spiserør, livmorhals, skjoldbruskkjertel, tarm, lever, hjerne, prostata, urogenitalkanal, lymfesystem, mage og/eller strupe.

Den faste tumoren er fortrinnsvis valgt fra gruppen lungeadenokarsinom, småcellet lungekarsinom, bukspyttkjertelkreft, glioblastom, kolonkarsinom og brystkarsinom.

Videre er anvendelsen for behandling av en tumor i blod- og immunsystemet, fortrinnsvis for behandling av en tumor valgt fra gruppen akutt myeloid leukemi, kronisk myeloid leukemi, akutt lymfatisk leukemi og/eller kronisk lymfatisk leukemi, foretrukket.

De foreliggende forbindelser ifølge oppfinnelsen kan administreres i kombinasjon med andre kjente terapeutiske midler, inkludert antikreftmidler. Slik det blir brukt her, viser betegnelsen "antikreftmiddel" til ethvert middel som blir administrert til en kreftpasient i den hensikt å behandle kreft.

Antikreftbehandlingen som er definert her, kan brukes som terapi alene, eller kan i tillegg til forbindelsen ifølge oppfinnelsen, omfatte konvensjonell kirurgi eller strålebehandling eller kjemoterapi. Slik kjemoterapi kan omfatte én eller flere av de følgende kategorier av anti-tumormidler:

(i) antiproliferative/antineoplastiske/DNA-skadende midler og kombinasjoner derav, som blir brukt innen medisinsk onkologi, så som alkyleringsmidler (for eksempel cisplatin, karboplatin, cyklofosamid, nitrogensennep, melfalan, klorambucil, busulfan og nitrosoureaforbindelser); anti-metabolitter (for eksempel antifolater så som fluorpyrimidiner som 5-fluorouracil og tegafur, raltitreksed, metotreksat,

cytosinarabinosid, hydroksyurea og gemcitabin); antitumor-antibiotika (for eksempel antracyklin, som adriamycin, bleomycin, doksorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, daktinomycin og mitramycin); antimitotiske midler (for eksempel vinkaalkaloider, som vinkristin, vinblastin, vindesin og vinorelbin, og taxoider, som taxol og taxotere); topoisomerasehemmere (for eksempel epipodofyllotoksiner, som etoposid og teniposid, amsakrin, topotekan, irinotekan og kamptotecin) og celledifferensierende midler (for eksempel all-trans-retinsyre, 13-cis-retinsyre og fenretinid);

(ii) cytostatiske midler, så som antiøstrogener (for eksempel tamoksifen, toremifen, raloksifen, droloksifen og jodoksyfen), nedregulatorer av østrogenreseptorer (for eksempel fulvestrant), antiandrogener (for eksempel bikalutamid, flutamid, nilutamid og cyproteronacetat), LHRH-antagonister eller LHRH-agonister (for eksempel goserelin, leuprorelin og buserelin), progesteron (for eksempel megestrolacetat), aromatasehemmere (for eksempel anastrozol, letrozol, vorazol og eksemestan) og hemmere av 5 α -reduktase, så som finasterid;

(iii) midler som hemmer kreftcelleinvasjon (for eksempel metallproteinasehemmere, som marimastat, og hemmere av urokinaseplasminogenaktivator-reseptorfunksjon);

(iv) hemmere av vekstfaktorfunksjon, slike hemmere omfatter for eksempel vekstfaktor-antistoffer, vekstfaktorreseptor-antistoffer (for eksempel anti-erbB2-antistoffet trastuzumab [HerceptinTM], anti-erbB1-antistoffet cetuximab [C225]), farnesyltransferase-hemmere, tyrosinkinase-hemmere og serin/treoninkinase-hemmere, for eksempel hemmere av epidermal vekstfaktor-familien (for eksempel tyrosinkinase-hemmere fra EGFR-familien, så som N-(3-klor-4-fluorfenyl)-7-metoksy-6-(3-morfolinpropoksy)kinazolin-4-amin (gefitinib, AZD1839), N-(3-etynylfenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)kinazolin-4-amin (erlotinib, OSI-774) og 6-akrylamido-N-(3-klor-4-fluorfenyl)-7-(3-morfolinpropoksy)-kinazolin-4-amin (CI 1033)), for eksempel hemmere av blodplatederivert vekstfaktor-familien og for eksempel hemmere av hepatocyt-vekstfaktor-familien;

(v) antiangiogene midler, så som de som hemmer effektene av vaskulær endotelial vekstfaktor, (for eksempel antistoffet mot anti-vaskulær endotelial cellevekst-faktor bevacizumab [AvastinTM], forbindelser som de som er beskrevet i de publiserte internasjonale patentsøknader WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 og WO 98/13354) og forbindelser som virker via andre mekanismer (for eksempel linomid, hemmere av integrin $\alpha\beta$ 3-funksjon og angiostatin);

(vi) karskadende midler, så som kombretastatin A4 og forbindelser som er beskrevet i de internasjonale patentsøknader WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 og WO 02/08213;

(vii) antisense-terapi, for eksempel de som angår målene som er oppgitt ovenfor, så

som ISIS 2503, en anti-Ras-antisense;

(viii) genterapimetoder, inkludert for eksempel metoder for erstatning av aberrante gener, så som metoder som involverer aberrant p53 eller aberrant BRCA1 eller BRCA2, GDEPT (genrettet enzymprodrug-terapi), så som de metodene hvor det

5 anvendes cytosindeaminase, tymidinkinaser eller et bakterielt nitroreduktase-enzym, og metoder for økt pasienttoleranse overfor kjemoterapi eller strålebehandling, så som genterapi mot legemiddelresistens; og

(ix) immunterapimetoder, inkludert for eksempel *ex vivo*- og *in vivo*-metoder for økt immunogenitet hos pasientens tumorceller, så som transfeksjon med cytokiner, så som
10 interleukin 2, interleukin 4 eller granulocyt-makrofag-koloni-stimulerende faktor, metoder for å redusere T-celle-anergi, metoder der det anvendes transfekterte immunceller, så som cytokin-transfekte dendrittceller, metoder der det anvendes cytokin-transfekte tumorcellelinjer, og metoder der det anvendes anti-idiotypiske antistoffer.

