



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 60 2004 011 548 T2 2009.01.29

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 673 086 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 60 2004 011 548.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP2004/010844

(96) Europäisches Aktenzeichen: 04 765 656.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2005/030212

(86) PCT-Anmeldetag: 23.09.2004

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 07.04.2005

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 28.06.2006

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 23.01.2008

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 29.01.2009

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/4706** (2006.01)

C07D 215/54 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0322722 27.09.2003 GB

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR**

(72) Erfinder:

EDLIN, Christopher, D., Stevenage, Hertfordshire, GB; ELDRED, Colin, Stevenage, Hertfordshire, GB; KEELING, Steven, Philip, Stevenage, Hertfordshire, GB; LUNNISS, Christopher, James, Stevenage, Hertfordshire, GB; REDFERN, Tracy, Jane, Stevenage, Hertfordshire, GB; REDGRAVE, Alison, Judith, Stevenage, Hertfordshire, GB; WOODROW, Michael, Stevenage, Hertfordshire, GB

(54) Bezeichnung: **4-AMINOCHINOLIN-3-CARBONSÄUREAMID-DERIVATE ALS PDE4-HEMMER**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

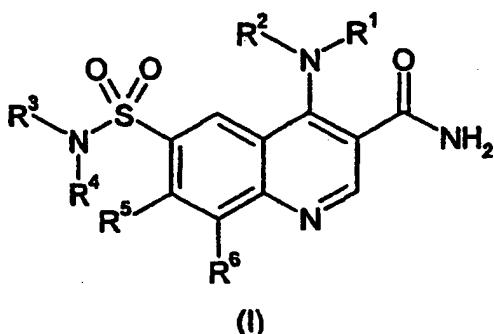
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Chinolinverbindungen, Verfahren für ihre Herstellung, Zwischenprodukte, die in diesen Verfahren verwendbar sind, und pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindungen enthalten. Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Chinolinverbindungen in der Therapie, z. B. als Inhibitoren von Phosphodiesterasen und/oder für die Behandlung und/oder Prophylaxe von entzündlichen und/oder allergischen Erkrankungen, wie chronisch obstruktive Pulmonalerkrankung (COPD), Asthma, rheumatoide Arthritis oder allergische Rhinitis.

[0002] WO 02/20489 A2 (Bristol-Myers-Squibb Company) offenbart 4-Aminochinolinlderivate, worin die 4-Aminogruppe NR^4R^5 eine azyklische Aminogruppe darstellt, worin R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl etc. darstellen können; NR^4R^5 alternativ eine aliphatische heterozyklische Gruppe darstellen kann. Die Verbindungen werden als Inhibitoren von cGMP-Phosphodiesterase, insbesondere Typ 5 (PDE5), offenbart.

[0003] EP 0 480 052 (Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.) offenbart 4-Aminochinolin-3-carboxamide, worin die 4-Aminogruppe NHR^4 eine Aminogruppe darstellen kann, worin R^4 Phenyl, Tetrahydronaphthyl oder Naphthyl, wahlweise substituiert mit Alkyl, Halogen, Alkoxy etc., darstellt; und die 3-Carboxamidgruppe $CONR^2R^3$ eine primäre, sekundäre oder tertiäre Carboxamidgruppe darstellt. Die Verbindungen werden als Inhibitoren von Magensäuresekretion und als cytoprotektive Wirkstoffe offenbart; die Inhibition der ATPase, die durch H^+ und K^+ der Magenwandzellen aktiviert wird, wird auch offenbart.

[0004] Es ist wünschenswert, neue Verbindungen zu finden, die an Phosphodiesterase Typ IV (PDE4) binden und sie vorzugsweise inhibieren.

[0005] Gemäß der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon bereitgestellt:



worin:

R^1 Aryl ist, optional substituiert durch einen oder mehr Substituenten, gewählt aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Halogen, C_{1-6} -Alkyl-CO-, $-(CH_2)_mOH$, $-CN$, $R^7R^8N^-$;

Aryl, fusioniert an einen C_{4-7} -Alkyl-Ring;

Aryl, fusioniert an einen Heterocyclyl-Ring;

Heteroaryl, wobei das Heteroaryl optional durch ein oder mehr Substituenten substituiert ist, gewählt aus: C_{1-6} -Alkyl, N-Oxid, C_{1-6} -Alkoxy;

Heterocyclyl;

R^2 ist Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl;

R^3 ist Wasserstoff;

C_{1-6} -Alkyl, optional substituiert durch ein oder mehr Substituenten, gewählt aus: Heterocyclyl (selbst optional substituiert durch C_{1-6} -Alkyl), $R^9R^{10}NCO^-$, $R^{11}CONR^{12}-$, C_{1-6} -Alkyl- $SO_2NR^{13}-$, C_{1-6} -Alkoxy, $R^{14}R^{15}N^-$;

C_{3-7} -Cycloalkyl;

Aryl oder Aryl(C_{1-6} -alkyl), wobei das Aryl optional durch ein oder mehr Substituenten substituiert ist, gewählt aus: C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Halogen, $R^{16}R^{17}NCO^-$;

Aryl, fusioniert an C_{4-7} -Cycloalkyl, wobei das Cycloalkyl optional durch $=O$ substituiert ist;

Heteroaryl oder Heteroaryl(C_{1-6} -Alkyl), wobei das Heteroaryl optional substituiert ist durch ein oder mehr Substituenten, gewählt aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Halogen;

Heterocyclyl, optional substituiert durch ein oder mehr C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl-CO-, C_{1-6} -Alkyl- SO_2^- , $R^{18}R^{19}NCO^-$, C_{1-6} -Alkoxy-CO-;

R^4 ist Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl;

R^3 und R^4 können zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen Heterocyclyl-Ring

bilden, der optional durch ein oder mehr Substituenten substituiert ist, gewählt aus C₁₋₆-Alkyl (optional substituiert durch ein oder mehr OH- oder C₁₋₆-Alkoxy-Gruppen), C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-CO-, C₃₋₇-Cycloalkyl (optional substituiert durch OH), C₁₋₆-Alkyl-CO-, C₁₋₆-Alkyl-SO₂-, OH, -(CH₂)_mNR²⁰R²¹, -(CH₂)_mCONR²²R²³-(CH₂)_mNR²⁴COR²⁵, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Aryl-CO-Heteraryl, Heteraryl-C₁₋₄-alkyl, Heteraryl-CO; m ist 0-6;

R⁵ ist Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl;

R⁶ ist Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Fluor, Chlor oder Brom;

R⁷⁻²⁵ bedeuten alle unabhängig Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl;

R¹⁴ und R¹⁵ können zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen Heterocycl-Ring bilden;

R¹⁶ und R¹⁷ können zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen Heterocycl-Ring bilden;

R¹⁸ und R¹⁹ können zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen Heterocycl-Ring bilden;

R²⁰ und R²¹ können zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen Heterocycl-Ring bilden;

R²² und R²³ können zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen Heterocycl-Ring bilden;

[0006] Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff „Alkyl“ gradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffketten, die die angegebene Anzahl von Kohlenstoffatomen enthalten. Z. B. bedeutet C₁₋₆-Alkyl eine gerade oder verzweigte Alkylkette, die mindestens 1 und höchstens 6 Kohlenstoffatome enthält. Beispiele für „Alkyl“, wie es hier verwendet wird, beinhalten, sind aber nicht begrenzt auf Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, iso-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Eine C₁₋₄-Alkylgruppe wird vorgezogen, z. B. Methyl, Ethyl oder Isopropyl. Die erwähnten Alkylgruppen können wahlweise mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiert sein, z. B. Trifluormethyl.

[0007] Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „Alkoxy“ eine gradkettige oder verzweigt-kettige Alkoxygruppe, z. B. Methoxy, Ethoxy, Prop-1-oxy, Prop-2-oxy, But-1-oxy, But-2-oxy, 2-Methylprop-1-oxy, 2-Methylprop-2-oxy, Pentoxy oder Hexyloxy. Eine C₁₋₄-Alkoxygruppe wird vorgezogen, z. B. Methoxy oder Ethoxy. Die erwähnten Alkoxygruppen können wahlweise mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiert sein, z. B. Trifluormethoxy.

[0008] Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „Cycloalkyl“ einen nicht aromatischen Kohlenwasserstoffring, der die angegebene Anzahl von Kohlenstoffatomen enthält. Z. B. bedeutet C₃₋₇-Cycloalkyl einen nicht aromatischen Ring, der mindestens 3 und höchstens 7 Ringkohlenstoffatome enthält.

[0009] Beispiele für „Cycloalkyl“, wie es hier verwendet wird, beinhalten, sind aber nicht begrenzt auf Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl. Eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe wird bevorzugt, z. B. Cyclopentyl.

[0010] Wenn er hier verwendet wird, bedeutet der Begriff „Aryl“, außer es wird anders definiert, ein mono- oder bicyclisches carbocyclisches aromatisches Ringsystem, das bis zu 10 Kohlenstoffatome in dem Ringsystem enthält, z. B. Phenyl oder Naphthyl, wahlweise fusioniert an einen C₄₋₇-Cycloalkyl- oder Heterocyclring.

[0011] Wie hier verwendet, bezeichnen die Begriffe „Heteroarylring“ und „Heteraryl“ einen monocyclischen fünf- bis siebengliedrigen heterocyclischen aromatischen Ring, der ein oder mehrere Heteroatome enthält, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel. In einem besonderen Aspekt enthält ein solcher Ring 1-3 Heteroatome. Vorzugsweise besitzt der Heteroarylring fünf oder sechs Ringatome. Beispiele für Heteroarylringe beinhalten, sind aber nicht begrenzt auf Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazolyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Triazinyl. Die Begriffe „Heteroarylring“ und „Heteraryl“ bezeichnen auch fusionierte bicyclische heterocyclische aromatische Ringsysteme, die mindestens ein Heteroatom enthalten, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel. Vorzugsweise besitzen die fusionierten Ringe jeweils fünf oder sechs Ringatome. Beispiele für fusionierte heterocyclische aromatische Ringe beinhalten, sind aber nicht begrenzt auf Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Cinnolinyl, Naphthyridinyl, Indolyl, Indazolyl, Pyrrolopyridinyl, Benzfuranyl, Benzothienyl, Benzimidzolyl, Benzxyzolyl, Benzisoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxadiazolyl und Benzothiadiazolyl. Das Heteraryl kann an den Rest des Moleküls durch irgendein Atom mit einer freien Valenz angebracht sein.

[0012] Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „Heterocycll“ einen monocyclischen drei- bis siebengliedrigen gesättigten oder nicht aromatischen, ungesättigten Ring, der mindestens ein Heteroatom enthält, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel. In einem besonderen Aspekt enthält ein solcher Ring ein oder zwei Heteroatome. Vorzugsweise besitzt der Heterocyclring fünf oder sechs Ringatome. Beispiele für Heterocyclgruppen beinhalten, sind aber nicht begrenzt auf Aziridinyl, Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Piperazinyl, Morphinyl, Thiomorpholinyl, Diazepinyl, Azepinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl und 1,4-Dioxanyl.

[0013] Wie hier verwendet, bezeichnen die Begriffe „Halogen“ oder „Halo“ Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugte Halogene sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugte Halogene sind Fluor und Chlor.

[0014] Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff „optional“, dass das darauffolgend beschriebene Ereignis/die Ereignisse auftreten kann/können oder nicht auftreten kann/können, und er beinhaltet sowohl Ereignisse, die auftreten, wie auch Ereignisse, die nicht auftreten.

[0015] Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff „substituiert“ die Substitution mit dem benannten Substituenten oder den Substituenten, multiple Grade an Substitution sind erlaubt, außer es wird anders angegeben.

[0016] Bei einer bevorzugten Ausführungsart wird R¹ ausgewählt aus
Aryl, optional substituiert durch ein oder mehr Substituenten, gewählt aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-, Halogen, -CN;
Aryl, fusioniert an einen Heterocycl-Ring;
Heteroaryl, optional substituiert durch ein oder mehr Substituenten, gewählt aus: C₁₋₆-Alkyl.

[0017] Bei einer bevorzugten Ausführungsart wird R¹ ausgewählt aus
Phenyl, optional substituiert durch ein oder mehr Substituenten, gewählt aus Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Cyan;
Dihydrobenzofuranyl;
Indazolyl oder Benzimidazolyl, optional substituiert durch Methyl.

[0018] Repräsentative Beispiele für R¹ beinhalten 3-(Methyloxy)phenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Cyanophenyl, 3-Methylphenyl, 4-Fluor-3-(methyloxy)phenyl, 1-Methyl-1H-benzimidazol-6-yl, 1-Methyl-1H-indazol-6-yl und 2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-yl.

[0019] In einer bevorzugten Ausführungsart ist R² Wasserstoff.

[0020] Repräsentative Beispiele für R² beinhalten Wasserstoff.

[0021] In einer bevorzugten Ausführungsart wird R³ ausgewählt aus
C₁₋₆-Alkyl, wahlweise substituiert mit einer oder mehreren C₁₋₆-Alkoxygruppen;
C₃₋₇-Cycloalkyl;
Heterocycl.

[0022] In einer bevorzugten Ausführungsart wird R³ ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, wahlweise substituiert durch einen oder mehrere Substituenten, die aus Heterocycl, C₁₋₆-Alkoxy ausgewählt werden;
C₃₋₇-Cycloalkyl;
Heterocycl.

[0023] In einer bevorzugten Ausführungsart wird R³ ausgewählt aus
C₁₋₃-Alkyl, wahlweise substituiert durch eine C₁₋₂-Alkoxygruppe oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring, der ein oder zwei Heteroatome enthält, die aus Stickstoff oder Sauerstoff ausgewählt werden;
C₃₋₅-Cycloalkyl;
5- bis 7-gliedriger gesättigter Ring, der ein Heteroatom enthält, das Sauerstoff ist.

[0024] Repräsentative Beispiele für R³ beinhalten Methyl, 2-(Methyloxy)ethyl, Tetrahydro-2H-pyran-4-yl, Cyclopropyl, N-Pyrrolidinethyl und N-Morpholinethyl.

[0025] In einer bevorzugten Ausführungsart ist R⁴ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl.

[0026] Repräsentative Beispiele für R⁴ beinhalten Wasserstoff und Methyl.

[0027] In einer besonders bevorzugten Ausführungsart können R³ und R⁴ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebracht sind, einen Heterocyclring bilden, der wahlweise durch C₁₋₆-Alkyl (wahlweise substituiert durch eine oder mehrere C₁₋₆-Alkoxygruppen), C₁₋₆-AlkyICO, C₁₋₆-AlkyISO₂; -(CH₂)_mCONR²²R²³, Heteroaryl substituiert sein kann.

[0028] In einer besonders bevorzugten Ausführungsart können R³ und R⁴ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebracht sind, einen Heterocyclring bilden, der wahlweise durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein kann, die aus C₁₋₆-Alkyl (wahlweise substituiert durch eine oder mehrere C₁₋₆-Alkoxygruppen), C₁₋₆-AlkyICO, C₁₋₆-AlkyISO₂; -(CH₂)_mCONR²²R²³, -(CH₂)_mCONR²⁰R²¹, Heteroaryl ausgewählt sein können.

[0029] In einer besonders bevorzugten Ausführungsart können R³ und R⁴ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebracht sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclring bilden, der wahlweise durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, die aus C₁₋₃-Alkyl (wahlweise substituiert durch einen oder mehrere C₁₋₂-Alkoxygruppen), C₁₋₃-AlkyICO, C₁₋₃-AlkyISO₂; -CON(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, Pyrazinyl, Pyridinyl, ausgewählt sein können.

[0030] Repräsentative Beispiele, worin R³ und R⁴ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebracht sind, einen Heterocyclring bilden können, beinhalten 1-Piperidinyl, 4-Morpholinyl, 4-Methyl-1-piperazinyl, 4-Acetyl-1-piperazinyl, 4-(Methylsulfonyl)-1-piperazinyl, 4-(2-Pyrazinyl)-1-piperazinyl, 4-[2-(Methoxyethyl)-1-piperazinyl, 4-[(Dimethylamino)carbonyl]-1-piperazinyl, 1-Pyrrolidinyl und 4-(Dimethylamino)-1-piperidinyl.

[0031] Bei einer bevorzugten Ausführungsart stellt R⁵ Wasserstoff dar.

[0032] Repräsentative Beispiele für R⁵ beinhalten Wasserstoff.

[0033] In einer bevorzugten Ausführungsart stellt R⁶ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl dar.

[0034] Repräsentative Beispiele für R⁶ beinhalten Wasserstoff und Methyl.

[0035] In einer bevorzugten Ausführungsart gibt es eine Untergruppe der Formel (IA), worin R¹ ausgewählt wird aus Phenyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Cyan;

Dihydrobenzofuranyl;

Indazolyl oder Benzimidazolyl, wahlweise substituiert durch Methyl;

R² Wasserstoff ist;

R³ ausgewählt wird aus

C₁₋₃-Alkyl, wahlweise substituiert durch eine C₁₋₂-Alkoxygruppe oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring, der ein oder zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus Stickstoff oder Sauerstoff;

C₃₋₅-Cycloalkyl;

5- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring, der ein Heteroatom enthält, das Sauerstoff ist;

R⁴ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist;

R⁵ Wasserstoff ist;

R⁶ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist.

[0036] In einer bevorzugten Ausführungsart gibt es eine Untergruppe der Formel (IB), worin R¹ ausgewählt wird aus Phenyl, wahlweise substituiert durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Cyan;

Dihydrobenzofuranyl;

Indazolyl oder Benzimidazolyl, wahlweise substituiert durch Methyl;

R² Wasserstoff ist;

R³ und R⁴ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebracht sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclring bilden können, der wahlweise durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl (wahlweise substituiert durch ein oder mehrere C₁₋₂-Alkoxygruppen), C₁₋₃-AlkyICO, C₁₋₃-AlkyISO₂; -CON(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, Pyrazinyl, Pyridinyl;

R⁵ Wasserstoff ist;

R⁶ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist.