15

Legemidlene fra Tabell 1 nedenfor blir fortrinnsvis, men ikke utelukkende, kombinert med forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

Tabell 1.		
Alkyleringsmidler	Cyklofosfamid Busulfan Ifosfamid Melfalan Heksametylmelamin Tiotepa Klorambucil Dakarbazin Karmustin	Lomustin Prokarbazin Altretamin Estramustinfosfat Mekloreタミン Streptozocin Temozolomid Semustin
Platinamidler	Cisplatin Oksaliplatin Spiroplatin Karboksyftalatplatinum Tetraplatin Ormiplatin Iproplatin	Karboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)

Antimetabolitter	Azacytidin Gemcitabin Kapecitabin 5-fluorouracil Floksuridin 2-klordesoksyadenosin 6-merkaptopurin 6-tioguanin Cytarabin 2-fluordesoksycytidin Metotreksat Idatreksat	Tomudex Trimetreksat Deoksykoformycin Fludarabin Pentostatin Raltitreksed Hydroksyurea Decitabin (SuperGen) Klofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinylcytidin (Taiho)
Topoisomerase-hemmere	Amsakrin Epirubicin Etoposid Teniposid eller miksantron Irinotekan (CPT-11) 7-etyl-10-hydroksykamptotekin Topotekan Deksrazoksanet (Topo Target) Piksantron (Novuspharma) Rebeccamycin-analoger (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitekan (SuperGen) Eksatekanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatekan (Sigma-Tau) Diflomotekan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)

Antitumor-antibiotika	Daktinomycin (Aktinomycin) Doksorubicin (Adriamycin) Deoksyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Terarubicin Idarubicin Rubidazon Plikamycin Porfiromycin Cyanomorfolindoksorubicin Mitoksantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Antrapirazol Oksantrazol Losoksantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsyre Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Antimitotiske midler	Paklitaksel Docetaksel Kolkisin Vinblastin Vinkristin Vinorelbin Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rizoksin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Kryptofycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS)) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taksopreksin (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) Kombretastatin A4 (BMS) Isohomohalikondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paklitaksel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilon B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE

Aromatase-hemmere	Aminoglutetimid Letrozol Anastrozol Formestan	Eksemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Tymidylatsyntase-hemmere	Pemetreksed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatreksed (Eximias) CoFactor TM (BioKeys)
DNA-antagonister	Trabektedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Tymektacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-benzylguanin (Paligent)
Farnesyltransferase-hemmere	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafernib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
Pumpehemmere	CBT-1 (CBA Pharma) Tarikvidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosukvidar-trihydroklorid (Eli Lilly) Birikodardicitrat (Vertex)
Histonacetyl-transferase-hemmere	Takedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloksymetylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
Metallproteinase-hemmere	Neovastat (Aeterna Laboratories)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
Ribonukleosid-reduktasehemmere	Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)

TNF-alfa- agonister/antagonister	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Endotelin-A-reseptor- antagonister	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Retinsyrereseptor- agonister	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
Immunmodulatorer	Interferon Onkofag (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarsinom-vaksine (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-vaksiner (CTL Immuno) Melanom-vaksine (CTL Immuno) p21-RAS-vaksine (GemVax)	Deksosom-terapi (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Kreftvaksine (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Hormonelle og antihormonelle midler	Østrogen Konjugerte østrogen Etinyløstradiol Klortrianisen Idenestrol Hydroksyprogesteronkaproat Medroksyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoksymesteron Metyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoksifen	Prednison Metylprednisolon Prednisolon Aminoglutetimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bikalutamid Flutamid Oktreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-metoksyøstradiol

	Toremofin Deksametason	(EntreMed) Arzoksifen (Eli Lilly)
Fotodynamiske midler	Talaporfin (Light Sciences) Teralux (Theratechnologies) Moteksafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-bakteriofeoforbid (Yeda) Lutetium-Teksafyrin (Pharmacyclics) Hypericin
Tyrosinkinase-hemmere	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Kanertj nib (Pfizer) Skvalamin (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) Fenoksodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Diverse midler	SR-27897 (CCK-A-hemmer, Sanofi-Synthelabo) Tokladesin (cyklisk AMP-agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK-hemmer, Aventis) CV-247 (COX-2-hemmer, Ivy Medical) P54 (COX-2-hemmer, Phytopharm) CapCell TM (CYP450-stimulator, Bavarian Nordic)	BCX-1777 (PNP-hemmer, BioCryst) Ranpirnase (ribonuklease-stimulator, Alfacell) Galarubicin (RNA-syntese-hemmer, Dong-A) Tirapazamin (reduksjonsmiddel, SRI International) N-Acetylcystein (reduksjonsmiddel, Zambon) R-flurbiprofen (NF-

GCS-IOO (gal3-antagonist, GlycoGenesys)	kappaB-hemmer, Encore)
G17DT-immunogen (gastrin-hemmer, Aphton)	3CPA (NF-kappaB-hemmer, Active Biotech)
Efaprosiral (oksygenator, Allos Therapeutics)	Seokalcitol (vitamin D reseptoragonist, Leo)
PI-88 (heparanase-hemmer, Progen)	131-I-TM-601 (DNA-antagonist, TransMolecular)
Tesmilifen (histamin-antagonist, YM BioSciences)	Eflornitin (ODC-hemmer, ILEX Oncology)
Histamin (histamin H2-reseptoragonist, Maxim)	Minodronsyre (osteklast-hemmer, Yamanouchi)
Tiazofurin (IMPDH-hemmer Ribapharm)	Indisulam (p53-stimulator, Eisai)
Cilengitid (integrin-antagonist, Merck KGaA)	Aplidin (PPT-hemmer, PharmaMar)
SR-31747 (IL-1-antagonist, Sanofi-Synthelabo)	Rituksimab (CD20-antistoff, Genentech)
CCI-779 (mTOR-kinase-hemmer, Wyeth)	Gemtuzumab (CD33-antistoff, Wyeth Ayerst)
Eksisulind (PDE-V-hemmer, Cell Pathways)	PG2 (hematopoiese-promoter, Pharmagenesis)
CP-461 (PDE-V-hemmer, Cell Pathways)	Immunol TM (munnavann med triklosan, Endo)
AG-2037 (GART-hemmer, Pfizer)	Triacetyluridin (uridin-prodrug, Wellstat)
WX-UK1 (plasminogenaktivator-hemmer, Willex)	SN-4071 (sarkom-middel, Signature BioScience)
PBI-1402 (PMN-stimulator, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107 TM (immunotoksin, KS Biomedix)
Bortezomib (proteasom-hemmer, Millennium)	PCK-3145 (apoptose-promoter, Procyon)
SRL-172 (T-celle-stimulator, SR Pharma)	Doranidazol (apoptose-promoter, Pola)
TLK-286 (glutation-S transferase-hemmer, Telik)	CHS-828 (cytotoksisk middel, Leo)
PT-100 (vekstfaktor-	Trans-retinsyre

	agonist, Point Therapeutics) Midostaurin (PKC-hemmer, Novartis) Bryostatin-1 (PKC-stimulator, GPC Biotech) CDA-II (apoptose-promoter, Everlife) SDX-101 (apoptose-promoter, Salmedix) Ceflatonin (apoptose-promoter, ChemGenex)	(differensiator, NIH) MX6 (apoptose-promoter, MAXIA) Apomin (apoptose-promoter, ILEX Oncology) Urocidin (apoptose-promoter, Bioniche) Ro-31-7453 (apoptose-promoter, La Roche) Brostallicin (apoptose-promoter, Pharmacia)
Alkyleringsmidler	Cyklofosfamid Busulfan Ifosfamid Melfalan Heksametylmelamin Tiotepa Klorambucil Dakarbazin Karmustin	Lomustin Prokarbazin Altretamin Estramustinfosfat Mekloreタミン Streptozocin Temozolomid Semustin
Platinamidler	Cisplatin Oksaliplatin Spiroplatin Karboksyftalatplatinum Tetraplatin Ormiplatin Iproplatin	Karboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitter	Azacytidin Gemcitabin Kapecitabin 5-fluorouracil Floksuridin 2-klordesoksyadenosin	Tomudex Trimetreksat Deoksykoformycin Fludarabin Pentostatin Raltitreksed

	6-merkaptopurin 6-tioguanin Cytarabin 2-fluordesoksycytidin Metotreksat Idatreksat	Hydroksyurea Decitabin (SuperGen) Klofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etynylcytidin (Taiho)
Topoisomerase-hemmere	Amsakrin Epirubicin Etoposid Teniposid eller miksantron Irinotekan (CPT-11) 7-etyl-10-hydroksykamptotekin Topotekan Deksrazoksanet (Topo Target) Piksantron (Novuspharma) Rebeccamycin-analoger (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitekan (SuperGen) Eksatekanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatekan (Sigma-Tau) Diflomotekan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumor-antibiotika	Daktinomycin (Aktinomycin) Doksorubicin (Adriamycin) Deoksyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Terarubicin Idarubicin Rubidazon Plikamycin Porfiromycin Cyanomorfolindoksorubicin Mitoksantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Antrapyrazol Oksantrazol Losoksantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsyre Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Antimitotiske midler	Paklitaksel	SB 408075

	Docetaksel Kolkisin Vinblastin Vinkristin Vinorelbin Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rizoksin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Kryptofycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS)) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taksopreksin (Protarga)	(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) Kombretastatin A4 (BMS) Isohomohalikondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paklitaksel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVL B (Prescient NeuroPharma) Azaepotilon B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Aromatase-hemmere	Aminoglutetimid Letrozol Anastrozol Formestan	Eksemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Tymidylatsyntase-hemmere	Pemetreksed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatreksed (Eximias) CoFactor TM (BioKeys)
DNA-antagonister	Trabektedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-benzylguanin (Paligent)

	Tymektacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	
Farnesyltransferase-hemmere	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
Pumpehemmere	CBT-1 (CBA Pharma) Tarikvidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosukvidar-trihydroklorid (Eli Lilly) Birikodardicitrat (Vertex)
Histonacetyl-transferase-hemmere	Takedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloksymetylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
Metallproteinase-hemmere	Neovastat (Aeterna Laboratories)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
Ribonukleosid-reduktasehemmere	Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF-alfa-agonister/antagonister	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Endotelin-A-reseptor-antagonister	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Retinsyrereseptor-agonister	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
Immunmodulatorer	Interferon Onkofag (Antigenics) GMK (Progenics)	Deksosom-terapi (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology)

	Adenokarsinom-vaksine (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-vaksiner (CTL Immuno) Melanom-vaksine (CTL Immuno) p21-RAS-vaksine (GemVax)	JSF-154 (Tragen) Kreftvaksine (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGv (Progenics) 13-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Hormonelle og antihormonelle midler	Østrogener Konjugerte østrogener Etynyløstradiol Klortrianisen Idenestrol Hydroksyprogesteronkaproat Medroksyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoksymesteron Metyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoksifen Toremofin Deksametason	Prednison Metylprednisolon Prednisolon Aminoglutetimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Oktreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-metoksyøstradiol (EntreMed) Arzoksifen (Eli Lilly)
Fotodynamiske midler	Talaporfin (Light Sciences) Teralux (Theratechnologies) Moteksafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-bakteriofeoforbid (Yeda) Lutetium-Teksafyrin (Pharmacyclics) Hypericin
Tyrosinkinase-hemmere	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca)	Kahalid F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium)

	Erlotinib (Oncogene Science) Kanertjnib (Pfizer) Skvalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	PKC412 (Novartis) Fenoksodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Diverse midler	SR-27897 (CCK-A-hemmer, Sanofi-Synthelabo) Tokladesin (cyklisk AMP-agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK-hemmer, Aventis) CV-247 (COX-2-hemmer, Ivy Medical) P54 (COX-2-hemmer, Phytopharm) CapCellTM (CYP450-stimulator, Bavarian Nordic) GCS-IOO (gal3-antagonist, GlycoGenesys) G17DT-immunogen (gastrin-hemmer, Aphton) Efaproksiral (oksygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (heparanase-hemmer, Progen) Tesmilifen (histamin-antagonist, YM BioSciences) Histamin (histamin H2-reseptoragonist, Maxim) Tiazofurin (IMPDH-hemmer	BCX-1777 (PNP-hemmer, BioCryst) Ranpirnase (ribonuklease-stimulator, Alfacell) Galarubicin (RNA-syntese-hemmer, Dong-A) Tirapazamin (reduksjons-middel, SRI International) N-Acetylcystein (reduksjonsmiddel, Zambon) R-flurbiprofen (NF-kappaB-hemmer, Encore) 3CPA (NF-kappaB-hemmer, Active Biotech) Seokalcitol (vitamin D reseptoragonist, Leo) 131-I-TM-601 (DNA-antagonist, TransMolecular) Eflornitin (ODC-hemmer, ILEX Oncology) Minodronsyre (osteklast-hemmer, Yamanouchi) Indisulam (p53-stimulator,

	Ribapharm) Cilengitid (integrin-antagonist, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1-antagonist, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR-kinase-hemmer, Wyeth) Eksisulind (PDE-V-hemmer, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V-hemmer, Cell Pathways) AG-2037 (GART-hemmer, Pfizer) WX-UK1 (plasminogenaktivator-hemmer, Willex) PBI-1402 (PMN-stimulator, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (proteasom-hemmer, Millennium) SRL-172 (T-celle-stimulator, SR Pharma) TLK-286 (glutathion-S transferase-hemmer, Telik) PT-100 (vekstfaktor-agonist, Point Therapeutics) Midostaurin (PKC-hemmer, Novartis) Bryostatin-1 (PKC-stimulator, GPC Biotech) CDA-II (apoptose-promoter, Everlife) SDX-101 (apoptose-promoter, Salmedix) Ceflatonin (apoptose-promoter, ChemGenex)	Eisai) Aplidin (PPT-hemmer, PharmaMar) Rituximab (CD20-antistoff, Genentech) Gemtuzumab (CD33-antistoff, Wyeth Ayerst) PG2 (hematopoiese-promoter, Pharmagenesis) ImmunolTM (triklosan. munnvann, Endo) Triacetyluridin (uridin-prodrug, Wellstat) SN-4071 (sarkom-middel, Signature BioScience) TransMID-107TM (immunotoksin, KS Biomedix) PCK-3145 (apoptose-promoter, Procyon) Doranidazol (apoptose-promoter, Pola) CHS-828 (cytotoksisk middel, Leo) Trans-retinsyre (differensiator, NIH) MX6 (apoptose-promoter, MAXIA) Apomin (apoptose-promoter, ILEX Oncology) Urocidin (apoptose-promoter, Bioniche) Ro-31-7453 (apoptose-promoter, La Roche) Brostallicin (apoptose-promoter, Pharmacia)
--	--	--

En kombinasjonsbehandling av denne typen kan utføres ved hjelp av samtidig, påfølgende eller separat dosering av de individuelle komponenter av behandlingen. I kombinasjonsprodukter av denne typen benyttes forbindelser ifølge oppfinnelsen.