[0037] Es sollte verstanden werden, dass die vorliegende Erfindung alle Kombinationen von Substituenten-

gruppen, auf die oben Bezug genommen wird, abdeckt.

[0038] Es sollte verstanden werden, dass die vorliegende Erfindung alle Kombinationen von besonderen und bevorzugten Gruppen, die hier oben beschrieben werden, abdeckt.

[0039] Besondere Verbindungen gemäß der Erfindung beinhalten diejenigen, die in den Beispielen erwähnt werden, und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze. Spezifische Beispiele, die erwähnt werden können, beinhalten:

Beispiel 2: 6-[(Dimethylamino)sulfonyl]-4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino]-3-chinolincarboxamid

Beispiel 5: 4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid

Beispiel 11: 6-[(4-Acetyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-4-[[4-fluor-3-(methyloxy)phenyl]amino]-3-chinolincarboxamid

Beispiel 12: 4-{{4-Fluor-3-(methyloxy)phenyl]amino}-6-[[4-(methylsulfonyl)-1-piperazinyl]sulfonyl]-3-chinolincarboxamid

Beispiel 13: 6-[(4-Acetyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-3-chinolincarboxamid

Beispiel 14: 4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-{{4-(methylsulfonyl)-1-piperazinyl]sulfonyl}-3-chinolincarboxamid

Beispiel 17: 4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-[(dimethylamino)sulfonyl]-3-chinolincarboxamid

Beispiel 21: 6-{{4-[(Dimethylamino)carbonyl]-1-piperazinyl]sulfonyl}-4-[[4-fluor-3-(methyloxy)phenyl]amino]-3-chinolincarboxamid

Beispiel 22: 4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-{{4-(2-pyrazinyl)-1-piperazinyl]sulfonyl}-3-chinolincarboxamid

Beispiel 23: 4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-{{4-[dimethylamino]carbonyl]-1-piperazinyl]sulfonyl}-3-chinolincarboxamid

Beispiel 29: 4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)sulfonyl]-3-chinolincarboxamid

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

[0040] Weitere spezifische Beispiele, die erwähnt werden können, beinhalten:

Beispiel 42: 4-{{4-Fluor-3-(methyloxy)phenyl]amino}-8-methyl-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid

Beispiel 43: 4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid

Beispiel 44: 8-Methyl-4-[(3-methylphenyl)amino]-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid

Beispiel 45: 4-[(3-Fluorphenyl)amino]-8-methyl-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid

Beispiel 46: 4-[(3-Cyanophenyl)amino]-8-methyl-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid

Beispiel 48: 4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-{{4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]sulfonyl}-3-chinolincarboxamid

Beispiel 50: 4-[(3-Chlorphenyl)amino]-8-methyl-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid

Beispiel 51: 8-Methyl-4-[(1-methyl-1H-indazol-6-yl)amino]-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid

Beispiel 52: 6-[(4-Acetyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-8-methyl-4-[(3-methylphenyl)amino]-3-chinolincarboxamid

Beispiel 53: 6-[(4-Acetyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-4-{{4-fluor-3-(methyloxy)phenyl]amino}-8-methyl-3-chinolincarboxamid

Beispiel 54: 6-[(4-Acetyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-3-chinolincarboxamid

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

[0041] Bevorzugte spezifische Beispiele, die erwähnt werden können, beinhalten:

Beispiel 23: 4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-{{4-[(dimethylamino)carbonyl]-1-piperazinyl]sulfonyl}-3-chinolincarboxamid

Beispiel 51: 8-Methyl-4-[(1-methyl-1H-indazol-6-yl)amino]-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid

Beispiel 54: 6-[(4-Acetyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-3-chinolincarboxamid

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

[0042] Weitere bevorzugte spezifische Beispiele, die erwähnt werden können, beinhalten:

Beispiel 11: 6-[(4-Acetyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-4-{{4-fluor-3-(methyloxy)phenyl]amino}-3-chinolincarboxamid

Beispiel 13: 6-[(4-Acetyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-3-chinolincarboxamid

Beispiel 50: 4-[(3-Chlorphenyl)amino]-8-methyl-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid

Beispiel 52: 6-[(4-Acetyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-8-methyl-4-[(3-methylphenyl)amino]-3-chinolincarboxamid

Beispiel 53: 6-[(4-Acetyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-4-{{4-fluor-3-(methyloxy)phenyl]amino}-8-methyl-3-chinolincarboxamid

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

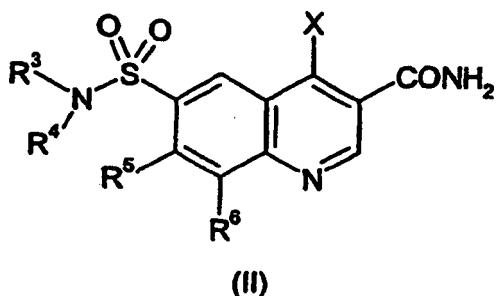
[0043] Salze der Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden auch in den Umfang der Erfindung mit eingeschlossen. Wegen ihres möglichen Nutzens in der Medizin sind die Salze der Verbindungen der Formel (I) vorzugsweise pharmazeutisch akzeptabel. Geeignete pharmazeutisch akzeptable Salze können Säure- oder Basen-Additions-Salze enthalten. Ein pharmazeutisch akzeptables Säure-Additions-Salz kann durch Reaktion einer Verbindung der Formel (I) und einer geeigneten anorganischen oder organischen Säure (so wie Hydrobrom-, Salz-, Schwefel-, Salpeter-, Phosphor-, Bernstein-, Malein-, Essig-, Fumar-, Zitronen-, Wein-, Benzoe-, p-Toluolsulfon-, Methansulfon- oder Naphthalensulfonsäure), wahlweise in einem geeigneten Lösungsmittel, wie einem organischen Lösungsmittel, gebildet werden, um ein Salz zu ergeben, das normalerweise z. B. durch Kristallisierung und Filtration isoliert wird. Ein pharmazeutisch akzeptables Säure-Additions-Salz einer Verbindung der Formel (I) kann z. B. ein Hydrobrom-, Hydrochlorid-, Sulfat-, Nitrat-, Phosphat-, Succinat-, Maleat-, Acetat-, Fumarat-, Zitrat-, Tartrat-, Benzoat-, p-Toluolsulfonat-, Methansulfonat- oder Naphthalensulfonatsalz sein. Ein pharmazeutisch akzeptables Basen-Additions-Salz kann durch Reaktion einer Verbindung der Formel (I) mit einer geeigneten anorganischen oder organischen Base, wahlweise in einem geeigneten Lösungsmittel, wie einem organischen Lösungsmittel, gebildet werden, um das Basen-Additions-Salz zu ergeben, das normalerweise durch Kristallisierung und Filtration isoliert wird. Andere nicht pharmazeutisch akzeptable Salze, z. B. Oxalate oder Trifluoracetate, können z. B. bei der Isolation von Verbindungen der Erfindung verwendet werden, und werden in den Umfang dieser Erfindung mit eingeschlossen. Die Erfindung beinhaltet innerhalb ihres Umfanges alle möglichen stöchiometrischen und nicht-stöchiometrischen Formen der Salze der Verbindung der Formel (I). Auch in den Umfang der Erfindung mit eingeschlossen sind alle Solvate, Hydrate und Komplexe der Verbindungen und Salze der Erfindung.

[0044] Bestimmte Verbindungen der Formel (I) können in stereoisomeren Formen auftreten (z. B. können sie ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, oder sie können cis-trans-Isomerie aufweisen). Die einzelnen Stereoisomere (Enantiomere und Diastereomere) und Mischungen von diesen sind in den Umfang der vorliegenden Erfindung mit eingeschlossen. Die vorliegende Erfindung deckt auch die einzelnen Isomere der Verbindungen, die durch Formel (I) dargestellt werden, als Mischungen mit den Isomeren davon, in denen ein oder mehrere chirale Zentren invertiert sind, ab. Ebenso wird es verstanden, dass die Verbindungen der Formel (I) in anderen tautomeren Formen vorliegen können, als denjenigen, die in der Formel gezeigt werden, und diese sind auch innerhalb des Umfanges der vorliegenden Erfindung mit eingeschlossen.

[0045] Die Verbindungen dieser Erfindung können durch eine Vielzahl von Verfahren, einschließlich Standard-Chemie, hergestellt werden. Jede zuvor definierte Variable wird die zuvor definierte Bedeutung behalten, außer es wird anders angegeben. Veranschaulichende allgemeine synthetische Verfahren werden unten dargestellt und dann werden spezifische Verbindungen der Erfindung in den Arbeitsbeispielen hergestellt.

Verfahren a

[0046] Verbindungen der Formel (I), worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ wie oben definiert sind, können aus Verbindungen der Formel (II);

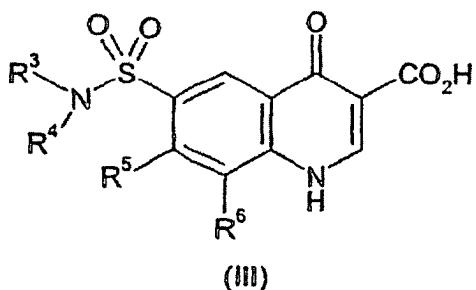


worin R³, R⁴, R⁵ und R⁶ wie oben definiert sind und x ein Halogenatom darstellt, durch Behandlung mit einem Amin der Formel R¹R²NH, worin R¹ und R² wie oben definiert sind, hergestellt werden.

[0047] Geeignete Bedingungen für Verfahren a) beinhalten Röhren in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Acetonitril oder einer Mischung aus Acetonitril und N,N-Dimethylformamid, bei einer geeigneten Temperatur, wie zwischen Raumtemperatur und der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, z. B. bei 80°C, wahlweise in der Gegenwart einer geeigneten Base, wie N,N-Diisopropylethylamin. Alternativ kann Verfahren a) unter Mikrowellen-Bestrahlung bei einer geeigneten Leistung, wie 150 W, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie N-Methyl-2-pyrrolidinon, bei einer geeigneten Temperatur, wie 60–200°C, z. B. bei 150°C, durchgeführt werden. Verfahren a) kann alternativ in der Gegenwart eines Säurekatalysators, wie Pyridinylhydrochlorid oder konzentrierter Salzsäure, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Ethanol, bei einer geeigneten Temperatur,

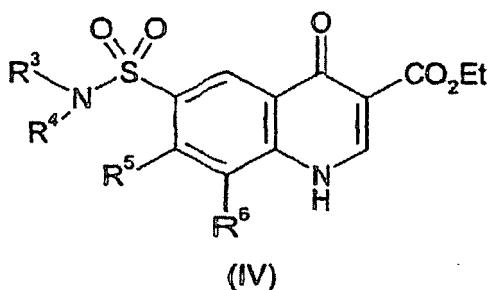
wie der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, durchgeführt werden.

[0048] Verbindungen der Formel (II), worin R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und x wie oben definiert sind, können aus Verbindungen der Formel (III);



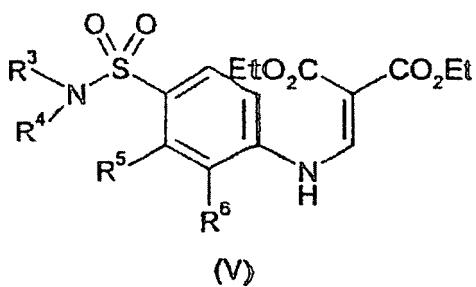
worin R^3 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind, durch Behandlung mit einem geeigneten Halogenierungsmittel, wie einem Chlorierungsmittel, z. B. Thionylchlorid, in der Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie N,N-Dimethylformamid, gefolgt von der Behandlung mit Ammoniak unter geeigneten Bedingungen, wie 880 Ammoniak bei Raumtemperatur, hergestellt werden.

[0049] Verbindungen der Formel (III), worin R^3 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind, können aus Verbindungen der Formel (IV);



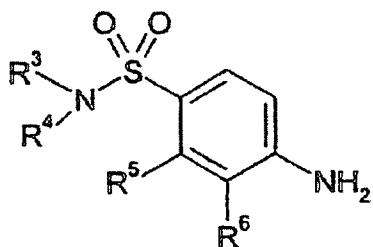
worin R^3 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind, durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base, wie wässrigem Natriumhydroxid, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Ethanol, bei einer geeigneten Temperatur, wie Raumtemperatur, hergestellt werden.

[0050] Verbindungen der Formel (IV), worin R^3 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind, können aus Verbindungen der Formel (V);

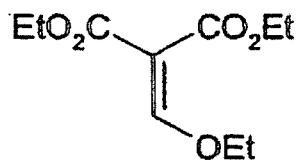


worin R^3 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind, durch Erhitzung in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Diphenylether, bei einer geeigneten Temperatur, wie 200–300°C, z. B. bei 250°C, hergestellt werden.

[0051] Verbindungen der Formel (V), worin R^3 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind, können aus Verbindungen der Formel (VI), worin R^3 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind, und der Verbindung der Formel (VII) hergestellt werden;



(VI)



(VII)

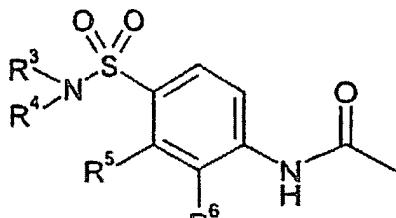
[0052] Geeignete Bedingungen beinhalten Erhitzung zusammen mit Verbindungen der Formeln (VI) und (VII) in der Abwesenheit eines Lösungsmittels, bei einer geeigneten Temperatur, wie 60–150°C, z. B. bei 100°C. Alternative Bedingungen beinhalten Erhitzung zusammen mit Verbindungen der Formeln (VI) und (VII) unter Mikrowellenbestrahlung, z. B. bei 150 W Leistung, bei einer geeigneten Temperatur, wie bei 100–200°C, z. B. bei 150°C, für eine geeignete Zeit, wie 15 Minuten.

[0053] Die Herstellung der Verbindungen der Formel (III), (IV) und (V), worin $\text{R}^3\text{R}^4\text{N}$ Dimethylamino, Diethylamino oder Di(*n*-Propylamino) darstellt, $\text{R}^5 = \text{H}$ und $\text{R}^6 = \text{H}$; oder worin R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoff, an dem sie angebracht sind, 1-Piperidinyl, 4-Morpholinyl und 4-Methyl-1-piperazinyl darstellen, $\text{R}^5 = \text{H}$ und $\text{R}^6 = \text{H}$; wurden zuvor in Patent ZA 6706075 (1968) beschrieben.

[0054] Die Verbindungen der Formel (VI), worin R^5 und R^6 beide Wasserstoff darstellen und R^3 und R^4 beide Methyl darstellen (SALOR); oder worin R^5 und R^6 beide Wasserstoff darstellen und R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoff, an dem sie angebracht sind, Morphinol (Maybridge Int) oder Piperidin (Maybridge Int) darstellen, sind kommerziell erhältlich.

[0055] Die Verbindung der Formel (VII) ist kommerziell erhältlich (Aldrich).

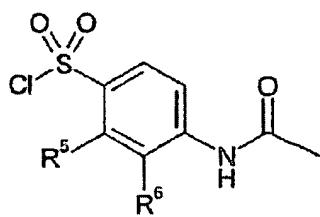
[0056] Verbindungen der Formel (VI), worin R^3 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind, können aus Verbindungen der Formel (VIII);



(VIII)

worin R^3 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind, durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base, wie wässrigem Natriumhydroxid, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Ethanol, bei einer geeigneten Temperatur, wie 80°C, hergestellt werden.

[0057] Verbindungen der Formel (VIII), worin R^3 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind, können aus Verbindungen der Formel (IX);

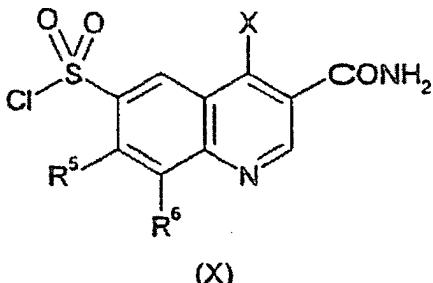


(IX)

worin R^5 und R^6 wie oben definiert sind, durch Behandlung mit einem Amin der Formel $\text{R}^3\text{R}^4\text{NH}$, worin R^3 und R^4 wie oben definiert sind, und einer geeigneten Base, wie Natriumacetat, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Ethanol, mit einem geeigneten Amin, bei einer geeigneten Temperatur, wie 0°C, hergestellt werden.

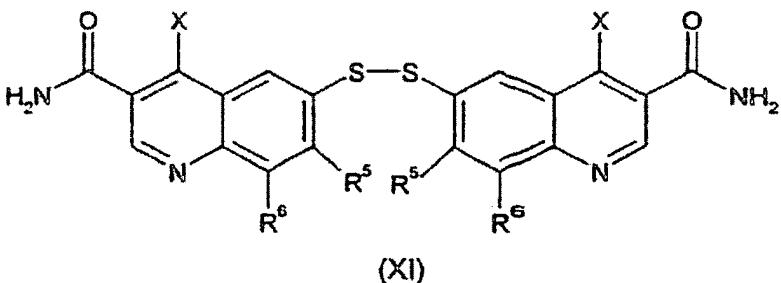
[0058] Verbindungen der Formel (IX), worin R⁵ und R⁶ wie oben definiert sind, sind entweder bekannte Verbindungen (z. B. von kommerziellen Händlern wie Aldrich erhältlich) oder können durch konventionelle Mittel hergestellt werden. Die Verbindung der Formel (IX), worin R⁵ und R⁶ Wasserstoff ist, ist kommerziell erhältlich (Fluka).