5 ASSAYS

Forbindelsene som er beskrevet i eksemplene, ble testet ved bruk av analysemetodene nedenfor og ble funnet å ha kinasehemmende aktivitet. Andre assays er kjent fra litteraturen og kan enkelt utføres av fagperson (se for eksempel Dhanabal et al., Cancer Res. 59:189-197; Xin et al., J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nikosia et al., In Vitro 18:538-549).

Måling av Met-kinase-aktivitet

Ifølge produsentens instruksjon (Met, active, Upstate, katalognr. 14-526) blir Met-kinase uttrykt med sikte på proteinproduksjon i insektceller (Sf21; *S. frugiperda*) med påfølgende affinitetskromatografisk rensing som "N-terminal 6His-tagget" rekombinant humant protein i en baculovirus-ekspresjonsvektor.

Kinaseaktiviteten kan måles ved bruk av forskjellige tilgjengelige målesystemer. Ved Scintillation-Proximity-metoden (Sorg et al., J. av Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), Flashplate-metoden eller filterbindingstesten, blir den radioaktive fosforyleringen av et protein eller peptid som substrat målt ved bruk av radioaktivt merket ATP (^{32}P -ATP, ^{33}P -ATP). Når en hemmende forbindelse foreligger, kan intet eller et redusert radioaktivt signal påvises. Videre kan HTR-FRET (Homogenous Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer og FP (Fluorescence Polarisation) anvendes som analysemetode (Sills et al., J. av Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

I andre ikke-radioaktive ELISA-assay-metoder brukes spesifikke fosfo-antistoffer (FosfoAb). Fosfo-antistoffene bindes kun til det fosforylerte substratet. Denne bindingen kan påvises ved kjemiluminescens ved bruk av et annet peroksidase-konjugert antistoff (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Flashplate-metoden (Met-kinase)

Som testplater anvendes 96-brønners Flashplate^R mikrotiterplater fra Perkin Elmer (Kat.nr. SMP200). Komponentene av kinasereaksjonen, beskrevet nedenfor, blir pipettert i analyseplaten. Met-kinasen og substratet poly Ala-Glu-Lys-Tyr (pAGLT,

6:2:5:1), blir inkubert i 3 t ved romtemperatur med radioaktivt merket ^{33}P -ATP i nærvær og fravær av testsubstanser i et totalt volum på 100 μl . Reaksjonen stanses ved bruk av 150 μl av en 60 mM EDTA-løsning. Etter inkubering i ytterligere 30 min ved romtemperatur, blir supernatanten frafiltrert med sugevakuum, og brønnene blir vasket
 5 tre ganger med 200 μl 0,9 % NaCl-oppløsning hver gang. Målingen av bundet radioaktivitet blir utført ved hjelp av et instrument som måler scintillasjon (Topcount NXT, Perkin-Elmer). Som fullverdi brukes kinasereaksjonen uten hemmer. Denne bør være omtrent i området 6000-9000 cpm. Den farmakologiske nullverdien som brukes er staurosporin i en endelig konsentrasjon på 0,1 mM. Hemmende konsentrasjoner
 10 (IC₅₀) blir bestemt ved bruk av programmet RS1_MTS ().

Kinasereaksjonsbetingelser per brønn:

30 μl assaybuffer
 10 μl testsubstans i assaybuffer med 10 % DMSO
 15 10 μl ATP (endelig konsentrasjon 1 μM kald, 0,35 μCi av ^{33}P -ATP)
 50 μl Met-kinase/substrat-blanding i assaybuffer; (10 ng enzym/brønn, 50 ng pAGLT/brønn)

Anvendte oppløsninger:

20 - Assaybuffer:

50 mM HEPES
 3 mM magnesiumklorid
 3 μM natriumortovanadat
 25 3 mM mangan(II)klorid
 1 mM ditioneitol (DTT)
 pH=7,5 (justeres med natriumhydroksid)

30 - Stoppoppløsning:

60 mM Titriplex III (EDTA)

- ^{33}P -ATP: Perkin-Elmer;
 - Met-kinase: Upstate, Kat.nr. 14-526, Stock 1 μg /10 μl ; spes. aktivitet 954 U/mg;
 35 - Poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma, Kat.nr. P1152

In vivo-tester (FIG. 1/1)

Forsøksprosedyre: Balb/C-hunmus (oppdretter: Charles River Wiga) var 5 uker gamle

ved ankomst. De ble akklimatisert til våre dyreholdbetingelser i 7 dager. Deretter fikk hver mus en subkutan injeksjon i bekkenområdet med 4 millioner TPR-Met/NIH3T3-celler i 100 µl PBS (uten Ca⁺⁺ og Mg⁺⁺). Etter 5 dager ble dyrene randomisert til 3 grupper, slik at hver gruppe på 9 mus hadde et gjennomsnittlig tumorvolum på 110 µl (område: 55-165). 100 µl bærer (0,25 % metylcellulose/100 mM acetatbuffer, pH 5,5) ble administrert daglig til kontrollgruppen, og 200 mg/kg "A56" eller "A91" oppløst i bæreren (samme volum; 100 µl/dyr) ble administrert daglig til behandlingsgruppen, i hvert tilfelle med magesonde. Etter 9 dager hadde kontrollene et gjennomsnittlig volum på 1530 µl og forsøket ble stanset.

Måling av tumorvolum: Lengden (L) og bredden (B) ble målt ved bruk av et Vernier skyvelær, og tumorvolumet ble beregnet ved bruk av formelen $L \times B \times B/2$.

Dyreholdbetingelser: 4 eller 5 dyr per bur, føret med kommersielt musefôr (Sniff).

Forbindelsene "A18" og "A22" viser signifikant antitumor-aktivitet.

Ovenfor og nedenfor er alle temperaturer angitt i °C. I de følgende eksemplene betyr "vanlig opparbeiding": vann blir tilsatt om nødvendig, pH blir om nødvendig justert til en verdi mellom 2 og 10, avhengig av sluttproduktets egenskaper, blandingen blir ekstrahert med etylacetat eller diklormetan, fasene blir separert, de organiske fasene blir tørket over natriumsulfat og inndampet og residuet blir rensset med kromatografi på silikagel og/eller ved omkrystallisering. Rf-verdier på silikagel; elueringsmiddel: etylacetat/metanol 9:1.

Massespektrometri (MS): EI (elektronionisering) M⁺
 FAB («fast atom bombardment») (M+H)⁺
 ESI (elektrosprayionisering) (M+H)⁺
 APCI-MS (kjemisk ionisering ved atmosfærisk trykk - massespektrometri) (M+H)⁺.
 Massespektrometri (MS): EI (elektronionisering) M⁺
 FAB («fast atom bombardment») (M+H)⁺
 ESI (elektrosprayionisering) (M+H)⁺
 APCI-MS (kjemisk ionisering ved atmosfærisk trykk - massespektrometri) (M+H)⁺.

HPLC/MS-analyser

blir utført med en 3µ Silica-Rod kolonne med en 210 sekunders gradient fra 20 til 100 % vann/acetonitril/0,01 % av trifluoreddiksyre, ved en flowhastighet på 2,2 ml/min, og deteksjon ved 220 nm.

HPLC-analyser (Metode A)

Kolonne: Chromolit RP18e 100*3 mm

Flowhastighet: 2 ml/min

5 Løsningsmiddel A: H₂O+0,1 % trifluoreddiksyre

Løsningsmiddel B: acetonitril+0,1 % trifluoreddiksyre

Gradient 5 min

0-4 min: 99:1->1:99

4-5 min: 1:99-1:99

10

HPLC-analyser (Metode B)

Kolonne: Chromolit RP18e 100*3 mm

Flowhastighet: 4 ml/min

15 Løsningsmiddel A: H₂O+0,05 % HCOOH

Løsningsmiddel B: acetonitril+10 % løsningsmiddel A

Gradient 8 min

0-1 min: 99:1->99:1

1-7 min: 99:1-1:99

20 7-8 min: 1:99->1:99

HPLC-analyser (Metode C)

Flowhastighet: 2 ml/min

25 99:01-0:100 vann+0,1 % (vol.) TFA: acetonitril+0,1 % (vol.) TFA

0,0 til 0,2 min: 99:01

0,2 til 3,8 min: 99:01->0:100

3,8 til 4,2 min: 0:100

Kolonne: Chromolit Performance RP18e; 100 mm lang, indre diameter 3 mm,

30 bølgelengde: 220 nm

Retensjonstid Rt i minutter [min].

Eksempel 1 (Sammenligningseksempel)

35

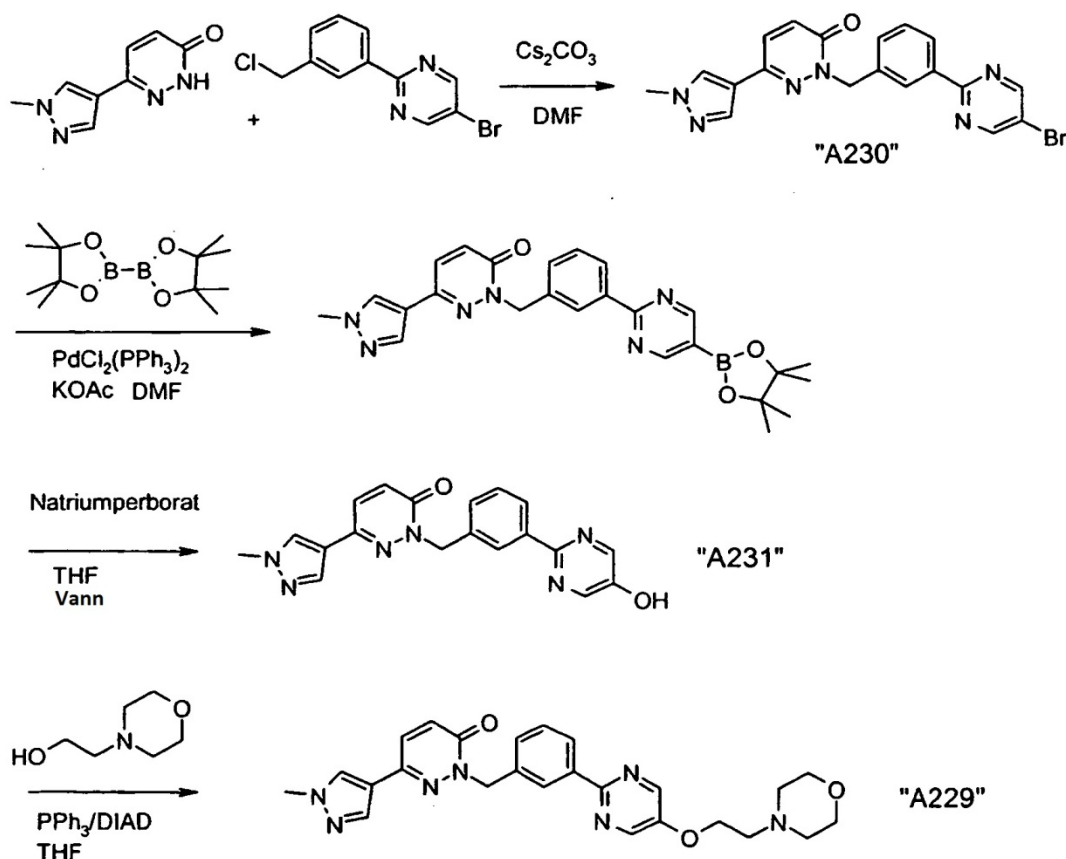
Fremstilling av forbindelsene

6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yletoksy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-
2H-pyridazin-3-on ("A229"),

2-[3-(5-brompyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on ("A230") og

2-[3-(5-hydroksypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on ("A231")

5 blir utført i henhold til følgende skjema



12,4 g (43,6 mmol) 5-brom-2-(3-klormetylfenyl)pyridin og 14,2 g (43,6 mmol)
 10 cesiumkarbonat blir satt til en suspensjon av 7,68 g (43,6 mmol) 6-(1-metyl-1H-
 pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on i 90 ml DMF, og blandingen blir omrørt ved
 romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen blir satt til 400 ml vann. Den
 resulterende utfellingen blir frafiltrert med sugevakuum, vasket med vann og tørket
 under vakuum; 2-[3-(5-brompyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-
 15 pyridazin-3-on som gulbrune krystaller; sm.p. 184 °C.; ESI 423, 425.

10,9 g (42,9 g) bis(pinakolato)diboran og 9,72 g (99,0 mmol) kaliumacetat blir satt til
 en suspensjon av 14,0 g (33,0 mmol) 2-[3-(5-brompyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-metyl-
 1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on i 65 ml DMF, og blandingen blir oppvarmet til

70 °C under nitrogen. Etter omrøring i 15 minutter ved denne temperaturen, blir 695 mg (0,99 mmol) bis(trifenylfosfin)palladium(II)klorid tilsatt, og reaksjonsblandingen blir omrørt ved 70 °C under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen får kjøle til romtemperatur, vann og diklormetan blir tilsatt, blandingen blir filtrert gjennom

5 kiselgur og den organiske fasen blir fraseparert. Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat og inndampet, og residuet blir omkrystallisert fra 2-propanol: 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(4,4,5,5-tetra-metyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on som grå krystaller; sm.p. 204 °C.;
¹H-NMR (d6-DMSO): δ [ppm]=1,34 (s, 12H), 3,87 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 7,05 (d, J=9,6
 10 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,80 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,45 (bs, 1H), 9,01 (s, 2H).