[0059] Verbindungen der Formel (II), worin R³, R⁴, R⁵, R⁶ und X wie oben definiert sind, können alternativ aus Verbindungen der Formel (X);



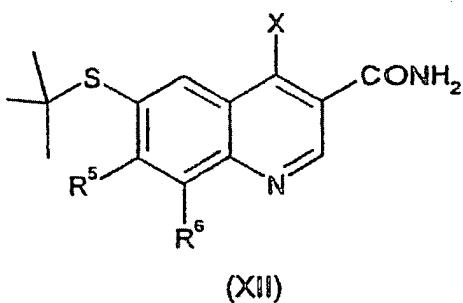
worin R⁵, R⁶ und X wie oben definiert sind, durch Behandlung mit einem Amin der Formel R³R⁴NH, worin R³ und R⁴ wie oben definiert sind, hergestellt werden. Geeignete Bedingungen beinhalten Rühren in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan oder einer Mischung aus Dichlormethan und N,N-Dimethylformamid, bei einer geeigneten Temperatur, wie zwischen 0°C und 20°C, in der Gegenwart einer geeigneten Base, wie N,N-Diisopropylethylamin.

[0060] Verbindungen der Formel (X), worin R⁵, R⁶ und X wie oben definiert sind, können aus Verbindungen der Formel (XI);



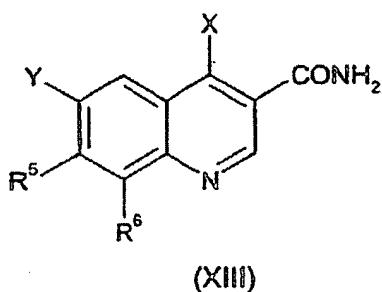
worin R⁵, R⁶ und X wie oben definiert sind, durch Behandlung mit Chlor hergestellt werden. Geeignete Bedingungen beinhalten Rühren in einem geeigneten Lösungsmittel, wie wässriger Essigsäure, bei einer geeigneten Temperatur, wie 20°C.

[0061] Verbindungen der Formel (XI), worin R⁵, R⁶ und X wie oben definiert sind, können aus Verbindungen der Formel (XII);



worin R⁵, R⁶ und X wie oben definiert sind, durch Behandlung mit einer geeigneten Säure, wie Trifluoressigsäure, in der Gegenwart eines geeigneten Oxidationsmittels, wie Phenylsulfoxid, und eines geeigneten Silans, wie Methyltrichlorsilan, bei einer geeigneten Temperatur, wie 0°C, hergestellt werden.

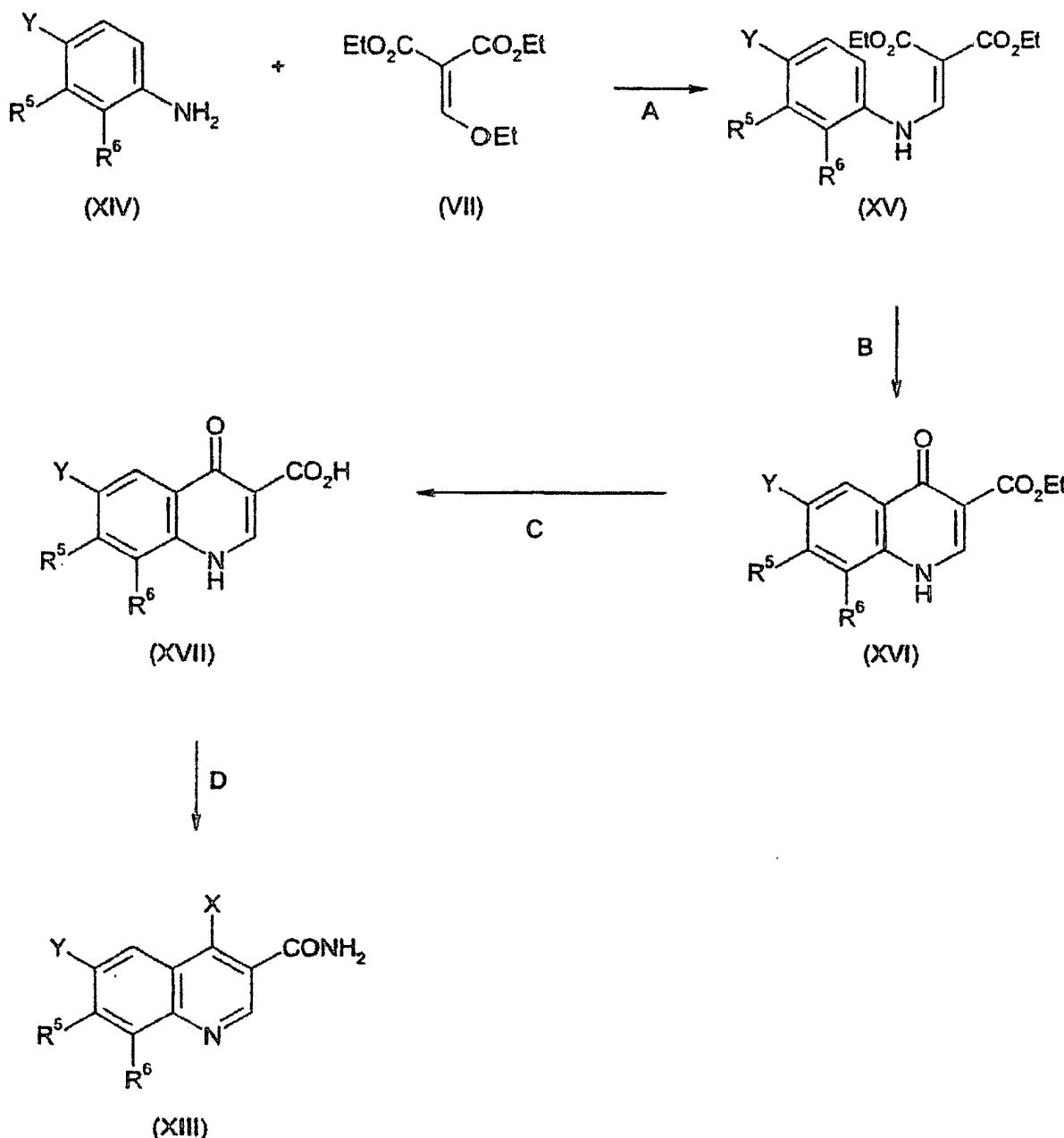
[0062] Verbindungen der Formel (XII), worin R⁵, R⁶ und X wie oben definiert sind, können aus Verbindungen der Formel (XIII);



worin R⁵, R⁶ und X wie oben definiert sind und Y Jod oder Brom ist, durch Behandlung mit einer geeigneten Zinnverbindung, wie (tert-Butylsulphanyl)tributylzinn, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Toluol, bei einer geeigneten Temperatur, wie 60–120°C, z. B. 110°C, in der Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie einem Palladiumkatalysator, z. B. Tetrakistriphenylphosphin palladium (0), hergestellt werden.

[0063] Die Verbindungen der Formel (XIII) können gemäß dem folgenden Syntheseschema, worin worin R⁵, R⁶ X und Y wie oben definiert sind, hergestellt werden:

Schema 1



[0064] Geeignete Bedingungen für die Reaktionen von Schema 1 sind: (A) Erhitzung zusammen mit Verbindungen der Formeln (XIV) und (VII) in der Abwesenheit von Lösungsmitteln, bei einer geeigneten Temperatur, wie 60–100°C, z. B. 80°C; (B) Erhitzung der Verbindungen der Formel (XV) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Diphenylether, bei einer geeigneten Temperatur, wie 200–300°C, z. B. bei 250°C; (C) Hydrolyse von Verbindungen der Formel (XVI) mit einer geeigneten Base, wie wässrigem Natriumhydroxid, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Ethanol, bei einer geeigneten Temperatur, wie Raumtemperatur; (D) Behandlung von Verbindungen der Formel (XVII) mit einem geeigneten Halogenierungsmittel, wie einem Chlorierungsmittel, z. B. Thionylchlorid, in der Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie N,N-Dimethylformamid, gefolgt von der Behandlung mit Ammoniak unter geeigneten Bedingungen, wie 880 Ammoniak bei Raumtemperatur.

[0065] Die Herstellung der Verbindungen der Formeln (XV) und (XVI), worin Y Jod darstellt und R⁵, R⁶ beide Wasserstoff darstellen, wurde zuvor beschrieben in: Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (2002), 41B (3), 650–652. Die Herstellung der Verbindung der Formel (XVII), worin Y Jod darstellt und R⁵, R⁶ beide Wasserstoff darstellen, wurde zuvor beschrieben in: PCT Int. Appl. (1999), WO 9932450 A1.

[0066] Verbindungen der Formeln (XIV), R¹R²NH und R³R⁴NH, worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und Y wie oben definiert sind, sind entweder bekannte Verbindungen (z. B. erhältlich von kommerziellen Händlern wie Aldrich) oder können durch konventionelle Mittel hergestellt werden.

[0067] Verbindungen der Formeln R¹R²NH und R³R⁴NH können Amin- oder Säuregruppen enthalten, die geeignet geschützt sind. Beispiele für geeignete Schutzgruppen und die Mittel für ihre Entfernung können in T. W. Greene und P. G. M. Wuts, 'Protective Groups in Organic Synthesis' (3. Ausg., J. Wiley and Sons, 1999) gefunden werden. Zugabe oder Entfernung solcher Schutzgruppen kann in jedem geeigneten Stadium bei der Synthese der Verbindungen der Formel (I) erreicht werden.

Verfahren b

[0068] Verbindungen der Formel (I) können auch durch ein Verfahren der gegenseitigen Umwandlung zwischen Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden. Verfahren der gegenseitigen Umwandlung zwischen Verbindungen der Formel (I) können z. B. Oxidation, Reduktion, Alkylierung, Dealkylierung, Acylierung, Sulfonylierung oder Substitution beinhalten.

Verfahren c

[0069] Verbindungen der Formel (I) können auch durch ein Verfahren der Entfernung von Schutzgruppen von geschützten Derivaten der Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden. Beispiele für geeignete Schutzgruppen und die Mittel für ihre Entfernung können in T. W. Greene und P. G. M. Wuts, 'Protective Groups in Organic Synthesis' (3. Ausg., J. Wiley and Sons, 1999) gefunden werden.

[0070] Die vorliegende Erfindung stellt auch eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon für die Verwendung als eine aktive therapeutische Substanz bei einem Säuger, wie einem Menschen, bereit. Die Verbindung oder das Salz können für die Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von irgendeinem der Zustände, die hier beschrieben werden, und/oder für die Verwendung als ein Phosphodiesteraseinhibitor, z. B. für die Verwendung als ein Phosphodiesterase 4 (PDE4)-Inhibitor sein. „Therapie“ kann Behandlung und/oder Prophylaxe beinhalten.

[0071] Auch bereitgestellt wird die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon bei der Herstellung eines Medikamentes (z. B. einer pharmazeutischen Zusammensetzung) für die Behandlung und/oder Prophylaxe einer entzündlichen und/oder allergischen Erkrankung bei einem Säuger, wie einem Menschen.

[0072] Man glaubt von Phosphodiesterase 4-Inhibitoren, dass sie bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von einer Vielzahl von Erkrankungen nützlich sind, insbesondere entzündlichen und/oder allergischen Erkrankungen, bei Säugern, wie Menschen, z. B.: Asthma, chronische Bronchitis, Emphysem, atopische Dermatitis, Urticaria, allergische Rhinitis (säsonal oder perennial), vasomotorische Rhinitis, nasale Polypen, allergische Conjunctivitis, vernale Conjunctivitis, berufsbedingte Conjunctivitis, infektiöse Conjunctivitis, eosinophile Syndrome, eosinophiles Granulom, Psoriasis, rheumatoide Arthritis, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), einschließlich chronischer Bronchitis und Emphysem, septischem Schock, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Reperfusionsverletzung des Myocards und Gehirns, chronische Glomerulonephritis, endotoxischer

Schock, Atemnotsyndrom des Erwachsenen, Multiple Sclerose, Gedächtnisstörung (einschließlich Alzheimer-scher Erkrankung), Schmerz oder Depression.

[0073] Bei der Behandlung und/oder Prophylaxe ist die entzündliche und/oder allergische Erkrankung vorzugsweise die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), einschließlich chronischer Bronchitis und Emphysem, Asthma, rheumatoider Arthritis, allergischer Rhinitis, atopischer Dermatitis oder Psoriasis bei einem Säugling (z. B. einem Menschen). Mehr vorzuziehen ist die Behandlung und/oder Prophylaxe von COPD, einschließlich chronischer Bronchitis und Emphysem, Asthma oder allergischer Rhinitis bei einem Säugling (z. B. einem Menschen). Man glaubt von PDE4-Inhibitoren, dass sie effektiv bei der Behandlung von Asthma (siehe z. B. M. A. Giembycz, Drugs, Februar 2000, 59 (2), 193–212; Z. Huang et al., Current Opinion in Chemical Biology, 2001, 5, 432–438; und Quellen, die darin zitiert werden) und COPD (siehe z. B. S. L. Wolda, Emerging Drugs, 2000, 5 (3), 309–319; Z. Huang et al., Current Opinion in Chemical Biology, 2001, 5, 432–438; und Quellen, die darin zitiert werden), sind. COPD wird oft durch die Gegenwart von Luftflussoberstruktion aufgrund von chronischer Bronchitis und/oder Emphysem charakterisiert (S. L. Wolda, Emerging Drugs, 2000, 5 (3), 309–319).

[0074] Man glaubt von PDE4-Inhibitoren, dass sie bei der Behandlung von allergischer Rhinitis effektiv sind (siehe z. B. M. Schmidt et al., J. Allergy & Clinical Immunology, 108 (4), 2001, 530–536).

[0075] Man glaubt von PDE4-Inhibitoren, dass sie bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis und Multiplex-Sklerose effektiv sind (siehe z. B. H. J. Dyke et al., Expert Opinion on Investigational Drugs, Januar 2002, 11 (1), 1–13; C. Burnouf et al., Current Pharmaceutical Design, 2002, 8 (14), 1255–1296; und A. M. Doherty, Current Opinion Chem. Biol., 1999, 3 (4), 466–473; und Quellen, die darin zitiert werden). Siehe z. B. A. M. Doherty, Current Opinion Chem. Biol., 1999, 3 (4), 466–473 und Quellen, die darin zitiert werden, für die Verwendung bei atopischer Dermatitis.

[0076] Zu PDE4-Inhibitoren wurde vorgeschlagen, dass sie analgetische Eigenschaften haben und so effektiv bei der Behandlung von Schmerz seien (A. Kumar et al., Indian J. Exp. Biol., 2000, 38 (1), 26–30).

[0077] Bei der Erfindung kann die Behandlung und/oder Prophylaxe eine kognitive Beeinträchtigung sein, z. B. eine kognitive Beeinträchtigung bei einer neurologischen Störung wie Alzheimerscher Erkrankung. Z. B. kann die Behandlung und/oder Prophylaxe eine kognitive Verbesserung, z. B. bei einer neurologischen Störung umfassen. Siehe z. B.: H. T. Zhang et al. in: Psychopharmacology, Juni 2000, 150 (3), 311–316 und Neuropsychopharmacology, 2000, 23 (2), 198–204; und T. Egawa et al., Japanese J. Pharmacol., 1997, 75 (3), 275–81.

[0078] Zu PDE4-Inhibitoren, wie Rolipram, wurde vorgeschlagen, dass sie antidepressive Eigenschaften hätten (z. B. Z. Zhu et al., CNS Drug Reviews, 2001, 7 (4), 387–398; O'Donnell, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2000, 9 (3), 621–625; und H. T. Zhang et al., Neuropsychopharmacology, Oktober 2002, 27 (4), 587–595).

[0079] Für die Verwendung in der Medizin werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung normalerweise als eine pharmazeutische Zusammensetzung verabreicht.

[0080] Die vorliegende Erfindung stellt daher in einem weiteren Aspekt eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon und einen oder mehrere pharmazeutisch akzeptable Träger und/oder Arzneiträgerstoffe umfasst.

[0081] Die pharmazeutische Zusammensetzung kann für die Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von irgendeinem der Zustände, die hier beschrieben werden, sein.

[0082] Die Verbindungen der Formel (I) und/oder die pharmazeutische Zusammensetzung kann z. B. als eine orale, parenterale (z. B. intravenöse, subkutane oder intramuskuläre), inhalierende, nasale, transdermale oder rektale Verabreichung oder als topische Behandlungen (z. B. Lotionen, Lösungen, Cremes, Salben oder Gele) verabreicht werden. Demgemäß ist die pharmazeutische Zusammensetzung vorzugsweise für die orale, parenterale (z. B. intravenöse, subkutane oder intramuskuläre), topische, inhalierende oder nasale Verabreichung geeignet. Mehr vorzuziehen ist die pharmazeutische Zusammensetzung für topische, inhalierende oder orale Verabreichung, z. B. an einen Säugling, wie einen Menschen, geeignet. Inhalierende Verabreichung involviert die topische Verabreichung an die Lunge, z. B. durch Aerosol oder Trockenpulverzusammensetzung.

[0083] Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die für die orale Verabreichung geeignet ist, kann flüssig oder fest sein; z. B. kann es eine Lösung, ein Sirup, eine Suspension oder Emulsion, eine Tablette, eine Kapsel oder eine Pastille sein.

[0084] Eine flüssige Formulierung wird im Allgemeinen aus einer Suspension oder Lösung der Verbindung oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes in einem geeigneten pharmazeutisch akzeptablen flüssigen Träger/Trägern, z. B. einem wässrigen Lösungsmittel, wie Wasser, wässrigem Ethanol oder wässrigem Glycerin, oder einem Öl, oder einem nicht wässrigen Lösungsmittel, wie einem Tensid, wie Polyethylenglycol, bestehen. Die Formulierung kann auch ein Suspensionsmittel, Konservierungsmittel, Aroma- und/oder Farbstoff enthalten.