8,50 g (85,1 mmol) natriumperborat blir under iskjøling satt porsjonsvis til en suspensjon av 13,4 g (28,4 mmol) 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(4,4,5,5-
 15 tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on i 55 ml TF og 55 ml vann, og blandingen blir omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen blir filtrert gjennom kiselgur med sugevakuum. Filtratet blir konsentrert til ca. halvparten av det opprinnelige volumet under vakuum og blir justert til pH 1 ved bruk av 2 N saltsyre. Den resulterende utfellingen blir frafiltrert med sugevakuum,
 20 vasket med vann og tørket under vakuum: 2-[3-(5-hydroksypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on som svakt beige krystaller; sm.p. 239 °C.; ESI 361.

394 mg (1,50 mmol) trifenylfosfin og deretter 242 µl (2,00 mmol) 4-(2-hydroksyetyl)-
 25 morfolin blir satt til en suspensjon av 360 mg (1,00 mmol) 2-[3-(5-hydroksypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on i 2 ml TF. 294 µl (1,50 mmol) diisopropylazodikarboksylat blir deretter langsomt tilsatt dråpevis under iskjøling. Den resulterende oppløsningen blir omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen blir inndampet under vakuum, og det oljeaktige residuet blir
 30 oppløst i 2-propanol. Det faste stoffet som dannes etter en stund, blir frafiltrert med sugevakuum, vasket med 2-propanol og tert-butylmetyleter og tørket under vakuum: 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yletoksy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on ("A229") som fargeløse krystaller; sm.p. 134 °C.; ESI 474;
¹H-NMR (d6-DMSO): δ [ppm]=2,48 (m, 4H), 2,73 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,57 (m, 4H),
 35 3,87 (s, 3H), 4,30 (t, J=5,5 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,05 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,43 (dt, J1=7,3 Hz, J2=1,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,22 (dt, J1=7,5 Hz, J2=1,5 Hz, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,64 (s, 2H).

Ved saltdannelse fra "A229" oppnås p-toluensulfonatet og fosfatet.

De følgende forbindelser blir fremstilt analogt under standardbetingelser

Forbindelse nr.	Navn og/eller struktur	ESI [M + H] ⁺
"A232"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on-hydroklorid (fra "A229")	474
"A236"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on-dihydroklorid (fra "A229")	474

Eksempel 2

5

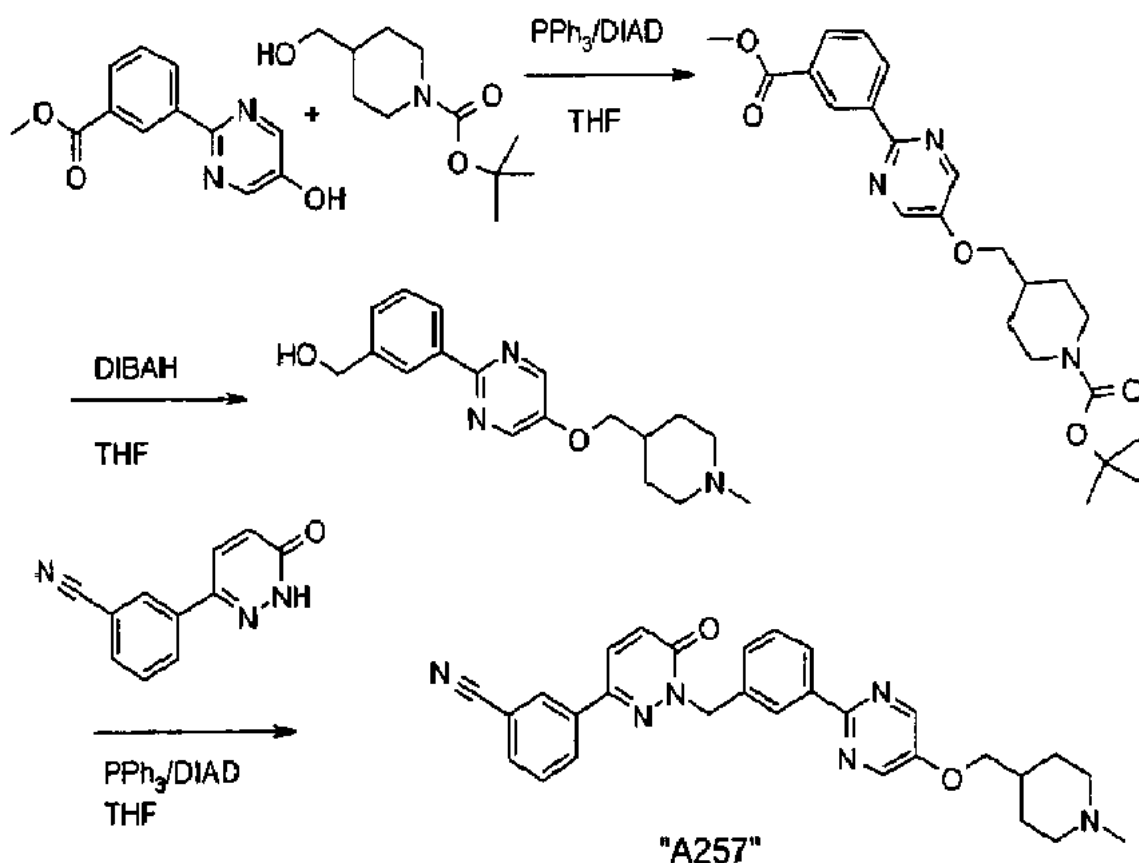
De følgende forbindelser blir oppnådd analogt med Eksempel 1 under standardbetingelser

"A1"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on, sulfat	
"A2"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on, mesylat	
"A3"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on, besylat	
"A4"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on, p-tosylat	
"A5"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on, fumarat	
"A6"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on, maleat	

10 **Eksempel 3 (Sammenligningseksempel)**

Fremstilling av forbindelsen 3-(1-{3-[5-(1-metypiperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril ("A257") blir utført i henhold til følgende skjema

15



17,7 g (67,8 mmol) trifenylfosfin blir satt til en suspensjon av 13,0 g (56,5 mmol) metyl-3-(5-hydroksypyrimidin-2-yl)benzoat og 13,4 g (62,1 mmol) N-boc-piperidinylnmetanol i 115 ml TF, og blandingen blir avkjølt til 5°C. 13,3 ml (67,8

5

Reaksjonsblandingen blir omrørt ved romtemperatur i 1 time. Ytterligere 22,2 g (84,7 mmol) trifenylfosfin blir tilsatt, fulgt av 16,6 ml (84,7 mmol) diisopropylazodikarboksylat. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved romtemperatur i 18 timer og blir

10

inndampet under vakuum. Det resulterende faste stoffet blir frafiltrert med sugevakuum, vasket med dietyler og kromatografi på en silikagel-kolonne med diklormetan/metanol som elueringsmiddel: tert-butyl 4-[2-(3-metoksykarbonylfenyl)pyrimidin-5-yloksymetyl]-piperidin-1-karboksylat som sitrongule krystaller; sm.p. 166 °C.; ESI 428.

15

25 ml (25 mmol) av en 1 M oppløsning av diisobutylaluminiumhydroksid i TF blir under nitrogen satt dråpevis til en suspensjon av 1,71 g (3,99 mmol) tert-butyl-4-[2-(3-metoksykarbonylfenyl)pyrimidin-5-yloksymetyl]piperidin-1-karboksylat i 20 ml THF. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved romtemperatur i 1 time, og 1 ml av en mettet

natriumsulfatoppløsning blir tilsatt. Den resulterende utfellingen blir frafiltrert med sugevakuum og vasket med THF og varm 2-propanol. Filtratet blir inndampet og omkrystallisert fra tert-butylmetyleter: {3-[5-(1-metylpiperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]fenyl}metanol som beige krystaller; sm.p. 175 °C.; ESI 314.

5

264 mg (1,30 mmol) 3-(6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril og deretter 397 mg (1,5 mmol) trifenylfosfin blir satt til en oppløsning av 313 mg (1,00 mmol) {3-[5-(1-metylpiperidin-4-ylmetoksy)pyrimidin-2-yl]-fenyl}metanol i 2 ml THF. Reaksjonsblandingen blir avkjølt i isbad, og 294 µl (1,5 mmol) diisopropylazo-dikarboksylat blir
 10 satt til dråpevis under omrøring. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved romtemperatur i 18 timer og blir inndampet. Residuet blir kromatografert på en silikagel-kolonne med diklormetan/metanol. De produktholdige fraksjonene blir samlet og inndampet, og residuet blir oppslemmet i tert-butylmetyleter, frafiltrert med sugevakuum og tørket under vakuum: 3-(1-{3-[5-(1-metylpiperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril som fargeløse krystaller; sm.p. 177 °C.;
 15 ESI 493;
¹H-NMR (d6-DMSO): δ [ppm]=1,33 (m, 2H), 1,75 (m, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 4,05 (d, J=6,1 Hz, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,16 (d, J=10 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,73 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J=10 Hz, 1H), 8,24 (m,
 20 2H), 8,38 (m, 2H), 8,64 (s, 2H).

Ved saltdannelse fra "A257" oppnås hemisulfatet, citratet, tartratet, sulfatet, succinatet og hydrokloridet.

25 Eksempel 4

De følgende forbindelser blir oppnådd under standardbetingelser og analogt med Eksempel 3

Forbindelse nr.	Navn og/eller struktur	ESI [M + H] ⁺
"A7"	2,233 ml 1N saltsyre blir satt til 1 g "A257" i 150 ml aceton, hvilket gir en klar oppløsning. Oppløsningen blir filtrert og omrørt ved romtemperatur i 16 timer, og det utfelte produktet, 3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril-hydrokloridmonohydrat ("A7"), blir fraseparert.	

¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10,374 (sb, 1H), 8,658 (s, 2H), 8,381 (m, 2H), 8,243 (m, 2H), 8,175 (d, 1H), 7,932 (d, 1H), 7,723 (t, 1H), 7,495 (m, 2H), 7,163 (d, 1H), 5,452 (s, 2H), 4,095 (d, 1H), 3,440 (m, 2H), 2,723 (s, 3H), 2,058 (m, 1H), 1,982 (m, 2H), 1,613 (m, 2H); Elementanalyse:		
	Observerv C = 63,6 % H = 5,6 % N = 15,2 % O = 8,9 % Cl = 6,0 %	Teoretisk C = 63,7 % H = 5,7 % N = 15,4 % O = 8,8 % Cl = 6,5 %
"A8"	3-(1-{3-[5-(1-metylpiperidin-4-ylmetoksy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, hydrobromid	
"A9"	3-(1-{3-[5-(1-metylpiperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)benzonitril, mesylat	
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9,309 (sb, 1H), 8,654 (s, 2H), 8,380 (m, 2H), 8,246 (m, 2H), 8,174 (d, 1H), 7,929 (d, 1H), 7,720 (t, 1H), 7,493 (m, 2H), 7,160 (d, 1H), 5,449 (s, 2H), 4,102 (d, 2H), 3,482 (m, 2H), 2,993 (m, 2H), 2,783 (s, 3H), 2,352 (s, 3H), 1,973 (m, 3H), 1,551 (m, 2H)		
"A10"	3-(1-{3-[5-(1-metylpiperidin-4-ylmetoksy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, besylat	
"A11"	3-(1-{3-[5-(1-metylpiperidin-4-ylmetoksy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, malat	
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 8,654 (s, 2H), 8,375 (m, 2H), 8,237 (m, 2H), 8,167 (d, 1H), 7,927 (d, 1H), 7,719 (t, 1H), 7,491 (m, 2H), 7,157 (d, 1H), 5,447 (s, 2H), 4,087 (d, 2H), 3,977 (m, 2H), 3,195 (d, 2H), 2,585 (m, 2H), 2,545 (s, 3H), 2,356 (m, 1H), 1,947 (m, 1H), 1,896 (m, 2H), 1,466 (m, 2H)		
"A12"	3-(1-{3-[5-(1-metylpiperidin-4-ylmetoksy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, fumarat	
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 8.654 (s, 2H), 8.377 (m, 2H), 8.218-8.250 (m, 2H), 8.167 (d, 1H), 7.926 (d, 1H), 7.716 (t, 1H), 7.476-7.489 (m, 2H), 7.156 (d, 1H), 6.546 (s, 2H), 5.445 (s, 2H), 4.062 (d, 2H), 3.019 (d, 2H), 2.365 (s, 3H), 2.273 (t,		

2H), 1,807-1,890 (m, 3H), 1,386-1,462 (m, 2H)		
"A13"	3-(1-{3-[5-(1-metylpiperidin-4-ylmetoksy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, maleat	
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9,451 (sb, 1H), 8,655 (s, 2H), 8,379 (m, 2H), 8,248 (m, 2H), 8,170 (d, 1H), 7,930 (d, 1H), 7,719 (t, 1H), 7,493 (m, 2H), 7,160 (d, 1H), 6,032 (s), 5,450 (s, 2H), 4,120 (d, 2H), 3,442 (m, 2H), 2,990 (m, 2H), 2,764 (s, 3H), 2,026 (m, 3H), 1,571 (m, 2H)		
"A14"	3-(1-{3-[5-(1-metylpiperidin-4-ylmetoksy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, p-tosylat	
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,117 (sb, 1H), 8,651 (s, 2H), 8,375 (m, 2H), 8,240 (m, 2H), 8,171 (d, 1H), 7,929 (d, 1H), 7,719 (t, 1H), 7,486 (m, 4H), 7,158 (d, 1H), 7,109 (d, 2H), 5,448 (s, 2H), 4,106 (sb, 1H), 3,460 (sb, 2H), 2,772 (s, 3H), 2,284 (s, 3H), 1,998 (m, 3H), 1,513 (m, 2H)		