[0085] Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die für die orale Verabreichung geeignet ist, die eine Tablette ist, kann ein oder mehrere pharmazeutisch akzeptable Träger und/oder Arzneiträgerstoffe, die für die Herstellung von Tablettenformulierungen geeignet sind, umfassen. Beispiele für solche Träger beinhalten Lactose und Cellulose. Die Tablette kann auch oder stattdessen ein oder mehrere pharmazeutisch akzeptable Arzneiträgerstoffe, z. B. Bindemittel, Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, und/oder Tablettenzerfallsstoffe enthalten.

[0086] Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die für die orale Verabreichung geeignet ist, die eine Kapsel ist, kann unter Verwendung von Verkapselungsverfahren hergestellt werden. Z. B. können Pellets, die den aktiven Inhaltsstoff enthalten, unter Verwendung eines pharmazeutisch akzeptablen Trägers hergestellt werden und dann in eine harte Gelatinekapsel gefüllt werden. Alternativ kann eine Dispersion, Suspension oder Lösung unter Verwendung eines geeigneten pharmazeutisch akzeptablen Trägers, z. B. einer wässrigen Lösung, wässrigem Gummi oder einem Öl, hergestellt werden und die Dispersion, Suspension oder Lösung wird dann in eine weiche oder harte Gelatinekapsel gefüllt.

[0087] Die Verbindungen der Formel (I) und/oder die pharmazeutische Zusammensetzung können durch eine kontrollierte oder verzögerte Freisetzungsumformulierung verabreicht werden, wie in WO 00/50011 beschrieben wird.

[0088] Eine parenterale Zusammensetzung kann eine Lösung oder Suspension der Verbindung oder des pharmazeutisch akzeptablen Salzes in einem sterilen wässrigen Träger oder parenteral akzeptablen Öl umfassen. Alternativ kann die Lösung lyophilisiert sein; die lyophilisierte parenterale pharmazeutische Zusammensetzung kann mit einem geeigneten Lösungsmittel kurz vor der Verabreichung wieder hergestellt werden.

[0089] Zusammensetzungen für die nasale oder inhalierte Verabreichung können günstig als Aerosole, Lösungen, Tropfen, Gele oder Trockenpulver formuliert sein.

[0090] Für Zusammensetzungen, die für die Inhalationsverabreichung geeignet sind und/oder adaptiert sind, wird es bevorzugt, dass die Verbindung oder das Salz der Formel (I) in einer Teilchengrößen-reduzierten Form vorliegt und mehr vorzuziehen wird die großenreduzierte Form durch Mikronisierung erhalten oder erhältlich. Die bevorzugte Teilchengröße der großenreduzierten (z. B. mikronisierten) Verbindung oder des Salzes wird als ein D50-Wert von ungefähr 0,5 bis ungefähr 10 Mikrometern definiert (z. B. wie unter Verwendung von Laserbeugung gemessen).

[0091] Aerosolformulierungen, z. B. für Inhalationsverabreichung, können eine Lösung oder feine Suspension der aktiven Substanz in einem pharmazeutisch akzeptablen wässrigen oder nicht wässrigen Lösungsmittel umfassen. Aerosolformulierungen können in Einzel- oder Multidosismengen in steriler Form in einem versiegelten Behälter, der die Form einer Patrone oder Ersatzpatrone für die Verwendung in einem Atomisiergerät oder Inhalator annehmen kann, vorgelegt werden. Alternativ kann der versiegelte Behälter ein Einheits-Abgabegerät sein, wie ein Einzeldosis-nasaler Inhalator oder ein Aerosolabgabegerät, das mit einem Messventil ausgerüstet ist (Dosierinhalator), das entsorgt werden soll, sobald der Inhalt des Behälters aufgebraucht ist.

[0092] Wo die Dosierungsform einen Aerosolspender umfasst, enthält er vorzugsweise ein geeignetes Treibmittel unter Druck, wie komprimierte Luft, Kohlendioxid oder ein organisches Treibmittel, wie Fluorkohlenwasserstoff (FCK). Geeignete FCK-Treibmittel beinhalten 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan und 1,1,1,2-Tetrafluorethan. Die Aerosoldosierungsformen können auch die Form eines Pumpenatomisierers annehmen. Das unter Druck gesetzte Aerosol kann eine Lösung oder Suspension der aktiven Verbindung enthalten. Dies kann den Einschluss von zusätzlichen Arzneiträgerstoffen, z. B. Co-Lösungsmitteln und/oder Tensiden, erforderlich machen, um die Dispersionscharakteristiken und Homogenität der Suspensionsformulierungen zu verbessern. Die Lösungsformulierungen können auch die Zugabe von Co-Lösungsmitteln, wie Ethanol, erforderlich ma-

chen. Andere Arzneiträgerstoff-Modifizierer können auch mit eingeschlossen werden, um z. B. die Stabilität und/oder den Geschmack oder die Feinpartikelmassen-Charakteristiken (Menge und/oder Profil) der Formulierung zu verbessern.

[0093] Für pharmazeutische Zusammensetzungen, die für die Inhalationsverabreichung geeignet und/oder adaptiert sind, wird es bevorzugt, dass die pharmazeutische Zusammensetzung eine Trockenpulver-inhalierbare Zusammensetzung ist. Solche eine Zusammensetzung kann eine Pulverbasis, wie Laktose, Glucose, Trehalose, Mannitol oder Stärke, die Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes davon (vorzugsweise in Teilchengrößen-reduzierter Form, z. B. in mikronisierter Form) und wahlweise einen Leistungsmodifizierer, wie L-Leucin oder einer anderen Aminosäure, Cellobiose, Octaacetat und/oder Metallsalze von Stearinsäure, wie Magnesium oder Calciumstearat, umfassen. Vorzugsweise umfasst die Trockenpulver-inhalierbare Zusammensetzung eine Trockenpulvermischung aus Lactose und der Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes davon. Die Lactose ist vorzugsweise Lactosehydrat, z. B. Lactosemonohydrat, und/oder ist vorzugsweise Inhalationsgrad- und/oder Feingradlactose. Vorzugsweise wird die Teilchengröße der Lactose dadurch definiert, dass 90% oder mehr (Gewicht oder Volumen) der Lactoseteilchen weniger als 1.000 Mikrons (Mikrometer) (z. B. 10–1.000 Mikrons, z. B. 30–1.000 Mikrons) im Durchmesser und/oder 50% oder mehr der Lactoseteilchen weniger als 500 Mikrons (z. B. 10–500 Mikrons) im Durchmesser aufweisen. Mehr vorzuziehen wird die Teilchengröße der Lactose dadurch definiert, dass 90% oder mehr der Lactoseteilchen weniger als 300 Mikrons (z. B. 10–300 Mikrons, z. B. 50–300 Mikrons) im Durchmesser und/oder 50% oder mehr der Lactoseteilchen weniger als 100 Mikrons im Durchmesser aufweisen. Wahlweise wird die Teilchengröße der Lactose dadurch definiert, dass 90% oder mehr der Lactoseteilchen weniger als 100–200 Mikrons im Durchmesser und/oder 50% oder mehr der Lactoseteilchen weniger als 40–70 Mikrons im Durchmesser aufweisen. Am Wichtigsten wird es bevorzugt, dass ungefähr 3 bis ungefähr 30% (z. B. ungefähr 10%) (Gewicht oder Volumen) der Teilchen weniger als 50 Mikrons oder weniger als 20 Mikrons im Durchmesser aufweisen. Z. B. ist ohne Begrenzung eine geeignete Inhalationsgradlactose E9334-Lactose (10% Feinteile) (Borculo Domo Ingredients, Hanzeplein 25, 8017 JD Zwolle, Niederlande).

[0094] Wahlweise kann eine pharmazeutische Zusammensetzung für die Inhalationsverabreichung, insbesondere für Trockenpulver-inhalierbare Zusammensetzungen, in eine Vielzahl von versiegelten Dosisbehältern (z. B. die die Trockenpulverzusammensetzung enthalten), longitudinal in einem Streifen oder Band im Inneren eines geeigneten Inhalationsgerätes angebracht, eingeschlossen sein. Der Container ist bei Bedarf zerreißbar oder aufschälbar und die Dosis von z. B. der Trockenpulverzusammensetzung kann durch Inhalation über ein Gerät, wie das DISKUS™-Gerät, vermarktet durch GlaxoSmithKline, verabreicht werden. Das DISKUS™-Inhalationsgerät wird z. B. in GB 2242134 A beschrieben und in einem solchen Gerät ist zumindest ein Container für die pharmazeutische Zusammensetzung in Pulverform (der Behälter oder die Behälter sind vorzugsweise eine Vielzahl von versiegelten Dosisbehältern, die longitudinal auf einem Streifen oder Band angebracht sind) zwischen zwei Teilen, die schälbar aneinander befestigt sind, definiert; das Gerät umfasst: ein Mittel, um eine Öffnungsstelle für den Behälter oder die Behälter zu definieren; ein Mittel, um die Teile an der Öffnungsstelle voneinander abzuschälen, um den Behälter zu öffnen; und einen Auslass, der mit dem geöffneten Behälter kommuniziert, durch den ein Verwender die pharmazeutische Zusammensetzung in Pulverform aus dem geöffneten Behälter inhalieren kann.

[0095] Für die topische Verabreichung auf die Haut könnte die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon als eine geeignete Salbe formuliert sein, die die aktive Verbindung enthält, suspendiert oder aufgelöst in z. B. einer Mischung mit einem oder mehreren der Folgenden: Mineralöl, Flüssigvaseline, weiße Vaseline, Propylenglycol, Polyoxypropylenverbindung, Emulgationswachs und Wasser. Alternativ könnte sie als eine geeignete Lotion oder Creme formuliert sein, suspendiert oder aufgelöst in z. B. einer Mischung aus einem oder mehreren der Folgenden: Mineralöl, Sorbitanmonostearat, einem Polyethylen-glycol, Flüssigparaffin, Polysorbat 60, Cetylestearwachs, Cetearylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol und Wasser.

[0096] In der pharmazeutischen Zusammensetzung enthält jede Dosierungseinheit für die orale oder parenterale Verabreichung vorzugsweise von 0,01 bis 3.000 mg, mehr vorzuziehen 0,5 bis 1.000 mg, einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, berechnet als die freie Base. Jede Dosierungseinheit für die nasale oder Inhalationsverabreichung enthält vorzugsweise von 0,001 bis 50 mg, mehr vorzuziehen 0,005 bis 5 mg, einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, berechnet als die freie Base.

[0097] Die pharmazeutisch akzeptablen Verbindungen oder Salze der Erfindung können in einer täglichen Dosis (z. B. für einen erwachsenen Patienten) von z. B. einer oralen oder parenteralen Dosis von 0,01 mg bis

3.000 mg pro Tag oder 0,5 bis 1.000 mg pro Tag, oder als eine nasale oder Inhalationsdosis von 0,001 bis 50 mg pro Tag oder 0,005 bis 5 mg pro Tag, der Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, berechnet als die freie Base, verabreicht werden.

[0098] Die Verbindungen, Salze und/oder pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der Erfindung können auch in Kombination mit einem oder mehreren anderen therapeutisch aktiven Wirkstoffen, z. B. einem β_2 -Adrenorezeptoragonisten, einem Antihistaminikum, einem antiallergischen Wirkstoff, einem antientzündlichen Wirkstoff (einschließlich einem Steroid), einem anticholinergen Wirkstoff oder einem antiinfektiösen Wirkstoff (z. B. Antibiotika oder Virostatika) verabreicht werden.

[0099] Die Erfindung stellt so in einem weiteren Aspekt eine Kombination bereit, die eine Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon mit einem oder mehreren anderen therapeutisch aktiven Wirkstoffen, z. B. einem β_2 -Adrenorezeptoragonisten, einem Antihistaminikum, einem antiallergischen Wirkstoff, einem antientzündlichen Wirkstoff (einschließlich einem Steroid), einem anticholinergen Wirkstoff oder einem antiinfektiösen Wirkstoff (z. B. Antibiotika oder Virostatika) umfasst.

[0100] Beispiele für β_2 -Adrenorezeptoragonisten beinhalten Salmeterol (z. B. als Racemat oder einzelnes Enantiomer, wie als das R-Enantiomer), Salbutamol, Formoterol, Salmefamol, Fenoterol oder Terbutalin und Salze davon, z. B. Xinafoatsalz von Salmeterol, das Sulphatsalz oder freie Base von Salbutamol oder das Fumratsalz von Formoterol. Lang wirkende β_2 -Adrenorezeptoragonisten werden bevorzugt, insbesondere diejenigen, die einen therapeutischen Effekt über einen 24-Stunden-Zeitraum aufweisen, wie Salmeterol oder Formoterol.

[0101] Beispiele für Antihistaminika beinhalten Methapyrilene, Loratadin, Cetirizine, Desloratadin oder Fexofenadin.

[0102] Beispiele für antientzündliche Steroide beinhalten Fluticasoneprionat und Budesonid.

[0103] Beispiele für anticholinerge Verbindungen, die in Kombination mit einer Verbindung der Formel (I) oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon verwendet werden können, werden in WO 03/011274 A2 und WO 02/069945 A2/US 2002/0193393 A1 und US 2002/052312 A1 beschrieben. Z. B. beinhalten anticholinerge Wirkstoffe muscarinerge M3-Antagonisten, wie Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid und Tiotropiumbromid.

[0104] Andere geeignete Kombinationen beinhalten z. B. Kombinationen, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon zusammen mit anderen antientzündlichen Wirkstoffen (z. B. antientzündlichen Corticosteroiden, NSAIDS, Leukotriene-Antagonisten (z. B. Montelukast), iNOS-Inhibitoren, Tryptase- und Elastase-Inhibitoren, beta-2-Integrin-Antagonisten, Chemokin-Antagonisten, wie CCR3-Antagonisten, Adenosin 2a-Agonisten, 5-Lipoxygenase-Inhibitoren und anti-infektiöse Wirkstoffe, wie ein Antibiotikum oder ein Virostatikum) umfassen. Ein iNOS-Inhibitor ist vorzugsweise für die orale Verabreichung. Geeignete iNOS-Inhibitoren (einschließlich Stickstoffoxidsynthase-Inhibitoren) beinhalten diejenigen, die in WO 93/13055, WO 98/30537, WO 02/50021, WO 95/34534 und WO 99/62875 offenbart werden. Geeignete CCR3-Inhibitoren beinhalten diejenigen, die in WO 02/26722 offenbart werden.

[0105] Die Kombinationen, auf die oben Bezug genommen wird, können bequem für die Verwendung in der Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vorgelegt werden und eine solche pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Kombination, wie oben definiert, zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Trägern und/oder Arzneiträgerstoffen umfasst, stellt einen weiteren Aspekt der Erfindung dar.

[0106] Die einzelnen Verbindungen solcher Kombinationen können entweder der Reihe nach oder simultan in getrennten oder verbundenen pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht werden.

Biologische Testverfahren

PDE3, PDE4B, PDE4D, PDE5 Primär-Assay-Verfahren

[0107] Die Aktivität der Verbindungen kann wie unten beschrieben gemessen werden. Bevorzugte Verbindungen der Erfindung sind selektive PDE4-Inhibitoren, sprich sie inhibieren PDE4 (z. B. PDE4B und/oder PDE4D) stärker als sie andere PDEs, wie PDE3 und/oder PDE5, inhibieren.

PDE-Enzymquellen und Quellenangaben

[0108] Menschliches rekombinantes PDE4B, insbesondere die 2B-Splice-Variante davon (HSPDE4B2B), wird in WO 94/20079 und auch in M. M. McLaughlin et al., „A low Km, rolipram-sensitive, cAMP-specific phosphodiesterase from human brain: cloning and expression of cDNA, biochemical characterisation of recombinant Protein, and tissue distribution of mRNA“, J. Biol. Chem., 1993, 268, 6470–6476, offenbart. Z. B. wird in Beispiel 1 von WO 94/20079 menschliches rekombinantes PDE4B als in dem PDE-defizienten Hefe *Saccharomyces cerevisiae*-Stamm GL62 exprimiert beschrieben, z. B. nach der Induktion durch Addition von 150 μ M CuSO₄ und 100.000 \times g Überstandsfraktionen von Hefezell-Lysaten werden für die Verwendung bei der Ernte von PDE4B-Enzym beschrieben.

[0109] Menschliches rekombinantes PDE4BD (HSPDE4D3A) wird in P. A. Baecker et al., „Isolation of a cDNA encoding a human rolipram-sensitive cyclic AMP phosphodiesterase (PDE IV_D)“, Gene, 1994, 138, 253–256, offenbart.

[0110] Menschliches rekombinantes PDE5 wird in K. Lougney et al., „Isolation and characterisation of cDNAs encoding PDE5A, a human cGMP-binding, cGMP-specific 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase“, Gene, 1998, 216, 139–147, offenbart.

[0111] PDE3 kann aus Rinderaorta gereinigt werden, wie durch H. Coste und P. Grondin, „Characterisation of a novel potent and specific inhibitor of type V phosphodiesterase“, Biochem. Pharmacol., 1995, 50, 1577–1585, beschrieben wird.

[0112] PDE6 kann aus Rinderretina gereinigt werden, wie durch P. Catty und P. Deterre, „Activation and solubilization of the retinal cGMP-specific phosphodiesterase by limited proteolysis“, Eur. J. Biochem., 1991, 199, 263–269; A. Tar et al., „Purification of bovine retinal cGMP phosphodiesterase“, Methods in Enzymology, 1994, 238, 3–12; und/oder D. Srivastava et al., „Effects of magnesium on cyclic GMP hydrolysis by the bovine retinal rod cyclic GMP phosphodiesterase“, Biochem. J., 1995, 308, 653–658, beschrieben wird.