Farmakologiske data

Tabell 1 Met-kinase-hemming av noen forbindelser ifølge oppfinnelse

5

Forbindelse nr.	IC ₅₀ (celleassay)	IC ₅₀ (enzymassay)
"A1"	<100 nM	<100 nM
"A2"	<100 nM	<100 nM
"A3"	<100 nM	<100 nM
"A4"	<100 nM	<100 nM
"A5"	<100 nM	<100 nM
"A6"	<100 nM	<100 nM
"A7"	<100 nM	<100 nM
"A8"	<100 nM	<100 nM
"A9"	<100 nM	<100 nM
"A10"	<100 nM	<100 nM
"A11"	<100 nM	<100 nM
"A12"	<100 nM	<100 nM
"A13"	<100 nM	<100 nM
"A14"	<100 nM	<100 nM

De følgende eksempler angår legemidler:

Eksempel A: Injeksjonshetteglass

En oppløsning av 100 g av et virkestoff ifølge oppfinnelsen og 5 g dinatriumhydrogenfosfat i 3 l dobbeltdestillert vann blir justert til pH 6,5 ved bruk av 2 N saltsyre, blir sterilfiltrert, overført til injeksjonshetteglass og blir lyofilisert under sterile betingelser og sterilforseglet. Hvert injeksjonshetteglass inneholder 5 mg virkestoff.

Eksempel B: Suppositorier

En blanding av 20 g av et virkestoff ifølge oppfinnelsen i 100 g soyalecitin og 1400 g kakaosmør blir smeltet, hellet i støpeformer og hensatt for avkjøling. Hver stikkpille inneholder 20 mg virkestoff.

Eksempel C: Oppløsning

En oppløsning blir fremstilt fra 1 g av et virkestoff ifølge oppfinnelsen, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ og 0,1 g benzalkonklorid i 940 ml dobbeltdestillert vann. pH blir justert til 6,8, og oppløsningen blir fortynnet til 1 l og sterilisert ved bestråling. Denne oppløsningen kan anvendes i form av øyedråper.

Eksempel D: Salve

500 mg av et virkestoff blir blandet med 99,5 g vaselin under aseptiske betingelser.

Eksempel E: Tabletter

En blanding av 1 kg virkestoff, 4 kg laktose, 1,2 kg potetstivelse, 0,2 kg talkum og 0,1 kg magnesiumstearat blir komprimert på vanlig måte til tabletter som hver inneholder 10 mg virkestoff.

Eksempel F: Drasjeer

Tabletter blir komprimert analogt med Eksempel E og blir deretter overtrukket på vanlig måte med en drasjering av sukrose, potetstivelse, talkum, tragant og fargestoff.

Eksempel G: Kapsler

2 kg virkestoff blir fylt i harde gelatinkapsler på vanlig måte, slik at hver kapsel inneholder 20 mg av virkestoffet.

Eksempel H: Ampuller

En oppløsning av 1 kg virkestoff i 60 l dobbeltdestillert vann blir sterilfiltrert, overført til ampuller, lyofilisert under sterile betingelser og sterilforseglet. Hver ampulle inneholder 10 mg virkestoff.

Patentkrav

1. Forbindelser valgt fra gruppen

Nr.	Navn og/eller struktur
"A1"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yletoksy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on, sulfat
"A2"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yletoksy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on, mesylat
"A3"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yletoksy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on, besylat
"A4"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yletoksy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on, p-tosylat
"A5"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yletoksy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on, fumarat
"A6"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yletoksy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-on, maleat
"A7"	3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, hydrokloridmonohydrat
"A8"	3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, hydrobromide
"A9"	3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, mesylat
"A10"	3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, besylat
"A11"	3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, malat
"A12"	3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, fumarat

"A13"	3-(1-{3-[5-(1-metyl)piperidin-4-ylmetoksy]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, maleat
"A14"	3-(1-{3-[5-(1-metyl)piperidin-4-ylmetoksy]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitril, p-tosylat

samt tautomerer og stereoisomerer derav, inkludert blandinger derav i alle forhold.

2. Legemiddel omfattende minst én forbindelse ifølge krav 1, og/eller tautomerer og stereoisomerer derav, inkludert blandinger derav i alle forhold, og eventuelt bærere og/eller hjelpestoffer.

3. Anvendelse av forbindelser ifølge krav 1, samt tautomerer og stereoisomerer derav, inkludert blandinger derav i alle forhold, for fremstilling av et legemiddel for behandling av sykdommer hvor hemming, regulering og/eller modulering av signaloverføring via kinaser spiller en rolle.

4. Anvendelse ifølge krav 3, av forbindelser ifølge krav 1, samt tautomerer og stereoisomerer derav, inkludert blandinger derav i alle forhold, for fremstilling av et legemiddel for behandling av sykdommer som blir påvirket av hemming av tyrosinkinaser ved bruk av forbindelsene ifølge krav 1-14.

5. Anvendelse ifølge krav 3, for fremstilling av et legemiddel for behandling av sykdommer som blir påvirket av hemming av Met-kinase ved bruk av forbindelsene ifølge krav 1.

6. Anvendelse ifølge krav 4 eller 5, hvor sykdommen som behandles er en fast tumor.

7. Anvendelse ifølge krav 6, hvor den faste tumoren tilhører gruppen tumorer i plateepitel, urinblære, mage, nyre, hode og hals, spiserør, livmorhals, skjoldbrusk-kjertel, tarm, lever, hjerne, prostata, urogenitalkanal, lymfesystem, mage, strupe og/eller lunge.

8. Anvendelse ifølge krav 6, hvor den faste tumoren tilhører gruppen monocytisk leukemi, lungeadenokarsinom, småcellet lungekarsinom, bukspyttkjertelkreft, glioblastom og brystkarsinom.

9. Anvendelse ifølge krav 7, hvor den faste tumoren stammer fra gruppen lungeadenokarsinom, småcellet lungekarsinom, bukspyttkjertelkreft, glioblastom, kolonkarsinom og brystkarsinom.

- 5 10. Anvendelse ifølge krav 4 eller 5, hvor sykdommen som behandles er en tumor i blod- og immunsystemet.

11. Anvendelse ifølge krav 10, hvor tumoren tilhører gruppen akutt myeloid leukemi, kronisk myeloid leukemi, akutt lymfatisk leukemi og/eller kronisk lymfatisk leukemi.

10

12. Legemiddel omfattende minst én forbindelse ifølge krav 1, og/eller tautomerer og stereoisomerer derav, inkludert blandinger derav i alle forhold, og minst ett annet legemiddel-virkestoff.

- 15 13. Sett (kit) som består av separate pakninger av

- (a) en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, og/eller tautomerer og stereoisomerer derav, inkludert blandinger derav i alle forhold, og
- (b) en effektiv mengde av et annet legemiddel-virkestoff.

20