Inhibition der PDE3-, PDE4B-, PDE4D-, PDE5- oder PDE6-Aktivität: radioaktiver Scintillation Proximity Assay (SPA)

[0113] Die Fähigkeit von Verbindungen, die katalytische Aktivität von PDE4B oder 4D (menschlich rekombinant), PDE3 (aus Rinderaorta), PDE5 (menschlich rekombinant) oder PDE6 (aus Rinderretina) zu inhibieren, kann durch Scintillation Proximity Assay (SPA) im 96-Vertiefungen-Format bestimmt werden. Die Testverbindungen (vorzugsweise als eine Lösung in DMSO, z. B. 2 Mikroliter (μ l) Volumen) wurden bei Umgebungstemperatur in Wallac Isoplates (Code 1450–514) mit PDE-Enzym in 50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,5, 8,3 mM MgCl₂, 1,7 mM EGTA, 0,05% (w/v) Rinderserumalbumin für 10–30 Minuten vorinkubiert. Die Enzymkonzentration wurde so eingestellt, dass die Kontrollgeschwindigkeiten linear über den Assay-Inkubationszeitraum sind. Für die PDE3-, PDE4B- und PDE4D-Assays wurde [⁵',8-³H]Adenosin 3',5'-cyclisches Phosphat (Amersham Pharmacia Biotech, code TRK559 oder Amersham Biosciences UK Ltd., Pollards Wood, Chalfont St Giles, Buckinghamshire HP8 4 SP, UK) zugegeben, um 0,05 μ Ci pro Vertiefung und ~10 nM endgültige Konzentration zu ergeben. Für die PDE5- und PDE6-Assays wurde [⁸-³H]Guanosin 3',5'-cyclisches Phosphat (Amersham Pharmacia Biotech, code TRK392) zugegeben, um 0,05 μ Ci pro Vertiefung und ~36 nM endgültige Konzentration zu ergeben. Platten, die z. B. ungefähr 100 μ l Volumen der Assaymischung enthielten, wurden auf einem Rundschüttler für 5 Minuten gemischt und bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde inkubiert. Es wurde Phosphodiesterase SPA-Kügelchen (Amersham Pharmacia Biotech, code RPNQ0150) zugegeben (~1 mg pro Vertiefung), um den Assay zu beenden. Die Platten wurden versiegelt und geschüttelt und man ließ sie bei Umgebungstemperatur für 35 Minuten bis 1 Stunde stehen, um die Kügelchen sich setzen zu lassen. Gebundenes radioaktives Produkt wurde unter Verwendung eines Wallac Trilux 1450 MicroBeta Szintillationszählers gemessen. Für die Inhibitionskurven wurden 10 Konzentrationen (z. B. 1,5 nM bis 30 μ M) von jeder Verbindung einem Assay unterzogen; stärkere Verbindungen wurden über niedrigere Konzentrationsbereiche einem Assay unterzogen (die Assaykonzentrationen lagen im Allgemeinen zwischen 30 μ M und 50 fM). Die Kurven wurden unter Verwendung von ActivityBase und XLfit (ID Business Solutions Limited, 2 Ocean Court, Surret Research Park, Guildford, Surrey GU2 7QB, United Kingdom) analysiert. Die Ergebnisse wurden als pIC₅₀-Werte ausgedrückt.

[0114] Alternativ kann die Aktivität der Verbindungen in dem folgenden Fluoreszenz-Polarisations (FP)-Assay gemessen werden:

Inhibition von PDE4B- oder PDE4D-Aktivität: Fluoreszenz-Polarisation (FP)-Assay

[0115] Die Fähigkeit von Verbindungen, die katalytische Aktivität an PDE4B (menschlich rekombinant) und PDE4D (menschlich rekombinant) zu inhibieren, wurde durch IMAP Fluoreszenz-Polarisations (FP)-Assay (Molecular Devices Ltd. code: R8062) im 384-Vertiefungen-Format bestimmt. Die Testverbindungen (kleines Volumen, z. B. 0,5 µl, von Lösung in DMSO) wurden bei Umgebungstemperatur in schwarzen 384-Vertiefungen-Mikrotiterplatten (Lieferant: NUNC, code 262260) mit PDE-Enzym in 10 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,2, 10 mM MgCl₂, 0,1% (w/v) Rinderserumalbumin, 0,05% NaN₃ für 10–30 Minuten vorinkubiert. Der Enzymspiegel wurde so eingestellt, dass die Reaktion durch die gesamte Inkubation hindurch linear war.

[0116] Es wurde Fluoreszinadenosin 3',5'-cyclisches Phosphat (Molecular Devices Ltd. code: R7091) zugegeben, um eine ~40 nN endgültige Konzentration zu ergeben. Die Platten wurden auf einem Rundschüttler für 10 Sekunden gemischt und bei Umgebungstemperatur für 40 Minuten inkubiert. Es wurde IMAP-Bindungsreagens (Molecular Devices Ltd. code: R7207) zugegeben (60 µl einer 1 in 400 Verdünnung in Bindungspuffer der Kit-Vorratslösung), um den Assay zu beenden. Man ließ die Platten bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde stehen. Das FP-Verhältnis von parallelem zu senkrechtem Licht wurde unter Verwendung eines Analyst™-Plattenlesegerätes (von Molecular Devices Ltd.) gemessen. Für die Inhibitionskurven wurden 11 Konzentrationen (0,5 nM bis 30 µM) von jeder Verbindung einem Assay unterzogen; stärkere Verbindungen wurden über niedrigere Konzentrationsbereiche einem Assay unterzogen (Assaykonzentrationen lagen im Allgemeinen zwischen 30 µM und 50 fM). Die Kurven wurden unter Verwendung von ActivityBase und XLfit (ID Business Solutions Limited) analysiert. Die Ergebnisse wurden als pIC₅₀-Werte ausgedrückt.

[0117] Für einen gegebenen PDE4-Inhibitor können die PDE4B (oder PDE4D)-Inhibitionswerte, die unter Verwendung der SPA- und FP-Assays gemessen werden, gering differieren. Bei einer Regressionsanalyse von mindestens 100 Testverbindungen wurde jedoch herausgefunden, dass die pIC₅₀-Inhibitionswerte, die unter Verwendung von SPA- und FP-Assays gemessen werden, im Allgemeinen mit 0,5 Log-Einheiten für PDE4B und PDE4D übereinstimmen (linearer Regressionskoeffizient 0,966 für PDE4B und 0,971 für PDE4D; David R. Mobbs et al., „Comparison of the IMAP Fluorescence Plarisation Assay with the Scintillation Proximity Assay for Phosphodiesterase Activity“, Poster präsentiert beim 2003 Molecular Devices UK & Europe User Meeting, 2. Oktober 2003, Down Hall, Harlow, Essex, United Kingdom).

[0118] Beispiele für Verbindungen der Erfindung, die oben beschrieben werden, inhibieren die katalytische Aktivität an dem PDE4B (menschlich rekombinant)-Enzym mit pIC₅₀s in dem Bereich 7,5–10,8. Biologische Daten, die für einige der Beispiele (PDE4B und PDE5 inhibitorische Aktivität) erhalten wurden, sind wie folgt:

Beispiel Nr.	PDE4B mittlerer pIC ₅₀	PDE5 mittlerer pIC ₅₀
2	9,0	4,8
4	8,6	4,9
9	8,2	4,6

[0119] Emesis: Viele bekannte PDE4-Inhibitoren rufen Emesis und/oder Nausea in größerem oder geringerem Ausmaß hervor (siehe z. B. Z. Huang et al., Current Opinion in Chemical Biology, 2001, 5, 432–438, siehe insbesondere Seiten 433–434 und Quellen, die darin zitiert werden). Daher würde es zu bevorzugen, aber nicht essentiell sein, dass eine PDE4-inhibitorische Verbindung der Erfindung nur begrenzte oder handhabbare emetische Nebenwirkungen hervorruft. Emetische Nebenwirkungen können z. B. durch das emetogene Potential der Verbindung, wenn sie Frettchen verabreicht wird, gemessen werden; z. B. kann man den Zeitpunkt des Beginns, das Ausmaß, die Frequenz und/oder die Dauer von Erbrechen und/oder sich Winden bei Frettchen nach oraler oder parenteraler Verabreichung der Verbindung messen. Siehe z. B. A. Robichaud et al., „Emesis induced by inhibitors of PDE IV in the ferret“ Neuropharmacology, 1999, 38, 289–297, erratum Neuropharmacology, 2001, 40, 465–465.

[0120] Alle Veröffentlichungen, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Patente und Patentanmeldungen, die in dieser Anmeldung zitiert werden, sind hier durch Verweis mit eingeschlossen, als wenn für jede individuelle Veröffentlichung spezifisch und individuell angegeben wäre, dass sie durch Verweis hier eingeschlossen ist, und als wenn sie vollständig dargelegt worden wäre.

Beispiele

[0121] Die verschiedenen Aspekte der Erfindung werden nun durch Verweis auf die folgenden Beispiele beschrieben. Diese Beispiele dienen nur der Veranschaulichung und sollen nicht als eine Begrenzung des Umfangs der vorliegenden Erfindung verstanden werden. In diesem Abschnitt stellen "Zwischenprodukte" Synthe-

sen von Zwischenproduktverbindungen dar, die für die Verwendung in der Synthese von den „Beispielen“ gedacht sind.

[0122] Abkürzungen, die hier verwendet werden:

HPLC	Hochleistungs-Flüssigchromatographie
NMR	Nukleäre Magnetresonanz
LC/MS	Flüssigchromatographie/Massenspektroskopie
TLC	Dünnschichtchromatographie
SPE	Festphasen-Extraktionssäule. Außer es wird anders angegeben, ist die Festphase Silicagel. Aminopropyl-SPE bezieht sich auf eine Silica-SPE-Säule mit Aminopropylresten, die auf der festen Phase immobilisiert sind (z. B. IST Isolute TM -Säulen). Man denkt, dass Verbindungen, die durch SPE isoliert werden, freie Basen sind.
SCX	Festphasen-Extraktions (SPE)-Säule mit Benzolsulfonsäureresten, die auf der festen Phase immobilisiert sind (z. B. IST Isolute TM -Säulen). Wenn mit Ammoniak/Methanol eluiert wird, denkt man, dass die Verbindungen, die durch SCX isoliert werden, freie Basen sind.

Allgemeine experimentelle Details

LC/MS (Flüssigchromatographie/Massenspektroskopie)

Waters ZQ Massenspektrometer, Betrieb im positiven Ionen-Elektrospray-Modus, Massenbereich 100–1.000 amu.

UV Wellenlänge: 215–330 nM

Säule: 3,3 cm × 4,6 mm ID, 3 µm ABZ + PLUS

Flussgeschwindigkeit: 3 ml/min.

Injectivolumen: 5 µl

Lösungsmittel A: 95% Acetonitril + 0,05% Ameisensäure

Lösungsmittel B: 0,1% Ameisensäure + 10 mM Ammoniumacetat

Gradient: Mischungen aus Lösungsmittel A und Lösungsmittel B werden gemäß den folgenden Gradientenprofilen verwendet (ausgedrückt als% Lösungsmittel A in der Mischung): 0% A/0,7 min., 0–100% A/3,5 min. 100% A/1,1 min., 100–0% A/0,2 min.

Massengesteuerte automatisierte préparative HPLC-Säule, Bedingungen und Eluent

Verfahren A

Die verwendete préparative Säule war eine Supelcosil ABZplus (10 cm × 2,12 cm innerer Durchmesser; Teilchengröße 5 µm)

UV Nachweis Wellenlänge: 200–320 nM

Flussgeschwindigkeit: 20 ml/min.

Injectivolumen: 0,5 ml

Lösungsmittel A: 0,1% Ameisensäure

Lösungsmittel B: 95% Acetonitril + 0,05% Ameisensäure

Gradientensysteme: Es werden Mischungen aus Lösungsmittel A und Lösungsmittel B gemäß einer Auswahl aus 5 generischen Gradientenprofilen (ausgedrückt als% Lösungsmittel B in der Mischung) verwendet, in einem Bereich von einem Startpunkt von 0–50% Lösungsmittel B und mit einem Schluss von allen bei 100% Lösungsmittel B, um die vollständige Flution sicherzustellen. Man glaubt, dass Verbindungen, die durch diese Verfahren isoliert werden, freie Basen sind, außer die R¹- oder R³-Gruppen enthalten basische Anteile, in welchem Fall Formatsalze gebildet werden könnten.

Massengesteuerte automatisierte préparative HPLC-Säule, Bedingungen und Eluent

Verfahren B

Die verwendete préparative Säule war eine Supelcosil ABZplus (10 cm × 2,12 cm innerer Durchmesser; Teilchengröße 5 µm)

UV Nachweis Wellenlänge: 200–320 nM

Flussgeschwindigkeit: 20 ml/min.

Injectivolumen: 0,5 ml

Lösungsmittel A: Wasser + 0,1% Trifluoressigsäure

Lösungsmittel B: Acetonitril + 0,1% Trifluoressigsäure

Gradientensysteme: Es werden Mischungen aus Lösungsmittel A und Lösungsmittel B gemäß einer Auswahl aus 5 generischen Gradientenprofilen (ausgedrückt als % Lösungsmittel B in der Mischung) verwendet, in einem Bereich von einem Startpunkt von 0–50% Lösungsmittel B und mit einem Schluss von allen bei 100% Lösungsmittel B, um die vollständige Flution sicherzustellen. Man glaubt, dass Verbindungen, die durch dieses Verfahren isoliert werden, Trifluoracetatsalze sind.

Produktisolierung durch Filtration direkt aus der Reaktionsmischung

[0123] Man glaubt, dass Verbindungen, die durch dieses Verfahren aus Reaktionen isoliert werden, die die Verdrängung eines 4-Chlorchinolin-Zwischenproduktes durch ein Amin der Formel R^1R^2NH involvieren, Hydrochloridsalze sind.

„Hydrophobe Fritte“

[0124] Dies bezieht sich auf ein Whatman PTFE-Filtermedium (Fritte), Porengröße 5,0 μm , eingeschlossen in ein Polypropylenröhrchen.

Verdampfung von Produktfraktionen nach der Reinigung

[0125] Der Verweis auf Säulenchromatographie, SPE und präparative HPLC-Reinigung beinhaltet die Verdampfung der Produkt enthaltenden Fraktionen zur Trockenheit durch ein geeignetes Verfahren.

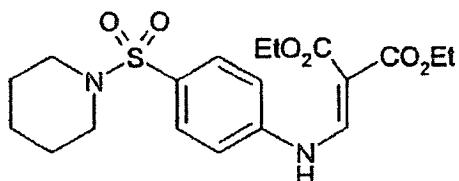
Wässrige Ammoniaklösungen

[0126] „880 Ammoniak“ oder „0,880 Ammoniak“ bezieht sich auf konzentriertes wässriges Ammoniak (spezifische Dicht 0,880).

Zwischenprodukte und Beispiele

[0127] Alle Reagentien, die in dem Text unten nicht detaillierter angegeben werden, sind kommerziell von etablierten Händlern, wie Sigma-Aldrich, erhältlich.

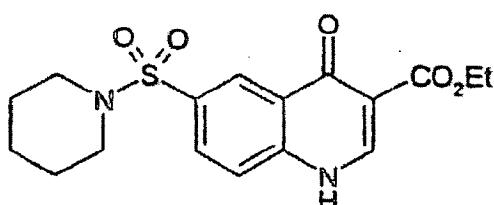
Zwischenprodukt 1: Diethyl-({[4-(1-piperidinylsulfonyl)phenyl]amino}methyliden)propanedioat



[0128] 4-(1-Piperidinylsulfonyl)anilin (0,20 g) (erhältlich von Maybridge International) und Diethyl(ethoxymethylen)malonat (0,18 g) (erhältlich von Aldrich) wurden bei 150°C unter 150 W Mikrowellenbestrahlung für 15 min. erhitzt. Die Mischung wurde mit Cyclohexan verdünnt, gefiltert und der Rest bei 40°C in *vacuo* getrocknet, um die Titelverbindung als einen blass-rosafarbenen Feststoff (0,284 g) zu ergeben.

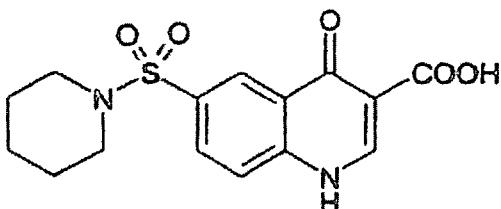
LC/MS Rt 3,36 min. m/z 411 [MH⁺]

Zwischenprodukt 2: Ethyl-4-oxo-6-(1-piperidinylsulfonyl)-1,4-dihydro-3-chinolincarboxylat



[0129] Zwischenprodukt 1 (0,284 g) wurde in Diphenylether (15 ml) suspendiert und bei 250°C für 2 h erhitzt. Nach der Abkühlung wurde die Mischung mit Cyclohexan (50 ml) verdünnt und das resultierende Präzipitat abgefiltert und in *vacuo* getrocknet, um die Titelverbindung als einen braunen Feststoff (0,138 g) zu ergeben. LC/MS Rt 2,68 min. m/z 365 [MH⁺]

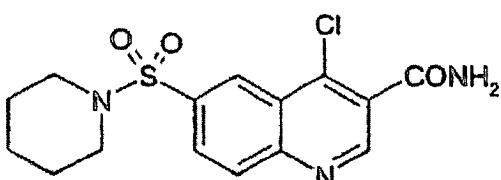
Zwischenprodukt 3: 4-Oxo-6-(1-piperidinylsulfonyl)-1,4-dihydro-3-chinolincarboxylsäure



[0130] Zwischenprodukt 2 (0,138 g) wurde in Ethanol (2 ml) und 2 M Natriumhydroxid (2 ml) aufgelöst und die Mischung unter Rückfluss für 3 h erhitzt. Nach der Abkühlung wurde das Lösungsmittel unter einem Strom von Stickstoff entfernt und der Rest wurde in Wasser (2 ml) aufgelöst und mit Ethylacetat (2 × 4 ml) extrahiert. Die wässrige Schicht wurde auf pH 6,0 unter Verwendung von 2 M Salzsäure angesäuert und das resultierende Präzipitat durch Filtration entfernt und in *vacuo* bei 40°C getrocknet, um die Titelverbindung (0,052 g) zu ergeben.

LC/MS Rt 2,83 min. m/z 337 [MH⁺]

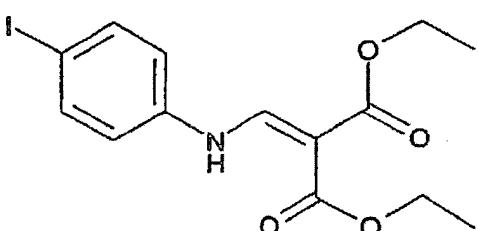
Zwischenprodukt 4: 4-Chlor-6-(1-piperidinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid



[0131] Zwischenprodukt 3 (0,051 g) wurde in Thionylchlorid (4 ml) suspendiert und mit N,N-Dimethylformamid (4 Tropfen) behandelt und die Mischung bei 80°C für 18 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde in *vacuo* entfernt und der Rest mit Toluol (5 ml) azeotropiert. Der resultierende Feststoff wurde zu 880 Ammoniak (4 ml) zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt, um die Titelverbindung als einen brauen Feststoff (0,011 g) zu ergeben.

LC/MS Rt 2,63 min. m/z 354 [MH⁺]

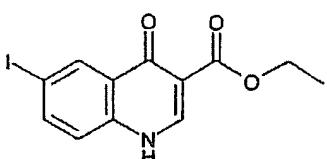
Zwischenprodukt 5: Diethyl-[(4-jodphenyl)amino]methyliden)propanedioat



[0132] Eine Mischung aus 4-Jodanilin (208 g) (erhältlich von Aldrich) und Diethyl(ethoxymethylen)malonat (210 ml) (erhältlich von Aldrich) wurde auf 100°C erhitzt. Die Mischung setzte sich bei ca. 60°C fest und wurde von der Erhitzung entfernt und aufgebrochen. Die Erhitzung wurde bei 100°C für 1 h fortgesetzt und der Feststoff wurde gesammelt, mit Cyclohexan (1.000 ml) und Ethanol (2 × 500 ml) gewaschen und in *vacuo* bei 40°C über Nacht getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (356 g) zu ergeben.

LC/MS Rt 3,57 min. m/z 390 [MH⁺]

Zwischenprodukt 6: Ethyl-6-jod-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarboxylat

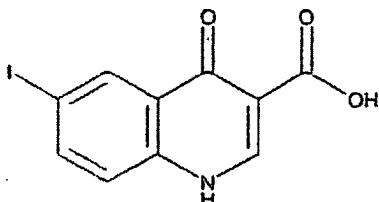


[0133] Diphenylether (170 ml) wurde unter Rückfluss erhitzt und Zwischenprodukt 5 (30 g) wurde allmählich unter einem Luftkondensator zugegeben. Nachdem das gesamte Reagens zugegeben worden war, wurde die

Mischung unter Rückfluss für weitere 30 min. erhitzt. Die Mischung wurde dann abgekühlt und Isohexan (200 ml) wurde zugegeben. Der gebildete Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, um die Titelverbindung (19,2 g) zu ergeben.

NMR: (d-6 DMSO) δ 8,58 (1H, s), 8,42 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,44 (1H, d), 4,21 (2H, q), 1,28 (3H, t).

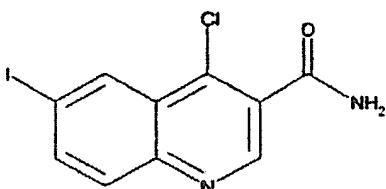
Zwischenprodukt 7: 6-Iod-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarboxylsäure



[0134] Natriumhydroxid (9,8 g) wurde in Wasser (61 ml) aufgelöst und Ethanol (30 ml) wurde zugegeben. Die resultierende Lösung wurde zu Zwischenprodukt 6 (10,0 g) zugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluss für 60 min. unter Röhren unter Stickstoff erhitzt. Es wurde konzentrierte Salzsäure zugegeben, was ein weißes Präzipitat ergab. Nach Röhren für 16 h wurde das Präzipitat abgefiltert, mit Wasser gewaschen und in *vacuo* getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (8,15 g) zu ergeben.

LC/MS Rt 3,01 min. m/z 316 [MH⁺]

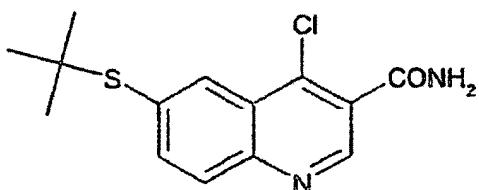
Zwischenprodukt 8: 4-Chlor-6-iod-3-chinolincarboxamid



[0135] Zwischenprodukt 7 (8,1 g) wurde portionsweise zu gerührtem Thionylchlorid (60 ml) zugegeben. Es wurde N,N-Dimethylformamid (3 Tropfen) zugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluss unter Röhren unter Stickstoff für 1,75 h erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde in *vacuo* verdampft und der Rest wurde mit Toluol (2 × 50 ml) azeotropiert. Der resultierende blass-gelbe Feststoff wurde portionsweise zu gerührtem 880 Ammoniak (250 ml) zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur für 1,5 h gerührt. Der Feststoff wurde abgefiltert, mit Wasser gewaschen und in *vacuo* bei 60°C für 16 h getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (7,94 g) zu ergeben.

LC/MS Rt 2,72 min. m/z 332 [MH⁺]

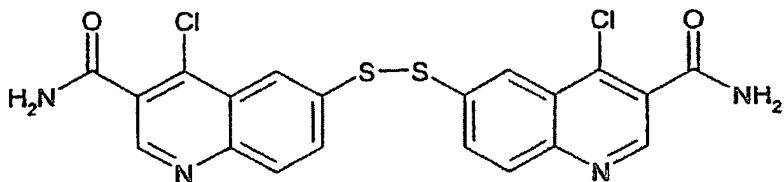
Zwischenprodukt 9: 4-Chlor-6-[(1,1-dimethylethyl)thio]-3-chinolincarboxamid



[0136] Zu einer gerührten Mischung aus Zwischenprodukt 8 (14,7 g) und Tetrakistriphenylphosphinpalladium (0) (1,02 g) in Toluol (250 ml) wurde unter Stickstoff eine Lösung aus (tert-Butylsulphanyl)tributylzinn (JACS 2002, 124, 4874) (20,1 g) in Toluol (50 ml) zugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluss für 1 h erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, zwischen 5% Kaliumchloridlösung (1.000 ml) und Diethylether (500 ml) aufgeteilt und das organische Lösungsmittel in *vacuo* verdampft. Der erhaltene Feststoff wurde mit Diethylether zerrieben und gefiltert, um die Titelverbindung als einen blass-orangenen Feststoff (9,47 g) zu ergeben. Das Filtrat wurde in *vacuo* verdampft. Die Reinigung durch Chromatographie auf Silicagel, Flution mit Diethylether, dann Ethylacetat, ergab weitere Titelverbindung als einen orangenen Feststoff (2,97 g; Gesamtertrag 12,4 g).

LC/MS Rt 3,04 min. m/z 295 [MH⁺]

Zwischenprodukt 10: 6,6'-Dithiobis(4-chlor-3-chinolincarboxamid)

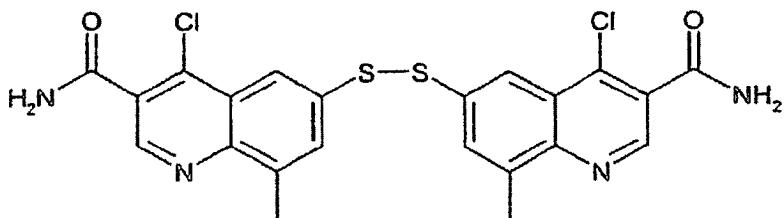


[0137] Zwischenprodukt 9 (12,3 g) wurde in Trifluoressigsäure (200 ml) aufgelöst, Phenylsulfoxid (21,2 g) wurde zugegeben und die Mischung auf 0°C abgekühlt. Methyltrichlorsilan (49 ml) wurde über 10 min. zugegeben und die Mischung für 1 h gerührt. Die Mischung wurde in *vacuo* verdampft, der Rest mit Diethylether (250 ml) zerrieben und das Lösungsmittel abdekantiert. Der Rest wurde noch zweimal mit Diethylether (200 ml) zerrieben und der Feststoff abgefiltert, um die Titelverbindung als einen blass-gelben Feststoff (10,5 g) zu ergeben.

LC/MS Rt 2,87 min. m/z 475 [MH⁺]

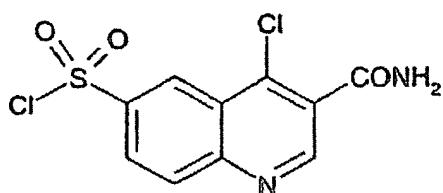
[0138] Ähnlich hergestellt unter Verwendung von 4-Jod-2-methylanilin anstelle von 4-Jodanilin (wie in der Herstellung von Zwischenprodukt 5) wurde:

Zwischenprodukt 10a: 6,6'-Dithiobis(4-chlor-8-methyl-3-chinolincarboxamid)



LC/MS Rt 3,50 min. m/z 503 [MH⁺]

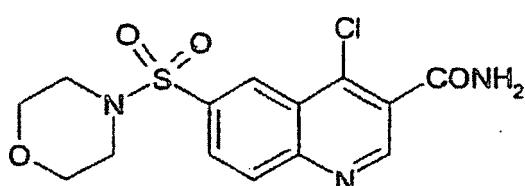
Zwischenprodukt 11: 3-(Aminocarbonyl)-4-chlor-6-chinolinsulfonylchlorid



[0139] Chlor wurde durch ein Suspension aus Zwischenprodukt 10 (0,20 g) in Essigsäure (4 ml) und Wasser (1 ml) für 5 min. gesprudelt, was eine gelbe Lösung ergab. Die Mischung wurde zwischen Wasser (50 ml) und Diethylether (50 ml) aufgeteilt und die organische Schicht wurde getrocknet (Na_2SO_4) und in *vacuo* konzentriert, um die Titelverbindung als einen blass-gelben Feststoff (0,248 g) zu ergeben.

LC/MS Rt 2,63 min. m/z 305 [MH⁺]

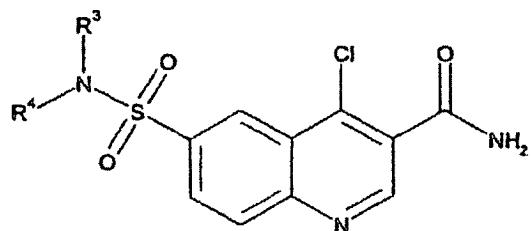
Zwischenprodukt 12: 4-Chlor-6-(4-morpholinsulfonyl)-3-chinolincarboxamid



[0140] Eine Lösung aus Zwischenprodukt 11 (0,88 g) in Dichlormethan (10 ml) und N,N-Dimethylformamid (5 ml) wurde zu einer Lösung aus Morpholin (0,131 ml) und N,N-Diisopropylethylamin (1,31 ml) in Dichlormethan (30 ml) bei 0–5°C zugegeben. Man lies die Mischung sich auf 20°C über 18 h erwärmen, verdünnte sie mit Dichlormethan (150 ml) und extrahierte mit 1 M Salzsäure (100 ml), gefolgt von gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung (100 ml). Die organische Schicht wurde getrocknet (Na_2SO_4) und in *vacuo* verdampft, um die Titelverbindung als braunes Gummi (0,571 g) zu ergeben.

LC/MS Rt 2,22 min. m/z 356 [MH⁺]

[0141] Ähnlich hergestellt aus Zwischenprodukt 11 wurden die Folgenden:

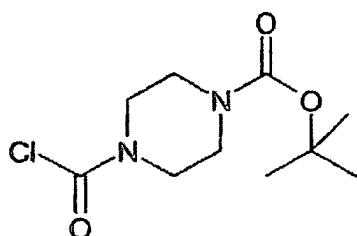


Zwischenprodukt Nummer	R ³ R ⁴ N-	Aminreagens R ³ R ⁴ NH/Quelle (a)	LC/MS Rt min	LC/MS MH ⁺
13		1-Methylpiperazin/Aldrich	1,76	369
14		1-Acetyl piperazin/Aldrich	2,26	397
15		1-(Methylsulphonyl)-piperazin/ Patent : DE828695 (1950)	2,38	433
16		Dimethylamin.HCl/ Aldrich	2,25	314
17		(2-Pyridinyl)piperazin/ Aldrich	2,24	432
18		2-(1-Piperazinyl)pyrazin/ Emkachem	2,53	433
19		1-[2-(Methoxyethyl)piperazin/Emkachem	1,90	413

20		N,N-Dimethyl-1-piperazincarboxamid/Zwischenprodukt 27	2,37	426
21		[2-(Methoxyethyl)amin/Aldrich	2,10	344
22		Cyclopropylamin/Aldrich	2,26	326
23		Cyclopentylamin/Aldrich	2,41	340
24		Tetrahydro-2H-pyran-4-ylamin/Combi-Block	2,16	370

(a) Wo erhältlich, kann ein Salz, wie das Hydrochloridsalz des Amins R^3R^4NH verwendet werden.

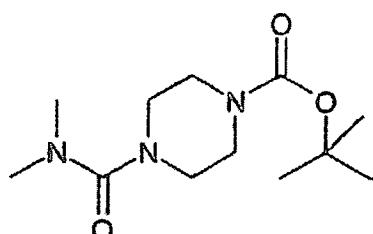
Zwischenprodukt 25: 1,1-Dimethylethyl 4-(chlorcarbonyl)-1-piperazincarboxylat



[0142] Eine Lösung aus 1,1-Dimethylethyl-1-piperazincarboxylat (13,0 g) (erhältlich von Aldrich) und Pyridin (11,2 ml) in Dichlormethan (30 ml) wurde tröpfchenweise zu einer Lösung aus Triphosgen (8,3 g) in Dichlormethan (60 ml) bei 0–5°C zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung auf Raumtemperatur über 30 min. erwärmt. Die Mischung wurde durch die tröpfchenweise Zugabe von 1 M Salzsäure (50 ml) gelöscht. Die organische Schicht wurde getrennt und aufeinanderfolgend mit 1 M Salzsäure (40 ml), Wasser (40 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (40 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo verdampft, um die Titelverbindung als einen gelben Feststoff (16,0 g) zu ergeben.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 3,71 (2H, m, CH_2), 3,62 (2H, m, CH_2), 3,5 (4H, m, $2 \times CH_2$), 1,5 (9H, s, $3 \times CH_3$).

Zwischenprodukt 26: 1,1-Dimethylethyl-4-[(dimethylamino)carbonyl]-1-piperazincarboxylat

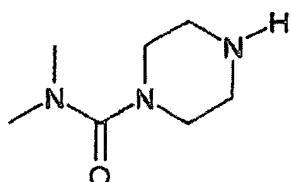


[0143] Zu einer Lösung aus Dimethylaminhydrochlorid (0,15 g) (erhältlich von Aldrich) in Dichlormethan (5 ml) wurde Triethylamin (0,305 g) zugegeben und die Mischung für 10 min. gerührt, wonach Zwischenprodukt 25 (0,3 g) zugegeben wurde. Die Mischung wurde unter Rückfluss für 3 h erhitzt, abgekühlt, mit Dichlormethan

(20 ml) verdünnt und mit Wasser (20 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet und in vacuo verdampft; Der Rest wurde in Methanol auf eine Sulphonsäure-Ionenaustrauschpatrone (Isolute SCX) geladen und die Patrone wurde mit Methanol eluiert. Die Verdampfung des Lösungsmittels ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,276 g).

¹HNMR (CDCl₃) δ 3,45 (4H, m, CH₂), 3,2 (4H, m, 2 × CH₂), 2,85 (6H, s, 2 × CH₃), 1,55 (9H, s, 3 × CH₃).

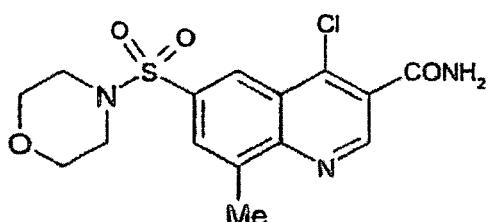
Zwischenprodukt 27: N,N-Dimethyl-1-piperazincarboxamid



[0144] Zu Zwischenprodukt 26 (0,27 g) wurde 4 M Wasserstoffchlorid in 1,4 Dioxan (10 ml) zugegeben; nach Rühren für 3 h wurde das Lösungsmittel in Vacuo verdampft, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,238 g) zu ergeben.

¹HNMR (MeOD) δ 3,5 (4H, m, CH₂), 3,3 (4H, m, 2 × CH₂), 2,95 (6H, s, 2 × CH₃), 3,35 (1H, m, NH).

Zwischenprodukt 28: 4-Chlor-8-methyl-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid

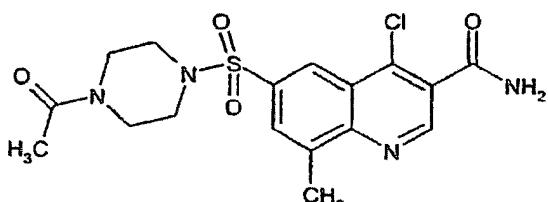


[0145] Chlor wurde durch eine Suspension aus Zwischenprodukt 10a (3,0 g) in Essigsäure (40 ml) und Wasser (10 ml) für 4 min. gesprudelt. Die Mischung wurde zwischen Wasser (300 ml) und Diethylether (300 ml) aufgeteilt und die organische Schicht getrocknet (MgSO₄) und in vacuo konzentriert. Der Rest wurde mit Toluol (75 ml) zerrieben und das Lösungsmittel in vacuo entfernt, um einen gelben Feststoff (2,7 g) zu ergeben. Der gelbe Feststoff (1 g) in Dichlormethan (3 ml) und N,N-Dimethylformamid (0,5 ml) wurde zu einer Lösung aus Morpholin (0,272 g) und N,N-Diisopropylethylamin (1 ml) in Dichlormethan (15 ml) bei 0°C zugegeben. Die Mischung wurde bei 0°C für 2 h gerührt und dann ließ man sie sich auf Raumtemperatur über 3 h erwärmen. Die Mischung wurde zwischen gesättigter wässriger Natriumdicarbonatlösung (40 ml) und Dichlormethan (40 ml) aufgeteilt. Die organische Schicht wurde gesammelt, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel in vacuo entfernt. Die Reinigung durch Chromatographie auf Silicagel, Flution mit 30% Cyclohexan in Ethylacetat, ergab die unreine Titelverbindung als einen rehbraunen Schaum (0,6 g).

LC/MS Rt 2,52 min. m/z 370 [MH⁺]; Hauptnebenprodukt LC/MS Rt 2,70 min. m/z 455 [MH⁺]

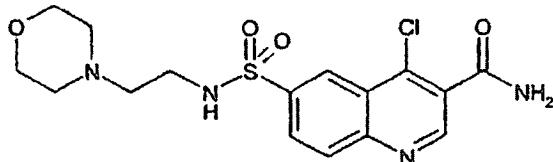
[0146] Ähnlich hergestellt aus Zwischenprodukt 10a und 1-Acetylpirazin (Aldrich) wurde das Folgende:

Zwischenprodukt 29: 6-[(4-Acetyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-4-chlor-8-methyl-3-chinolincarboxamid



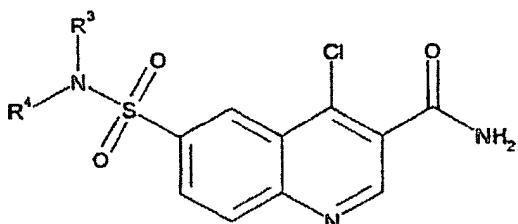
LC/MS Rt 2,41 min. m/z 411 [MH⁺]

Zwischenprodukt 30: 4-Chlor-6-([2-(4-morpholinyl)ethyl]amino)sulfonyl)-3-chinolincarboxamid



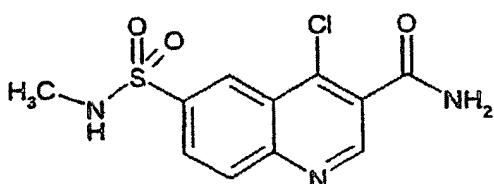
[0147] Chlor wurde durch eine heftig gerührte Suspension von Zwischenprodukt 10 (2,5 g) in Essigsäure (40 ml) und Wasser (10 ml) bei Raumtemperatur für 10 min. gesprudelt. Die Mischung wurde zwischen Wasser (300 ml) und Diethylether (2 × 300 ml) aufgeteilt und die organischen Schichten mit Sole gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und in vacuo konzentriert. Der Rest wurde mit Toluol (2 × 150 ml) zerrieben und das Lösungsmittel in vacuo entfernt, um das Sulfonylchlorid-Zwischenprodukt als einen gelben Feststoff (3,3 g) zu ergeben. Der gelbe Feststoff wurde in einer Mischung aus Dichlormethan (100 ml) und N,N-Dimethylformamid (11 ml) aufgelöst und ein Aliquot (11,1 ml) dieser Lösung wurde zu einer Lösung aus [2-(4-Morpholinyl)ethyl]amin (Aldrich, 0,136 g) und N,N-Diisopropylethylamin (0,367 ml) in Dichlormethan (2 ml) bei 0°C zugegeben. Die Mischung wurde bei 0°C für 2 h gerührt und dann ließ man sie sich auf Raumtemperatur über Nacht erwärmen. Die Mischung wurde zwischen gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung (20 ml) und Dichlormethan (10 ml) aufgeteilt. Die organische Schicht wurde unter Verwendung einer hydrophoben Fritte getrennt und das Lösungsmittel in vacuo entfernt, um die Titelverbindung als ein braunes Gummi (0,334 g) zu ergeben.
LC/MS Rt 1,77 min. m/z 399 [MH⁺]

[0148] Ähnlich hergestellt aus Zwischenprodukt 10 wurde das Folgende:



Zwischenprodukt Nummer	$R^3R^4N^-$	Aminreagens R^3R^4NH /Quelle	LC/MS Rt min.	LC/MS MH^+
31		N,N-Dimethyl-4-piperidinamin/Lancester	1,89	397
32		[2-(1-Pyrrolidinyl)ethyl]amin/Aldrich	1,79	383

Zwischenprodukt 33: 4-Chlor-6-[(methylamino)sulfonyl]-3-chinolincarboxamid

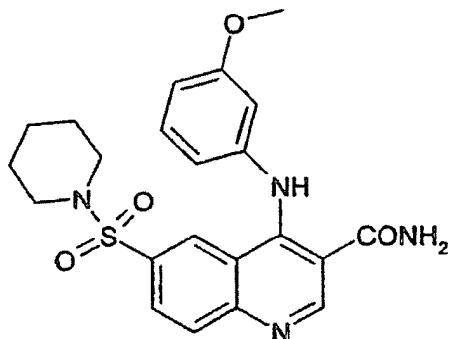


[0149] Chlor wurde durch eine heftig gerührte Suspension aus Zwischenprodukt 10 (0,1 g) in Essigsäure (4 ml) und Wasser (1 ml) bei Raumtemperatur für 2 min. gesprudelt. Die Mischung wurde zwischen Wasser (100 ml) und Diethylether (3 × 50 ml) aufgeteilt und die organischen Schichten wurden mit Sole gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und in vacuo konzentriert. Der Rest wurde mit Toluol (2 × 15 ml) zerrieben und das Lösungsmittel

in vacuo entfernt, um das Sulfonylchlorid-Zwischenprodukt als ein orangenes Gummi (0,127 g) zu ergeben. Das orangene Gummi wurde in N,N-Dimethylformamid (2,6 ml) aufgelöst und ein Aliquot (1,3 ml) dieser Lösung wurde auf 0°C abgekühlt. Methylaminhydrochlorid (Aldrich, 0,0074 g) und N,N-Diisopropylethylamin (0,058 ml) wurden zugegeben und man ließ die Mischung sich auf Raumtemperatur unter Rühren über Nacht (18 h) erwärmen. Die Mischung wurde direkt auf eine Festphasen-Extraktionspatrone (Isolut, Aminopropylfestphase, 10 g) aufgebracht und der Reihe nach mit Chloroform, Ether, Ethylacetat, Aceton und Methanol eluiert. Die Aceton- und Methanolfraktionen wurden verdampft, um die Titelverbindung (0,0109 g) zu ergeben. LC/MS Rt 2,04 min. m/z 300 [MH⁺]

Beispiele

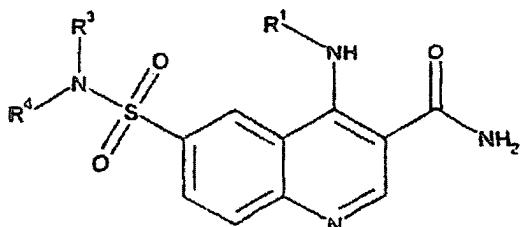
Beispiel 1: 4-[(3-(Methyloxy)phenylamino)-6-(1-piperidinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamidhydrochlorid



[0150] Zwischenprodukt 4 (0,011 g) wurde in Acetonitril (2 ml) suspendiert, 3-Methoxyanilin (0,004 g) (erhältlich von Aldrich) wurde zugegeben und die Mischung wurde bei 70°C für 4 h erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Präzipitat abgefiltert, mit Acetonitril gewaschen und getrocknet, um die Titelverbindung (0,008 g) zu ergeben.

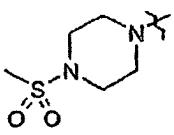
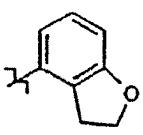
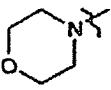
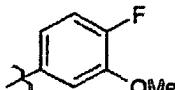
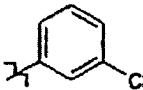
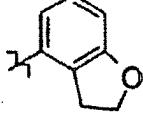
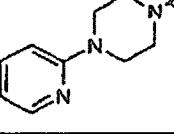
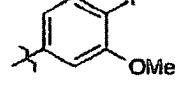
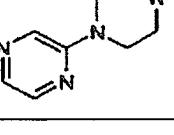
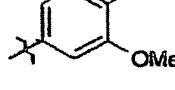
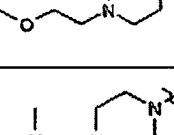
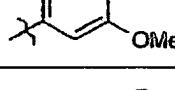
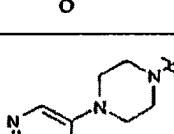
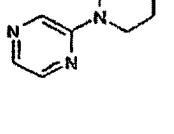
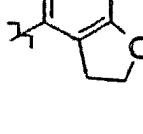
LC/MS Rt 2,75 min. m/z 441 [MH⁺]

[0151] Ähnlich hergestellt aus den Zwischenprodukt-Nummern, die in der Tabelle gezeigt werden, werden die Folgenden:



Bsp. Nr. (a)	Zwischenprodukt-Nummer	R³R⁴N⁻	R¹	Aminreagens R¹NH²/Quelle	Isolierungsverfahren (b)	LC/MS MH ⁺	LC/MS Rt min.
2 (HCl)	16			3-(Methyloxy)anilin/Aldrich	(I)	401	2,41
3	12			3-(Methyloxy)anilin/Aldrich	(II)	443	2,44

4 (HCl)	12			3-Chloranilin/ Aldrich	(II)*	447	2,64
5 (HCl)	12			2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-aminohydrobromid/ Journal of Heterocyclic Chemistry (1980), 17 (6), 1333-5.	(II)*	455	2,41
6 (HCl)	12			3-Fluoranilin/ Aldrich	(II)*	431	2,51
7 (HCl)	12			1-Methyl-1H-indazol-6-aminohydrochlorid/ Synthetic Communications (1996), 26 (13), 2443-2447.	(I)	467	2,29
8 (HCl)	12			1-Methyl-1H-benzimidazol-6-aminohydrochloride/ Heterocycles (1991), 32 (5), 1003-12.	(I)	467	1,90
9 (HCl)	16			3-Fluoranilin/ Aldrich	(I)	443	2,39
10 (HCl)	13			4-Fluor-3-methoxyanilin/ Apollo-Chem	(II)*	473	2,03
11 (HCl)	14			4-Fluor-3-methoxyanilin/ Apollo-Chem	(I)	501	2,32
12 (HCl)	15			4-Fluor-3-methoxyanilin/ Apollo-Chem	(I)	537	2,53
13 (HCl)	14			2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-aminohydrobromid/ Journal of Heterocyclic	(I)	495	2,30

				Chemistry (1980), 17 (6), 1333-5			
14 (HCl)	15			2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-aminium hydrobromide/ Journal of Heterocyclic Chemistry (1980), 17 (6), 1333-5	(I)	531	2,51
15 (HCl)	12			4-Fluor-3-methoxyanilin/ Apollo-Chem	(I)	461	2,35
16 (HCl)	16			3-Chloranilin/ Aldrich	(I)	405	2,64
17 (HCl)	16			2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-aminium hydrobromide/ Journal of Heterocyclic Chemistry (1980), 17 (6), 1333-5	(I)	412	2,37
18 (HCl)	17			4-Fluor-3-methoxyanilin/ Apollo-Chem	(I)	537	2,56
19 (HCl)	18			4-Fluor-3-methoxyanilin/ Apollo-Chem	(II)*	538	2,66
20 (HCl)	19			4-Fluor-3-methoxyanilin/ Apollo-Chem	(I)	518	2,11
21 (HCl)	20			4-Fluor-3-methoxyanilin/ Apollo-Chem	(I)	531	2,50
22 (HCl)	18			2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-aminium hydrobromide/ Journal of Heterocyclic Chemistry (1980), 17	(II)*	532	2,64

				(6), 1333-5			
23 (HCl)	20			2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-aminohydrobromide Journal of Heterocyclic Chemistry (1980), 17 (6), 1333-5	(I)	525	2,48
24 (TFA)	21			4-Fluor-3-methoxyanilin/Apollo-Chem	(III)	449	2,22
25 (TFA)	21			3-Aminobenzonitril/Aldrich	(III)	426	2,23
26 (TFA)	21			2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-aminohydrobromide Journal of Heterocyclic Chemistry (1980), 17 (6), 1333-5	(III)	443	2,20
27 (HCl)	24			4-Fluor-3-methoxyanilin/Apollo-Chem	(I)	475	2,26
28 (TFA)	24			3-Aminobenzonitril/Aldrich	(III)	452	2,27
29 (TFA)	24			2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-aminohydrobromide Journal of Heterocyclic Chemistry (1980), 17 (6), 1333-5	(III)	469	2,24
30 (HCl)	24			3-Fluoralanin/Aldrich	(I)	445	2,31
31 (TFA)	22			4-Fluor-3-methoxyanilin/Apollo-Chem	(III)	431	2,35

32 (TFA)	22			2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-aminohydrobromid Journal of Heterocyclic Chemistry (1980), 17 (6), 1333-5	(III)	425	2,32
33 (TFA)	22			3-Fluoralanin/Aldrich	(III)	401	2,43
34 (HCl)	23			4-Fluor-3-methoxyanilin/Apollo-Chem	(I)	445	2,51
35 (HCl)	23			3-Aminobenzonitril/Aldrich	(I)	422	2,57
36 (HCl)	23			2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-aminohydrobromid Journal of Heterocyclic Chemistry (1980), 17 (6), 1333-5	(I)	439	2,49
37 (HCl)	23			3-Fluoralanin/Aldrich	(I)	415	2,62
38 (HCl)	16			3-Aminobenzonitril/Aldrich	(I)	396	2,42
39 (TFA)	21			3-Fluoralanin/Aldrich	(III)	419	2,26
40 (TFA)	22			3-Aminobenzonitril/Aldrich	(III)	408	2,39
41 (TFA)	16			4-Fluor-3-methoxyanilin/Apollo-Chem	(III)	419	2,37

(a) Salzformen:

HCl = Hydrochlorid

TFA = Trifluoracetat

(b) Isolationsverfahren:

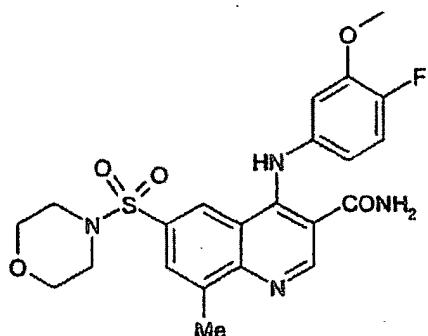
(I) Direkt aus der Reaktionsmischung abgefiltert; man denkt, dass Verbindungen, die durch dieses Verfahren isoliert werden, Hydrochloridsalze sind.

(II) Massengesteuertes HPCL-Verfahren A; man denkt, dass Verbindungen, die durch dieses Verfahren isoliert werden, freie Basen sind, außer die R¹- oder R³-Gruppen enthalten basische Anteile, in welchem Fall Format-

salze gebildet werden können. *2 M wässrige Salzsäure wurde zu den Produktfraktionen zugegeben, um das HCl-Salz zu bilden, wo es angegeben wird.

(III) Massengesteuertes HPLC-Verfahren B; man denkt, dass Verbindungen, die durch dieses Verfahren isoliert werden, Trifluoracetatsalze sind.

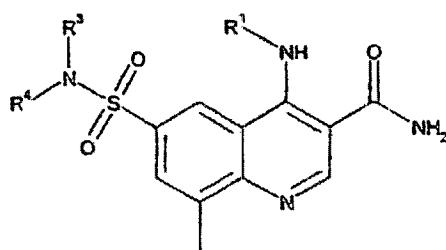
Beispiel 42: 4-{{4-Fluor-3-(methyloxy)phenyl]amino}-8-methyl-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid



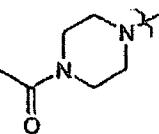
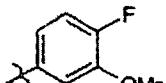
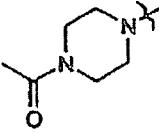
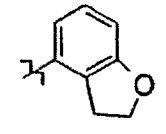
[0152] Zwischenprodukt 28 (0,050 g) wurde in Acetonitril (2 ml) suspendiert, 4-Fluor-4-(methyloxy)anilin (0,025 g) (erhältlich von Aldrich) wurde zugegeben und die Mischung bei 80°C für 16 h erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter einem Strom Stickstoff weggeblasen. Die Reinigung durch massengesteuerte HPLC ergab ein gelbes Öl. Dieses wurde auf eine SPE-Patrone (1 g Varian Bond Elut, Aminopropyl-Festphase) geladen und mit Methanol eluiert, um die Titelverbindung als einen gelben Feststoff (0,018 g) zu ergeben.

LC/MS Rt 2,58 min. m/z 475 [MH⁺]

[0153] Ähnlich hergestellt aus den Zwischenprodukt-Nummern, die in der Tabelle gezeigt werden, werden die Folgenden:



Bsp. Nr. (a)	Zwischen- produkt- Nummer	$R^3R^4N^-$	R^1	Aminreagens R^1NH_2 /Quelle	Isolie- rungsver- fahren (b)	LC/MS Rt min.	LC/MS MH^+
43	28			2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-aminohydrobromid Journal of Heterocyclic Chemistry (1980), 17 (6), 1333-5	(1)	2,57	469
44	28			3-Methylanilin/ Aldrich	(1)	2,56	441
45	28			3-Fluoranilin/ Aldrich	(1)	2,68	445
46	28			3-Cyanoanilin/ Aldrich	(1)	452	2,62
50 HCl	28			3-Chloranilin/ Aldrich	(II)	461	2,83
51 HCl	28			1-Methyl-1H-indazol-6-aminohydrochlorid/ Synthetic Communications (1996), 26 (13), 2443-2447	(II)	481	2,49
52	29			3-Methylanilin/ Aldrich	(I)	482	2,44

53	29			4-Fluor-3-methoxyanilin/ Apollo-Chem	(I)	516	2,44
54	29			2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-aminohydrobromid Journal of Heterocyclic Chemistry (1980), 17 (6), 1333-5	(I)	510	2,44

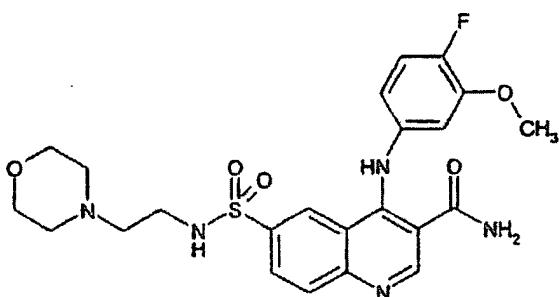
(a) Salzformen: HCl = Hydrochlorid

(b) Isolationsverfahren:

(1) Massengesteuertes HPLC-Verfahren A, gefolgt von Aminopropyl SPE, um das Produkt als die freie Base zu ergeben.

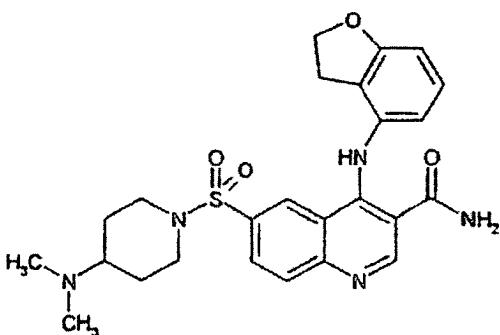
(II) Massengesteuertes HPCL-Verfahren A; Salzsäure wurde zu den Produktfraktionen zugegeben, um das Hydrochloridsalz zu erzeugen.

Beispiel 47: 4-{[4-Fluor-3-(methyloxy)phenyl]amino}-6-({[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino}sulfonyl)-3-chinolincarboxamidhydrochlorid



[0154] 4-Fluor-3-methoxyanilin (Apollo-Chem, 0,0085 g) wurde zu Zwischenprodukt 30 (0,021 g) in Ethanol (3 ml) zugegeben, Pyridinhydrochlorid (0,012 g) wurde zugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluss für 5 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, um ein braunes Gummi (0,033 g) zu ergeben, das durch massengesteuerte präparative HPLC (Verfahren A) gereinigt wurde; 2 N Salzsäure (1 ml) wurde zu den Produktfraktionen zugegeben und die Lösungsmittel verdampft, um die Titelverbindung (0,0067 g) zu ergeben. LC/MS Rt 1,91 min. m/z 504 [MH⁺]

Beispiel 48: 4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-({[4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]sulfonyl}-3-chinolin-carboxamidhydrochlorid



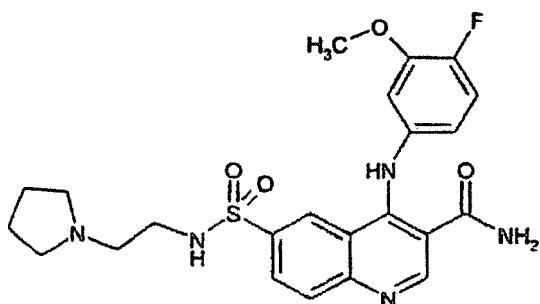
[0155] Zu Zwischenprodukt 31 (0,042 g) in Ethanol (3 ml) wurde 2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-amin (Journal of Heterocyclic Chemistry (1980), 17 (6), 1333-5, 0,016 g) und konzentrierte Salzsäure (0,1 ml) zugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluss für 3 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, um das Rohprodukt

(0,070 g) zu ergeben, das durch massengesteuerte HPLC (Verfahren A) gereinigt wurde; 2 N Salzsäure (0,5 ml) wurde zu den Produktfraktionen zugegeben und die Lösungsmittel verdampft, um die Titelverbindung (0,0041 g) zu ergeben.

LC/MS Rt 1,89 min. m/z 496 [MH⁺]

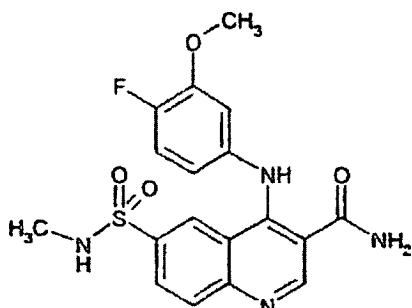
[0156] Ähnlich hergestellt aus Zwischenprodukt 32 und 4-Fluor-3-methoxyanilin (Apollo-Chem) (außer dass nicht Salzsäure zu den präparativen HPLC-Fraktionen zugegeben wurde) wurde:

Beispiel 49: 4-{{[4-Fluor-3-(methyloxy)phenyl]amino}-6-({[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]amino}sulfonyl)-3-chinolincarboxamidformat



LC/MS Rt 1,79 min. m/z 488 [MH⁺]

Beispiel 55: 4-{{[4-Fluor-3-(methyloxy)phenyl]amino}-6-[(methylamino)sulfonyl]-3-chinolincarboxamidhydrochlorid

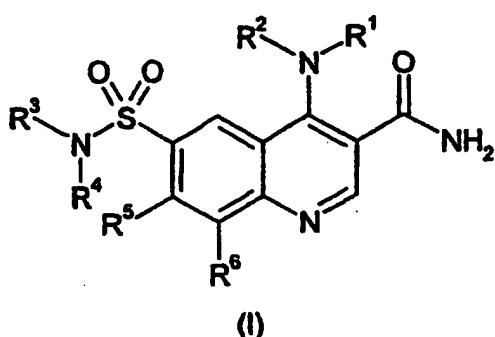


[0157] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 33 (0,011 g) in Acetonitril (2 ml) und N,N-Dimethylformamid (1,5 ml) wurde 4-Fluor-3-methoxyanilin (Apollo-Chem, 0,007 g) zugegeben und die Mischung wurde auf 80°C unter Rühren unter Stickstoff für 18 h erhitzt. Die Lösungsmittel wurden verdampft, um ein braunes Gummi zu ergeben, das durch massengesteuerte präparative HPLC (Verfahren A) gereinigt wurde; 2 N Salzsäure (0,5 ml) wurde zu den Produktfraktionen zugegeben und die Lösungsmittel verdampft, um die Titelverbindung als einen blass-gelben Feststoff (0,0058 g) zu ergeben.

LC/MS Rt 2,17 min. m/z 405 [MH⁺]

Patentansprüche

1. Verbindung gemäß Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon:



worin:

R¹ Aryl ist, optional substituiert durch einen oder mehr Substituenten, gewählt aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen, C₁₋₆-Alkyl-CO-, -(CH₂)_mOH, -CN, R⁷R⁸N-;

Aryl, fusioniert an einen C₄₋₇-Alkyl-Ring;

Aryl, fusioniert an einen Heterocyclyl-Ring;

Heteroaryl, wobei das Heteroaryl optional durch ein oder mehr Substituenten substituiert ist, gewählt aus:

C₁₋₆-Alkyl, N-Oxid, C₁₋₆-Alkoxy;

Heterocyclyl;

R² ist Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl;

R³ ist Wasserstoff;

C₁₋₆-Alkyl, optional substituiert durch ein oder mehr Substituenten, gewählt aus: Heterocyclyl (selbst optional substituiert durch C₁₋₆-Alkyl), R⁹R¹⁰NCO-, R¹¹CONR¹²-, C₁₋₆-Alkyl-SO₂NR¹³-, C₁₋₆-Alkoxy, R¹⁴R¹⁵N-;

C₃₋₇-Cycloalkyl;

Aryl oder Aryl(C₁₋₆-alkyl), wobei das Aryl optional durch ein oder mehr Substituenten substituiert ist, gewählt aus: C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen, R¹⁶R¹⁷NCO-;

Aryl, fusioniert an C₄₋₇-Cycloalkyl, wobei das Cycloalkyl optional durch =O substituiert ist;

Heteroaryl oder Heteroaryl(C₁₋₆-Alkyl), wobei das Heteroaryl optional substituiert ist durch ein oder mehr Substituenten, gewählt aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen;

Heterocyclyl, optional substituiert durch ein oder mehr C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-CO-, C₁₋₆-Alkyl-SO₂-, R¹⁸R¹⁹NCO-, C₁₋₆-Alkoxy-CO-;

R⁴ ist Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl;

R³ und R⁴ können zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen Heterocyclyl-Ring bilden, der optional durch ein oder mehr Substituenten substituiert ist, gewählt aus C₁₋₆-Alkyl (optional substituiert durch ein oder mehr OH- oder C₁₋₆-Alkoxy-Gruppen), C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-CO-, C₃₋₇-Cycloalkyl (optional substituiert durch OH), C₁₋₆-Alkyl-CO-, C₁₋₆-Alkyl-SO₂-, OH, -(CH₂)_mNR²⁰R²¹, -(CH₂)_mCONR²²R²³, -(CH₂)_mNR²⁴COR²⁵, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Aryl-CO-Heteroaryl, Heteroaryl-C₁₋₄-alkyl, Heteroaryl-CO;

m ist 0-6;

R⁵ ist Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl;

R⁶ ist Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Fluor, Chlor oder Brom;

R⁷⁻²⁵ bedeuten alle unabhängig Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl;

R¹⁴ und R¹⁵ können zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen Heterocyclyl-Ring bilden;

R¹⁶ und R¹⁷ können zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen Heterocyclyl-Ring bilden;

R¹⁸ und R¹⁹ können zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen Heterocyclyl-Ring bilden;

R²⁰ und R²¹ können zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen Heterocyclyl-Ring bilden;

R²² und R²³ können zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen Heterocyclyl-Ring bilden;

worin

– Aryl ein mono- oder bicyclisches carbocyclisches aromatisches Ringsystem ist, enthaltend bis zu 10 Kohlenstoffatome im Ringsystem;

– Heteroaryl ein monocyclischer 5- bis 7-gliedriger heterocyclischer aromatischer Ring ist, enthaltend ein oder mehr Heteroatome, gewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel oder ein fusioniertes bicyclisches heterocyclisches aromatisches Ringsystem, enthaltend mindestens ein Heteroatom, gewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel;

– Heterocyclyl ein monocyclischer 3- bis 7-gliedriger gesättigter oder nicht-aromatischer, ungesättigter Ring ist, enthaltend mindestens ein Heteroatom, gewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R¹ gewählt ist aus

Aryl, optional substituiert durch ein oder mehr Substituenten, gewählt aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-, Halogen, -CN;

Aryl, fusioniert an einen Heterocyclyl-Ring;

Heteroaryl, optional substituiert durch ein oder mehr Substituenten, gewählt aus: C₁₋₆-Alkyl.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R² Wasserstoff ist.

4. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R³ gewählt ist aus

C₁₋₆-Alkyl, optional substituiert durch einen oder mehr Substituenten, gewählt aus Heterocyclyl, C₁₋₆-Alkoxy; C₃₋₇-Cycloalkyl;

Heterocycl.

5. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R⁴ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist.

6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R³ und R⁴ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen Heterocycl-Ring bilden können, optional substituiert durch einen oder mehr Substituenten gewählt aus C₁₋₆-Alkyl (optional substituiert durch ein oder mehr C₁₋₆-Alkoxy-Gruppen), C₁₋₆-Alkyl-CO, C₁₋₆ Alkyl-SO₂; -(CH₂)_mCONR²²R²³, -(CH₂)_mNR²⁰R²¹, Heteroaryl.

7. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin R⁵ Wasserstoff ist.

8. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin R⁶ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist.

9. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin

R¹ gewählt ist aus

Phenyl, optional substituiert durch ein oder mehr Substituenten, gewählt aus Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Cyano;

Dihydrobenzofuranyl;

Indazolyl oder Benzimidazolyl optional substituiert durch Methyl;

R² ist Wasserstoff;

R³ ist gewählt aus

C₁₋₃-Alkyl, optional substituiert durch eine C₁₋₂-Alkoxy-Gruppe oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring, enthaltend 1 oder 2 Heteroatome, gewählt aus Stickstoff oder Sauerstoff;

C₃₋₅-Cycloalkyl;

einem 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring, enthaltend ein Heteroatom, das Sauerstoff ist;

R⁴ ist Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl;

R⁵ ist Wasserstoff;

R⁶ ist Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl.

10. Verbindung gemäß Anspruch 1 worin

R¹ gewählt ist aus

Phenyl, optional substituiert durch einen oder mehr Substituenten, gewählt aus Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Cyano;

Dihydrobenzofuranyl;

Indazolyl oder Benzimidazolyl optional substituiert durch Methyl;

R² ist Wasserstoff;

R³ und R⁴ können zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycl-Ring bilden, optional substituiert durch ein oder mehr Substituenten, gewählt aus C₁₋₃-Alkyl (optional substituiert durch ein oder mehr C₁₋₂-Alkoxy-Gruppen), C₁₋₃-Alkyl-CO, C₁₋₃-Alkyl-SO₂; -CON(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, Pyrazinyl, Pyridinyl;

R⁵ ist Wasserstoff;

R⁶ ist Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl.

11. Verbindung gemäß Formel (I), gewählt aus der Gruppe bestehend aus

6-[(Dimethylamino)sulfonyl]-4-{[3-(methyloxy)phenyl]amino}-3-chinolincarboxamid;

4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid;

6-[(4-Acetyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-4-{[4-fluor-3-(methyloxy)Phenyl]amino}-3-chinolincarboxamid;

4-{[4-Fluor-3-(methyloxy)Phenyl]amino}-6-{[4-(methylsulfonyl)-1-piperazinyl]sulfonyl}-3-chinolincarboxamid;

6-[(4-Acetyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-3-chinolincarboxamid;

4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-{[4-(methylsulfonyl)-1-piperazinyl]sulfonyl}-3-chinolincarboxamid;

4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-[(dimethylamino)sulfonyl]-3-chinolincarboxamid;

6-{[4-(Dimethylamino)carbonyl]-1-piperazinyl}-sulfonyl)-4-{[4-fluor-3-(methyloxy)phenyl]amino}-3-chinolincarboxamid;

4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-{[4-(2-pyrazinyl)-1-piperazinyl]sulfonyl}-3-chinolincarboxamid;

4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-{[4-[(dimethylamino)carbonyl]-1-piperazinyl]sulfonyl}-3-chinolincarboxamid;

4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)sulfonyl]-3-chinolincarboxamid;

4-{[4-Fluor-3-(methyloxy)phenyl]amino}-8-methyl-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid;

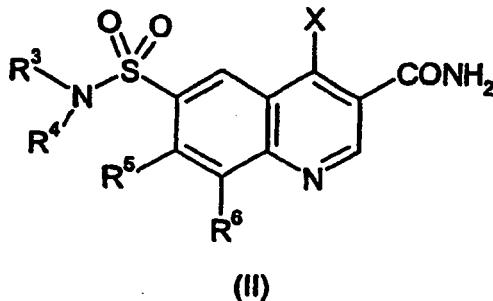
4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid;

8-Methyl-4-[(3-methylphenyl)amino]-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid,

4-[(3-Fluorphenyl)amino]-8-methyl-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid;
 4-[(3-Cyanophenyl)amino]-8-methyl-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid;
 4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-[(4-(dimethylamino)-1-piperidinyl)sulfonyl]-3-chinolincarboxamid;
 4-[(3-Chlorophenyl)amino]-8-methyl-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid;
 8-Methyl-4-[(1-methyl-1H-indazol-6-yl)amino]-6-(4-morpholinylsulfonyl)-3-chinolincarboxamid;
 6-[(4-Acetyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-8-methyl-4-[(3-methylphenyl)amino]-3-chinolincarboxamid;
 6-[(4-Acetyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-4-1[4-fluor-3-(methyloxy)phenyl]amino]-8-methyl-3-chinolincarboxamid;
 6-[(4-Acetyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-3-chinolincarboxamid
 und pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) und pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon, wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 11, welches umfaßt:

(A) Umsetzen einer Verbindung der Formel (II):



worin R^3 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind und X ein Halogenatom repräsentiert, mit einem Amin der Formel R^1R^2NH , worin R^1 und R^2 wie oben definiert sind; oder

(B) Interkonversion einer Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I); oder

(C) Entfernung der Schutzgruppen eines geschützten Derivats einer Verbindung der Formel (I).

13. Verbindung oder pharmazeutische annehmbares Salz davon gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Verwendung in der Therapie.

14. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung oder Prophylaxe entzündlicher und/oder allergischer Erkrankungen.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 umfaßt oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, optional mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Exzipient.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 15, die für eine Inhalationsverabreichung geeignet ist.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 15, die für eine orale Verabreichung geeignet ist.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 15, die für eine topische Verabreichung geeignet ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen