



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2008 022 221 A1** 2009.11.12

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2008 022 221.6**

(22) Anmeldetag: **06.05.2008**

(43) Offenlegungstag: **12.11.2009**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 215/227** (2006.01)

C07D 221/06 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

(71) Anmelder:

**Universität des Saarlandes, 66123 Saarbrücken,
DE**

(72) Erfinder:

**Hartmann, Rolf W., Prof., 66123 Saarbrücken, DE;
Heim, Ralf, Dr., 66119 Saarbrücken, DE; Lucas,
Simon, 66424 Homburg, DE**

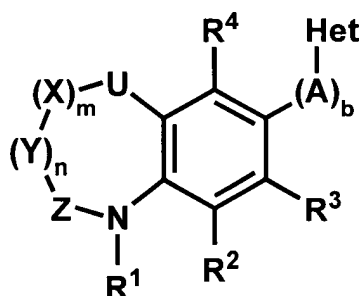
(74) Vertreter:

Samson & Partner, Patentanwälte, 80538 München

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Inhibitoren der humanen Aldosteronsynthase CYP11B2**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung stellt Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bereit,



die Inhibitoren der humanen Aldosteronsynthase sind, sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese Verbindungen enthalten, und die Verwendung dieser Verbindungen und anderer Heteroaryl-substituierter Chinolinon-Derivate zur Behandlung von Hyperaldosteronismus und/oder von Störungen oder Krankheiten, die durch 11 β -Hydroxylase (CYP11B1) vermittelt werden.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft Heteroaryl-substituierte Derivate von Chinolinonen und verwandten Verbindungen, welche die humane Aldosteronsynthase CYP11B2 hemmen, pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese Derivate enthalten, und die Verwendung dieser Derivate und anderer Heteroaryl-substituierter Chinolinon-Derivate zur Behandlung von Hyperaldosteronismus und/oder von Störungen oder Krankheiten, die durch 11 β -Hydroxylase (CYP11B1) vermittelt werden.

[0002] Die Nebennierendrüsen des Menschen sind in zwei Bereiche untergliedert, das Nebennierenmark und die Nebennierenrinde. Letztere sezerniert eine Reihe von Hormonen, die als Corticoide bekannt sind und zwei Kategorien angehören. Glucocorticoide (vor allem Hydrocortison bzw. Cortisol) wirken primär auf den Kohlehydrat- und Glucosemetabolismus, sekundär können sie die Wundheilung durch Eingreifen in das Entzündungsgeschehen und die Bildung von fibrosem Gewebe verzögern. Die zweite Kategorie, die Mineralcorticoide, sind primär an der Retention von Natrium und der Exkretion von Kalium beteiligt. Das wichtigste und wirksamste Mineralcorticoid ist Aldosteron.

[0003] Die Aldosteron-Sekretion wird von einer Vielzahl von Signalen reguliert: den Plasma-Konzentrationen von Natrium und Kalium und dem über mehrere Stufen verlaufenden Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Bei diesem System wird als Antwort auf niedrigen Blutdruck von den Nieren Renin sezerniert, das aus einem Vorläuferpeptid Angiotensin I freisetzt. Angiotensin I wird wiederum zu Angiotensin II gespalten, das 8 Aminosäuren umfasst und ein potenter Vasokonstriktor ist. Außerdem wirkt es als Hormon zur Stimulierung der Freisetzung von Aldosteron (Weber, K. T. & Brilla, C. G., *Circulation* 83: 1849–1865 (1991)).

[0004] Das Schlüsselenzym der Mineralcorticoid-Biosynthese, CYP11B2 (Aldosteronsynthase), ein mitochondriales Cytochrom-P450-Enzym, katalysiert die Bildung des potentesten Mineralcorticoids Aldosteron aus seinem steroidal Substrat 11-Deoxycorticosteron (Kawamoto, T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 1458–1462 (1992)). Hyperaldosteronismus (überhöhte Plasma-Aldosteron-Konzentrationen) kann an der Verursachung und Progression von Krankheitsbildern wie dekompensierter Herzinsuffizienz, Myokardfibrose, ventrikulärer Arrhythmie, Stimulierung kardialer Fibroblasten, kardialer Hypertrophie, renaler Minderperfusion und Hypertonie beteiligt sein (Brilla, C. G., *Herz* 25: 299–306 (2000)). Insbesondere bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bzw. renaler Minderperfusion oder Nierenarterienstenosen kommt es im Gegensatz zur physiologischen Wirkung des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS) zu dessen pathophysiologischer Aktivierung (Young, M., Funder, J. W., *Trends Endocrinol. Metab.* 11: 224–226 (2000)). Angiotensin-II-vermittelte Vasokonstriktion und die aufgrund der erhöhten Aldosteronspiegel auftretende Wasser- und Natriumrestriktion führen zu einer zusätzlichen Mehrbelastung des primär schon insuffizienten Myokards. Im Sinne eines "Circulus vitiosus" resultieren eine weitere Verminderung der renalen Perfusion und eine erhöhte Renin-Sekretion. Zusätzlich induzieren sowohl die erhöhten Plasma-Aldosteron- und Angiotensin-II-Spiegel als auch kardial lokal sezerniertes Aldosteron fibrotische Strukturveränderungen des Myokards, in deren Folge die Ausbildung einer Myokard-Fibrose zu einer weiteren Reduktion der Herzleistung führt (Brilla, C. G., *Cardiovasc. Res.* 47: 1–3 (2000); Lijnen, P. & Petrov, V. J. *Mol. Cell. Cardiol.* 32: 865–879 (2000)).

[0005] Fibrotische Strukturveränderungen sind gekennzeichnet durch die Entstehung von Gewebe, das durch eine abnormal hohe Menge von fibrotischem Material (v. a. Kollagensträngen) charakterisiert ist. Derartige Fibrosen sind in einigen Situationen, wie z. B. der Wundheilung, nützlich, können jedoch schädlich sein, u. a. wenn sie die Funktion innerer Organe beeinträchtigen. Bei myokardialer Fibrose ist der Herzmuskel von fibrotischen Strängen durchzogen, die den Muskel steif und unflexibel machen und dadurch seine Funktion beeinträchtigen.

[0006] Da selbst bei Patienten mit einer leichten Herzinsuffizienz die Mortalität 10–20% beträgt, ist es dringend erforderlich, hier mit einer geeigneten medikamentösen Therapie einzugreifen. Trotz Langzeittherapie mit Digitalis-Glycosiden, Diuretika, ACE-Hemmern oder AT-II-Antagonisten bleiben die Plasma-Aldosteronspiegel bei den Patienten erhöht, und die Medikation hat keinen Effekt hinsichtlich der fibrotischen Strukturveränderungen.

[0007] Mineralcorticoid-Antagonisten, insbesondere Aldosteron-blockierende Wirkstoffe, sind bereits Gegenstand zahlreicher Patente. So blockiert der steroidale Mineralcorticoid-Antagonist Spironolacton (17-Hydroxy-7-alpha-mercapto-3-oxo-17- α -pregn-4-en-21-carbonsäure- γ -lactonacetat; Aldactone®) Aldosteron-Rezeptoren kompetitiv zu Aldosteron und verhindert so die Rezeptor-vermittelte Aldosteronwirkung. US 2002/0013303, US 6,150,347 und US 6,608,047 beschreiben die Dosierung von Spironolacton zur Therapie oder Vorbeugung von kardiovaskulären Erkrankungen und myokardialer Fibrose bei gleichzeitiger Erhaltung

des normalen Elektrolyt- und Wasserhaushalts des Patienten.

[0008] Die "Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)" (Pitt, B. et al., New Engl. J. Med. 341: 709–717 (1999)) zeigte eindrucksvoll, dass mit der Gabe des Aldosteronrezeptor-Antagonisten Spironolacton (Aldactone®) zusätzlich zur Basistherapie mit ACE-Hemmern und Schleifendiuretika die Überlebensrate schwer herzinsuffizienter Patienten signifikant verbessert werden konnte, da die Wirkung von Aldosteron in ausreichendem Maße inhibiert wurde (Kulbertus, H., Rev. Med. Liege 54: 770–772 (1999)). Allerdings war die Anwendung von Spironolacton mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Gynäkomastie, Dysmenorrhoe und Brustschmerzen verbunden, welche sich mit der steroidal Struktur der Substanz und den sich daraus ergebenden Wechselwirkungen mit weiteren Steroidrezeptoren begründen (Piff, B. et al., New Eng. J. Med. 341: 709–717 (1999); MacFadyen, R. J. et al., Cardiovasc. Res. 35: 30–34 (1997); Soberman, J. E. & Weber, K. T., Curr. Hypertens. Rep. 2: 451–456 (2000)).

[0009] Mespirenol (15,16-Methylen-17-spirolacton) und seine Derivate galten als vielversprechende Alternativen zu Spironolacton, da sie nur einen niedrigen Prozentsatz der antiandrogenen Wirkung des Spironolactons aufweisen (Losert, W. et al., Drug Res. 36: 1583–1600 (1986); Nickisch, K. et al., J Med Chem 30(8): 1403–1409 (1987); Nickisch, K. et al., J. Med. Chem. 34: 2464–2468 (1991); Agarwal, M. K., Lazar, G., Renal Physiol. Biochem. 14: 217–223 (1991)). Mespirenol blockiert die Aldosteron-Biosynthese als Teil einer vollständigen Mineralcorticoid-Biosynthese-Hemmung (Weindel, K. et al., Arzneimittelforschung 41(9): 946–949 (1991)). Mespirenol hemmt wie Spironolacton die Aldosteronbiosynthese allerdings nur in sehr hohen Konzentrationen.

[0010] WO 01/34132 beschreibt Methoden zur Behandlung, Vorbeugung oder Blockierung von pathogenen Veränderungen infolge von Gefäßverletzungen (Restenosen) in Säugetieren durch Gabe eines Aldosteron-Antagonisten, nämlich Eplerenon (ein Aldosteron-Rezeptor-Antagonist) oder verwandter Strukturen, die teilweise epoxysteroidal sind und sich sämtlich aus 20-Spiroxanen herleiten lassen.

[0011] WO 96/40255, US 2002/0123485, US 2003/0220312 und US 2003/0220310 beschreiben therapeutische Methoden zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, Myokardfibrose oder kardialer Hypertrophie durch Nutzung einer Kombinationstherapie aus einem Angiotensin-II-Antagonisten und einem epoxy-steroidalen Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten wie Eplerenon oder Epoxy-mexrenon.

[0012] Die kürzlich veröffentlichte Studie EPHESUS ("Eplerenone's Heart Failure Efficacy and Survival Study", 2003) konnte die Ergebnisse von RALES untermauern. Ergänzend zur Basistherapie appliziert, reduziert der erste selektive steroidale Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonist Epleron (Inspra®) deutlich Morbidität und Mortalität bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt sowie das Auftreten von Komplikationen, z. B. Abfall der linksventrikulären Auswurfraction und Herzversagen (Pitt., B. et al., N. Eng. J. Med. 348: 1390–1382 (2003)).

[0013] Durch RALES und EPHESUS wurde eindeutig belegt, dass Aldosteronantagonisten eine nicht zu unterschätzende Therapie-Option darstellen. Jedoch ergibt sich aus deren Nebenwirkungsprofil die Forderung nach Substanzen, welche sich in ihrer Struktur und ihrem Wirkungsmechanismus von Spironolacton unterscheiden. Eine viel versprechende Alternative stellen hier nichtsteroidale Inhibitoren der Mineralcorticoid-Biosynthese dar; denn es ist besser, die pathologisch erhöhte Aldosteronkonzentration zu reduzieren, als nur die Mineralcorticoidrezeptoren zu blockieren. CYP11B2 als Schlüsselenzym könnte in diesem Zusammenhang ein Angriffspunkt für spezifische Hemmstoffe sein. Eine überhöhte generalisierte Aldosteronfreisetzung und insbesondere die kardiale Aldosteronproduktion könnten durch eine gezielte Inhibition der Biosynthese vermindert werden, was wiederum krankhafte strukturelle Veränderungen des Myokards reduzieren könnte.

[0014] Selektive Aldosteronsynthese-Inhibitoren könnten auch eine viel versprechende Stoffklasse darstellen, die nach einem Myokard-Infarkt die Abheilung des beeinträchtigten Myokard-Gewebes mit verringerter Narbenbildung fördern und damit das Auftreten schwerer Komplikationen reduzieren könnte.

[0015] Die humane Steroid-11 β -Hydroxylase CYP11B1, das Schlüsselenzym zur Biosynthese von Glucocorticoiden beim Menschen, zeigt eine Homologie von mehr als 93% zu humaner CYP11B2 (Kawamoto, T. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 1458–1462 (1992); Taymans, S. E. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 83: 1033–1036 (1998)). Trotz der hohen strukturellen und funktionellen Ähnlichkeit dieser beiden Enzyme wäre es wünschenswert, dass starke Hemmstoffe der Aldosteronsynthese die Steroid-11 β -Hydroxylase nicht beeinflussen. Außerdem sollten vorzugsweise nichtsteroidale Inhibitoren der Aldosteronsynthese als Therapeutika eingesetzt werden, da weniger Nebenwirkungen auf das endokrine System zu erwarten sind als bei Steroid-Inhibitoren.

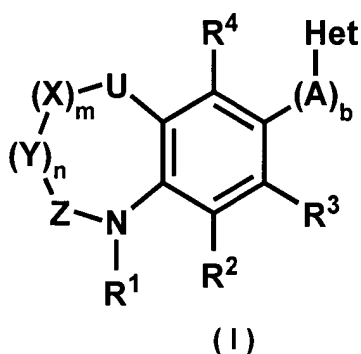
[0016] Die Entwicklung selektiver CYP11B2-Inhibitoren, die CYP11B1 nicht beeinflussen, ist durch die hohe Homologie von CYP11B1 und CYP11B2 erschwert.

[0017] Die Inhibitoren sollten auch andere P450 (CYP)-Enzyme möglichst wenig beeinträchtigen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0018] Es wurde gefunden, dass bestimmte Heteroaryl-substituierte Derivate von Chinolinonen und verwandten Verbindungen zur selektiven Hemmung der Aldosteronsynthese CYP11B2 geeignet sind.

[0019] Die Erfindung betrifft demgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel (I)



in der

Z für C=O, C=S oder SO₂ steht;

U unabhängig für CR⁵R⁶, NR⁷, O, S, SO oder SO₂ steht;

X unabhängig für CR⁵R⁶, NR⁷, O oder S steht;

Y unabhängig für CR⁵R⁶, NR⁷, O oder S steht;

A für CR⁸R⁹, C=O, C=S, NR¹⁰, O, S oder SO₂ steht;

b = 0 oder 1;

n = 0 oder 1;

m = 0 oder 1;

mit der Maßgabe, dass höchstens eines von U, X und Y für NR⁷, O oder S steht; und X und Y nicht für O oder S stehen und X oder Y nur in Nachbarstellung zu U für NR⁷ steht, wenn U für SO oder SO₂ steht,

wobei, wenn mindestens eines von n oder m nicht gleich null ist, die Bindung zwischen U und X bzw. U und Y oder X und Y eine C=C- oder C=N-Doppelbindung sein kann;

Het ein Ringsystem mit 1 oder 2 Ringen ist, wobei mindestens einer der Ringe aromatisch ist und 5 oder 6 Ringatome aufweist, von denen mindestens eines Stickstoff ist, und der andere Ring gesättigt oder ungesättigt sein kann und 5 bis 7 Ringatome aufweist; wobei das Ringsystem weitere 1 bis 5 Heteroatome aufweisen kann, die aus N, S und O ausgewählt sind, mit der Maßgabe, dass höchstens zwei Heteroatome aus S und O ausgewählt sind; und das Ringsystem mit einem bis vier Substituenten R¹¹ substituiert sein kann,

mit den folgenden Maßgaben:

wenn R¹ und R² nicht zusammen Teil eines Ringsystems sind,

1) weist 3-Pyridyl an der Position 6 keinen von H verschiedenen Substituenten auf, wenn Het für 3-Pyridyl steht; und

2) ist Het nicht substituiertes oder unsubstituiertes Pyridyl oder Pyrimidyl, wenn Z für C=O steht, n = 0, m = 1, X = CR⁵R⁶, U = CR⁵R⁶ und R² ungleich NO₂ ist;

R¹ ausgewählt ist aus H; C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio und C₁₋₄-Alkylsulfonyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a unabhängig aus gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniertem C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio und C₁₋₄-Alkylsulfonyl sowie Hydroxy, Nitro und Cyano ausgewählt ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl-C₁₋₄-alkyl und Heterocycl-C₁₋₄-alkyl, die jeweils an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b ausgewählt ist aus C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, deren Alkylteil partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein kann, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, -NR^c₂, -CONR^c₂ und -SO₂NR^c₂, worin R^c unabhängig aus H und C₁₋₄-Alkyl ausgewählt ist;

R² ausgewählt ist aus H; C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a sub-

stituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl- C_{1-4} -alkyl, Aryl- C_{0-4} -alkylsulfonyl, Heterocycl- C_{1-4} -alkyl, die jeweils an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist; Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, $-NR^c_2$, $-CONR^c_2$ und $-SO_2NR^c_2$, worin R^c wie vorstehend definiert ist;

oder R^1 und R^2 zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen ungesättigten stickstoffhaltigen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der 1 oder 2 ungesättigte Bindungen aufweist und zusätzlich zu dem Stickstoffatom, an das R^1 gebunden ist, noch ein Heteroatom oder eine Heteroatomgruppe enthalten kann, das bzw. die aus O, S und NR^7 ausgewählt ist, und mit einem bis vier Substituenten R^{12} substituiert sein kann;

R^3 und R^4 unabhängig wie R^2 definiert sind;

R^5 und R^6 unabhängig ausgewählt sind aus H; C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, C_{1-4} -Alkylthio, deren Alkylteil partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein kann; Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, $-NR^c_2$ und NR^cCOR^d , worin R^c wie vorstehend definiert ist und R^d aus C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{1-4} -Alkoxy, deren Alkylteil partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein kann, ausgewählt ist, wobei R^5 oder R^6 an ein C-Atom gebunden sein kann, das Teil einer Doppelbindung ist,

R^7 ausgewählt ist aus H; C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; und Aryl- C_{1-4} -alkyl, das an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein kann, wobei R^b wie vorstehend definiert ist;

R^8 und R^9 unabhängig ausgewählt sind aus H; C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Halogen, Hydroxy; Aryl, Aryl- C_{1-4} -alkyl, Heterocycl- C_{1-4} -alkyl, die an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist;

oder R^8 und R^9 zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropanring bilden;

R^{10} ausgewählt ist aus H; C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl, Aryl- C_{1-4} -alkyl, Heterocycl- C_{1-4} -alkyl und Heterocycl- C_{1-4} -alkyl, die jeweils am Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist;

R^{11} unabhängig ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl, Heterocycl- C_{1-4} -alkyl, Aryl- C_{1-4} -alkyl und Heterocycl- C_{1-4} -alkyl, die jeweils an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, $-NR^c_2$, $-CONR^c_2$ und $-SO_2NR^c_2$, worin R^c wie vorstehend definiert ist; und

R^{12} unabhängig ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl, Heterocycl- C_{1-4} -alkyl, Aryl- C_{1-4} -alkyl und Heterocycl- C_{1-4} -alkyl, die jeweils an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist,

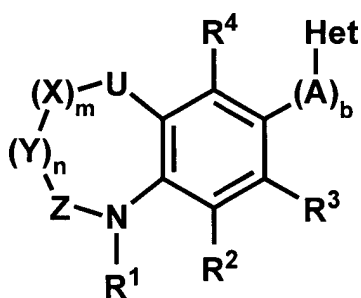
und weiter aus Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano und NR^c_2 ausgewählt ist, wenn R^{12} an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, wobei R^c wie vorstehend definiert ist;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

[0020] Die Erfindung betrifft ferner diese Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze als Arzneistoff und pharmazeutische Zusammensetzung, welche die Verbindungen oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff enthalten.

[0021] Weiter ist die Erfindung auf die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) oder einer sie enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Hyperaldosteronismus gerichtet.

[0022] Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



(II)

in der

Z für C=O, C=S oder SO₂ steht;

U unabhängig für CR⁵R⁶, NR⁷, O, S, SO oder SO₂ steht;

X unabhängig für CR⁵R⁶, NR⁷, O oder S steht;

Y unabhängig für CR⁵R⁶, NR⁷, O oder S steht;

A für CR⁸R⁹, C=O, C=S, NR¹⁰, O, S oder SO₂ steht;

b = 0 oder 1;

n = 0 oder 1;

m = 0 oder 1;

mit der Maßgabe, dass höchstens eines von U, X und Y für NR⁷, O oder S steht; und X und Y nicht für O oder S stehen und X oder Y nur in Nachbarstellung zu U für NR⁷ steht, wenn U für SO oder SO₂ steht,

wobei, wenn mindestens eines von n oder m nicht gleich null ist, die Bindung zwischen U und X bzw. U und Y oder X und Y eine C=C- oder C=N-Doppelbindung sein kann;

Het ein Ringsystem mit 1 oder 2 Ringen ist, wobei mindestens einer der Ringe aromatisch ist und 5 oder 6 Ringatome aufweist, von denen mindestens eines Stickstoff ist, und der andere Ring gesättigt oder ungesättigt sein kann und 5 bis 7 Ringatome aufweist; wobei das Ringsystem weitere 1 bis 5 Heteroatome aufweisen kann, die aus N, S und O ausgewählt sind, mit der Maßgabe, dass höchstens zwei Heteroatome aus S und O ausgewählt sind; und das Ringsystem mit einem bis vier Substituenten R¹¹ substituiert sein kann,

R¹ ausgewählt ist aus H; C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a unabhängig aus gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniertem C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio und C₁₋₄-Alkylcarbonyl sowie Hydroxy, Nitro und Cyano ausgewählt ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl-C₁₋₄-alkyl und Heterocycl-C₁₋₄-alkyl, die jeweils an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b ausgewählt ist aus C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, deren Alkylteil partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein kann, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, -NR^c₂, -CONR^c₂ und -SO₂NR^c₂, worin R^c unabhängig aus H und C₁₋₄-Alkyl ausgewählt ist;

R² ausgewählt ist aus H; C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl-C₁₋₄-alkyl, Aryl-C₀₋₄-alkylsulfonyl, Heterocycl-C₁₋₄-alkyl, die jeweils an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist; Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, -NR^c₂, -CONR^c₂ und -SO₂NR^c₂, worin R^c wie vorstehend definiert ist;

oder R¹ und R² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen ungesättigten stickstoffhaltigen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der 1 oder 2 ungesättigte Bindungen aufweist und zusätzlich zu dem Stickstoffatom, an das R¹ gebunden ist, noch ein Heteroatom oder eine Heteroatomgruppe enthalten kann, das bzw. die aus O, S und NR⁷ ausgewählt ist, und mit einem bis vier Substituenten R¹² substituiert sein kann;

R³ und R⁴ unabhängig wie R² definiert sind;

R⁵ und R⁶ unabhängig ausgewählt sind aus H; C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, deren Alkylteil partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein kann; Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, -NR^c₂ und NR^cCOR^d, worin R^c wie vorstehend definiert ist und R^d aus C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₁₋₄-Alkoxy, deren Alkylteil partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein kann, ausgewählt ist, wobei R⁵ oder R⁶ an ein C-Atom gebunden sein kann, das Teil einer Doppelbindung ist,

R⁷ ausgewählt ist aus H; C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen

- Halogenatomen halogeniert sein können; und Aryl- C_{1-4} -alkyl, das an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein kann, wobei R^b wie vorstehend definiert ist;
- R^8 und R^9 unabhängig ausgewählt sind aus H; C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Halogen, Hydroxy; Aryl, Aryl- C_{1-4} -alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl- C_{1-4} -alkyl, die an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist;
- oder R^8 und R^9 zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropanring bilden;
- R^{10} ausgewählt ist aus H; C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl, Aryl- C_{1-4} -alkyl, Heterocyclyl und Heterocyclyl- C_{1-4} -alkyl, die jeweils am Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist;
- R^{11} unabhängig ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkynyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl, Heterocyclyl, Aryl- C_{0-4} -alkylsulfonyl, Aryl- C_{1-4} -alkyl und Heterocyclyl- C_{1-4} -alkyl, die jeweils an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, $-NR^c_2$, $-CONR^c_2$ und $-SO_2NR^c_2$, worin R^c wie vorstehend definiert ist; und
- R^{12} unabhängig ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkynyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_5 - C_7 -Cycloalkenyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl, Heterocyclyl, Aryl- C_{1-4} -alkyl und Heterocyclyl- C_{1-4} -alkyl, die jeweils an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist,
- und weiter aus gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniertem C_{1-4} -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano und NR^c_2 ausgewählt ist, wenn R^{12} an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, wobei R^c wie vorstehend definiert ist;
- oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben zur Behandlung von Hyperaldosteronismus.
- [0023]** Es folgen Definitionen der in den Formeln und Formelschemata verwendeten chemischen Ausdrücke. Allgemein gilt, dass die verwendeten Ausdrücke die Bedeutung aufweisen, die ihnen der Fachmann gewöhnlich beimisst.
- [0024]** " C_{1-4} -Alkyl" steht für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl oder tert-Butyl.
- [0025]** " C_{2-4} -Alkenyl" steht für einen Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Vinyl, Prop-1-en-1-yl, Allyl, Isopropenyl, But-1-, 2- oder 3-en-1-yl oder 1-Methyl-1-propenyl, 1-Methyl-2-propenyl oder 2-Methyl-2-propen-1-yl.
- [0026]** C_{2-4} -Alkynyl steht für Ethinyl, Prop-1- und 2-in-1-yl, But-1-, 2- und 3-in-1-yl und 1-Methyl-2-propin-1-yl.
- [0027]** C_{3-7} -Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.
- [0028]** C_{5-7} -Cycloalkenyl steht für die verschiedenen Isomeren von Cyclopentenyl, Cyclohexenyl und Cycloheptenyl.
- [0029]** C_{1-4} -Alkoxy steht für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl oder tert-Butyl, das über ein Sauerstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist. Beispiele sind Methoxy (Methyloxy), Ethoxy (Ethoxyloxy), n-Propoxy (n-Propyloxy) und n-Butoxy (n-Butyloxy).
- [0030]** C_{1-4} -Alkylthio steht für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl oder tert-Butyl, das über ein Schwefelatom an den Rest des Moleküls gebunden ist. Beispiele sind Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio und n-Butylthio.
- [0031]** C_{1-4} -Alkylcarbonyl steht für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl oder tert-Butyl, das über eine Carbonylgruppe an den Rest des Moleküls gebunden ist. Beispiele sind Acetyl, Propionyl, 2-Methylpropanoyl, Butanoyl und Pentanoyl.

[0032] C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl steht für einen wie oben definierten C₁₋₄-Alkoxyrest (oder Alkyloxyrest), der über eine Carbonylgruppe an den Rest des Moleküls gebunden ist. Beispiel sind Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propyloxy-carbonyl.

[0033] C₁₋₄-Alkylsulfonyl steht für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl oder tert-Butyl, das über eine Sulfonylgruppe (-SO₂-) an den Rest des Moleküls gebunden ist.

[0034] Aryl steht, wie hier verwendet, für carbocyclische Reste mit 6 bis 13 Kohlenstoffatomen, die einen oder zwei Ringe aufweisen, wobei mindestens ein Ring ein aromatischer Sechsring ist, der mit dem Rest des Moleküls verknüpft ist. Beispiel sind Phenyl, 1- und 2-Naphthyl, Biphenyl, Indanyl, Indenyl, 5,6,7,8-Tetrahydro-naphth-1- oder 2-yl. Phenyl ist bevorzugt.

[0035] Aryl-C₁₋₄-alkyl steht für Aryl, wie vorstehend definiert, das an eine C₁₋₄-Alkygruppe, wie vorstehend definiert, geknüpft ist, die wiederum an den Rest des Moleküls gebunden ist. Beispiele sind Benzyl, Phenethyl und Phenylpropyl.

[0036] Aryl-C₀₋₄-alkylsulfonyl steht für Aryl, wie vorstehend definiert, das entweder direkt an eine Sulfonylgruppe (-SO₂-) gebunden ist (C ist 0, d. h. es ist kein Alkyl vorhanden), oder an C₁₋₄-Alkyl geknüpft ist, das wiederum über eine Sulfonylgruppe an den Rest des Moleküls gebunden ist.

[0037] Heterocyclyl steht, wie hier verwendet, für gesättigte, partiell ungesättigte, so weit wie möglich ungesättigte und voll aromatische Heterocyclus-Ringsysteme mit einem oder zwei Ringen mit jeweils 5 bis 7 Ringgliedern, die über ein C-Atom oder ein N-Atom direkt mit dem Rest des übrigen Moleküls verbunden sind. Die Heterocyclen können N, O und S als Heteroatome enthalten. Die Zahl der Heteroatome ist variabel, gewöhnlich sind aber nicht mehr als ein bis zwei O-Atome oder S-Atome innerhalb des Ringsystems enthalten, während die Zahl der N-Atome bis 8 gehen kann.

[0038] Beispiel für gesättigtes Heterocyclyl, wie vorstehend definiert, sind Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolidinyl, Piperidyl, Piperazinyl, Morpholino, Tetrahydrofuryl, Tetrahydrothienyl, Homopiperidinyl, Isoxazolidinyl, Oxazolidinyl, 1,3-Diazepanyl und 1,3-Thiazolidinyl.

[0039] Beispiele für partiell ungesättigtes Heterocyclyl, wie vorstehend definiert, sind 2,3-Dihydropyridyl, 1,2-Dihydrofuryl, 1,2-Dihydrothienyl, 2,3-Dihydrothiazolyl, 2,3-Dihydropyrrol, 2,3-Dihydropyridin, 2,3-Dihydropyrimidin, 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin, 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolin, Indolinyl, Chromanyl, 2,3-Dihydroindolyl, 5,6,7,8-Tetrahydrochinoxalyl, 4H-2,3-Dihydropyrido[3,2-b][1,4]oxazinyl, 5,6-Dihydroimidazo[1,5-a]pyridyl.

[0040] Beispiele für so weit wie möglich ungesättigtes Heterocyclyl, wie vorstehend definiert, sind 2H-Pyran, 4H-Thiopyran, 2H-Chromen, 4H-1,3-Benzothiazin, 4H-Pyrido[3,2-b][1,4]oxazin, 2H-Chinoliziny.

[0041] Beispiele für voll aromatisches Heterocyclyl sind Furyl, Thienyl, 1,3-Thiazolyl, 1H-Benzimidazolyl, 1- und 2-Benzofuranly, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, 2,3-Bipyridyl, Chinazoliny, Chinolyl, Chinoxaliny, Cinnoliny, Dithiazolyl, Imidazolidinyl, Imidazoliny, Imidazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isochinolyl, Isoindolyl, Isothiazolidinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Naphthyridinyl, Oxadiazolyl, Oxazolyl, Phthalazinyl, Pteridinyl, Purinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyrazolinyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrimido[4,5-c]pyridazin, Pyrimidyl, Pyrrolinyl, Pyrrolyl, Tetrazinyl, Tetrazolyl, Thiadiazolyl, Thiazinyl, Thiazolyl, Triazinyl und Triazolyl.

[0042] Die Heterocyclylgruppen mit einem Ring, wie beispielweise Pyridyl, Piperidyl oder Morpholino, sind besonders bevorzugt.

[0043] Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ist ein Heterocyclyl, wie vorstehend definiert, das über ein C-Atom oder ein N-Atom an C₁₋₄-Alkyl, wie vorstehend definiert, gebunden ist, welches wiederum an den Rest des Moleküls gebunden ist.

[0044] Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0045] Bei partiell oder vollständig halogeniertem Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Alkythio, Alkylcarbonyl, Alkylsulfonyl und Alkoxy-carbonyl kann es sich beispielsweise um CF₃, CF₃CF₂O, CF₃CO₃, ClCH₂, Cl₃CCH₂O handeln.

[0046] "Het" in den Formeln (I) und (II) ist ein Ringsystem mit 1 oder 2 Ringen, wobei mindestens einer der Ringe aromatisch ist und 5 oder 6 Ringatome aufweist, von denen mindestens eines Stickstoff ist, und der an-

dere Ring gesättigt oder ungesättigt sein kann und 5 bis 7 Ringatome aufweist; wobei das Ringsystem weitere 1 bis 5 Heteroatome aufweisen kann, die aus N, S und O ausgewählt sind, mit der Maßgabe, dass höchstens zwei Heteroatome aus S und O ausgewählt sind; und das Ringsystem mit einem bis vier Substituenten R^{11} substituiert sein kann, wobei R^{11} wie in den Verbindungen der Formel (I) oder (II) definiert ist.

[0047] Beispiele für derartige Ringsysteme sind 1H-Benzimidazolyl, 1- und 2-Benzofuranlyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, 2,3-Bipyridyl, Chinazolinyl, Chinolyl, Chinoxalyl, Chinolyl, Dithiazolyl, Imidazolidinyl, Imidazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isochinolyl, Isoindolyl, Isothiazolidinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Naphthyridinyl, Oxadiazolyl, Oxazolyl, Phthalazinyl, Pteridinyl, Purinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyrazolinyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrimido[4,5-c]pyridazin, Pyrimidyl, Pyrrolinyl, Pyrrolyl, Tetrazinyl, Tetrazolyl, Thiadiazolyl, Thiazinyl, Thiazolyl, Triazinyl und Triazolyl.

[0048] Bevorzugt sind in allen Ausführungsformen der Erfindung 3-Pyridyl, in Position 4 und/oder 5 substituiertes 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 4-Isochinolyl, 1-Imidazolyl, 4-Imidazolyl und 5-Pyrimidyl.

[0049] Der ungesättigte stickstoffhaltige 5- bis 7-gliedrigen Ring, den R^1 und R^2 zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, bilden können, weist 1 oder 2 ungesättigte Bindungen auf, nämlich die ungesättigte Bindung des Benzolrings, an den er ankondensiert ist, und gegebenenfalls eine weitere ungesättigte Bindung, die aus Gründen der Bindungsgeometrie keine Dreifachbindung sein kann. Der 5- bis 7-gliedrige Ring kann noch ein weiteres Heteroatom oder eine weitere Heteroatomgruppe enthalten, das bzw. die aus O, S, N und NR^7 ausgewählt ist, und mit einem bis drei Substituenten R^{12} substituiert sein kann, wobei R^{12} wie in der Formel (I) oder (II) definiert ist.

[0050] Bevorzugt ist der Ring ein 5- oder 6-gliedriger Ring, der eine oder zwei ungesättigte Bindungen aufweist und kein weiteres Heteroatom enthält.

[0051] Die Verbindungen der Formeln (I) und (II) können Chiralitätszentren aufweisen (z. B. die mit R^5 und R^6 oder R^8 und R^9 oder R^{12} substituierten C-Atome). Hier sind sowohl die Isomerengemische als auch die isolierten Einzelverbindungen von der Erfindung eingeschlossen.

[0052] Im Folgenden werden bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung erörtert. Die Erwähnung der Verbindungen der Formeln (I) und/oder (II) soll auch immer deren pharmazeutisch annehmbare Salze einschließen.

[0053] In einer ersten bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist in den Verbindungen der Formeln (I) und (II) die Bindung zwischen U und X bzw. U und Y oder X und Y eine Einfachbindung.

[0054] In einer zweiten bevorzugten Ausführungsform ist in den Verbindungen der Formeln (I) und (II) oder in den Verbindungen der ersten bevorzugten Ausführungsform $n = 0$ oder $m = 0$.

[0055] In einer dritten bevorzugten Ausführungsform ist $n = m = 0$.

[0056] In einer vierten bevorzugten Ausführungsform steht in den Verbindungen der Formeln (I) und (II) oder in den Verbindungen der ersten drei bevorzugten Ausführungsform Z für C=O.

[0057] In einer fünften bevorzugten Ausführungsform steht in den Verbindungen der Formeln (I) und (II) oder in den Verbindungen der ersten vier bevorzugten Ausführungsformen Z für C=S oder $-SO_2-$.

[0058] In einer sechsten bevorzugten Ausführungsform steht in den Verbindungen der Formeln (I) und (II) oder in den Verbindungen der ersten fünf bevorzugten Ausführungsformen R^1 für H oder C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, wobei diese partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können;

[0059] In einer siebten bevorzugten Ausführungsform bilden in den Verbindungen der Formel (I) und (II) oder in den Verbindungen der ersten sechs bevorzugten Ausführungsformen R^1 und R^2 zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen ungesättigten stickstoffhaltigen 5- bis 7-gliedrigen Ring, der 1 oder 2 ungesättigte Bindungen aufweist und zusätzlich zu dem Stickstoffatom, an das R^1 gebunden ist, noch ein Heteroatom oder eine Heteroatomgruppe enthalten kann, das bzw. die aus O, S und NR^7 ausgewählt ist, und mit einem bis vier Substituenten R^{12} substituiert sein kann, wobei R^{12} wie in den Verbindungen der Formel (I) oder (II) definiert ist.

[0060] In einer achten bevorzugten Ausführungsform ist der ungesättigte stickstoffhaltige Ring der siebten bevorzugten Ausführungsform ein 5- oder 6-gliedriger Ring, der eine oder zwei ungesättigte Bindungen aufweist und kein weiteres Heteroatom enthält.

[0061] In einer neunten bevorzugten Ausführungsform ist der Ring der siebten oder achten Ausführungsform unsubstituiert oder mit einem Substituenten R^{12} substituiert, wobei R^{12} wie vorstehend definiert ist.

[0062] Eine zehnte bevorzugte Ausführungsform der Verbindungen der Formeln (I) und (II) oder der Verbindungen der ersten, zweiten und vierten bis neunten bevorzugten Ausführungsform sind Verbindungen, in denen U für S oder CR^5R^6 steht, wobei R^5 und R^6 unabhängig aus H und C_{1-4} -Alkyl ausgewählt sind, X für CH_2 steht und $n = 0$.

[0063] Eine elfte bevorzugte Ausführungsform der Verbindungen der Formeln (I) und (II) oder der Verbindungen der ersten zehn bevorzugten Ausführungsformen sind Verbindungen, in denen A für C=O oder CR^8R^9 steht, wobei R^8 und R^9 unabhängig für H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl oder Aryl stehen, das mit 1 bis 4 Substituenten R^b substituiert sein kann, worin R^b wie vorstehend definiert ist; oder R^8 und R^9 zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropanring bilden oder A fehlt, d. h. $b = 0$.

[0064] Eine zwölfte bevorzugte Ausführungsform der Verbindungen der Formeln (I) und (II) oder der Verbindungen der ersten zehn bevorzugten Ausführungsformen sind Verbindungen, in denen Het für gegebenenfalls mit einem Substituenten R^{11} substituiertes 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 4-Isochinoliny, 5-Pyrimidyl, 1-Imidazolyl oder 4-Imidazolyl steht, wobei R^{11} die in den Verbindungen der Formel (I) oder (II) definierte Bedeutung aufweist.

[0065] In einer dreizehnten bevorzugten Ausführungsform steht in den Verbindungen der Formeln (I) und (II) oder den Verbindungen der ersten sechs und zehnten bis zwölften bevorzugten Ausführungsformen R^2 , wenn es nicht mit R^1 zu einem Ring verknüpft ist, für H; gegebenenfalls partiell oder vollständig mit Fluor oder Chlor substituiertes C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkoxy; Halogen; oder Nitro.

[0066] In einer vierzehnten bevorzugten Ausführungsform stehen in den Verbindungen der Formeln (I) und (II) oder den Verbindungen der ersten dreizehn bevorzugten Ausführungsformen R^3 und R^4 unabhängig für H; gegebenenfalls partiell oder vollständig mit Fluor oder Chlor substituiertes C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkoxy; Halogen; oder Nitro.

[0067] In einer fünfzehnten bevorzugten Ausführungsform stehen in den Verbindungen der Formeln (I) und (II) oder den Verbindungen der ersten vierzehn bevorzugten Ausführungsformen eines von R^5 und R^6 für H und das andere für H; gegebenenfalls partiell oder vollständig mit Fluor oder Chlor substituiertes C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkoxy; Halogen; Hydroxy; oder Nitro.

[0068] In einer sechszehnten bevorzugten Ausführungsform steht R^7 in den Verbindungen der Formeln (I) und (II) oder den Verbindungen der ersten fünfzehn bevorzugten Ausführungsformen für H; C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl oder gegebenenfalls partiell oder vollständig mit Fluor substituiertes C_{1-4} -Alkyl.

[0069] In einer siebzehnten bevorzugten Ausführungsform steht in den Verbindungen der Formeln (I) und (II) oder den Verbindungen der ersten sechzehn bevorzugten Ausführungsformen eines von R^8 und R^9 für H und das andere für H; gegebenenfalls partiell oder vollständig mit Fluor oder Chlor substituiertes C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkoxy; Halogen oder Hydroxy; oder stehen R^8 und R^9 zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, für Cyclopropan

[0070] In einer achtzehnten bevorzugten Ausführungsform steht in den Verbindungen der Formeln (I) und (II) oder den Verbindungen der vorstehenden bevorzugten Ausführungsformen eins bis zehn und zwölf bis siebzehn R^{10} für H; gegebenenfalls partiell oder vollständig mit Fluor substituiertes C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl; Aryl, Aryl- C_{1-4} -alkyl, die jeweils an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist.

[0071] In einer neunzehnten bevorzugten Ausführungsform ist in den Verbindungen der Formeln (I) und (II) oder den Verbindungen der vorstehenden bevorzugten Ausführungsformen eins bis achtzehn Het unsubstituiert oder mit einem Substituenten R^{11} substituiert, der für gegebenenfalls partiell oder vollständig mit Fluor oder Chlor substituiertes C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkoxy; Halogen, Hydroxy oder Phenyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl, deren Alkylteil partiell oder vollständig mit voneinander un-

abhängigen Halogenatomen halogeniert sein kann, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, $-NR^c$, $-CONR^c_2$ und $-SO_2NR^c_2$, worin R^c unabhängig aus H und C_{1-4} -Alkyl ausgewählt ist.

[0072] In einer zwanzigsten bevorzugten Ausführungsform steht in den Verbindungen der Formeln (I) und (II) oder den Verbindungen der vorstehenden bevorzugten Ausführungsformen sieben bis achtzehn, in denen R^1 und R^2 zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen ungesättigten stickstoffhaltigen Ring bilden, wie vorstehend definiert, der Substituent R^{12} für gegebenenfalls partiell oder vollständig mit Fluor oder Chlor substituiertes C_{1-4} -Alkyl und weiter für gegebenenfalls partiell oder vollständig mit Fluor oder Chlor substituiertes C_{1-4} -Alkoxy, Halogen oder Hydroxy, wenn R^{12} an ein Kohlenstoffatom gebunden ist.

[0073] Besonders bevorzugte Verbindungen der Erfindung sind:

5-Pyridin-3-yl-1,3-dihydroindol-2-on
 6-Isochinolin-4-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on
 6-Isochinolin-4-yl-1-methyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on
 6-Pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-thion
 6-Pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-thion
 8-Pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-Nitro-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on
 7-Pyridin-3-yl-4H-benzo[1,4]thiazin-3-on
 8-Chlor-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-thion
 9-Pyridin-3-yl-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolin-3-on
 8-(5-Methoxypyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-Isochinolin-4-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 9-(5-Methoxypyridin-3-yl)-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolin-3-on
 9-Isochinolin-4-yl-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolin-3-on
 8-Pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-thion
 8-Pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-thion
 6,6-Dimethyl-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-(5-Ethoxypyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-(5-Trifluormethylpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-(5-Fluorpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-Imidazol-1-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-Pyridin-4-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-Pyrimidin-5-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-(Pyridin-4-carbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-(Pyridin-3-carbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-(5-Phenylpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-(5-Isopropoxypyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-(1-Imidazol-1-yl-ethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-[5-(4-Fluorphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-[5-(3-Fluorphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-[5-(4-Methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-[5-(3-Methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-[5-(2-Fluorphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-[5-(3-Trifluormethylphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-[5-(3,4-Difluorphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-[5-(3-Trifluormethoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-[5-(2-Methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz derselben.

[0074] Bevorzugt verwendet werden ferner die folgenden Verbindungen:

6-Pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on
 1-Methyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on
 6-(5-Methoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on
 6-(5-Methoxypyridin-3-yl)-1-methyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on
 1-Ethyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on
 1-Isopropyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on
 8-Chlor-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on
 6-Pyrimidin-5-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on
 und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

[0075] Die vorliegende Erfindung stellt auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen bereit, die in vivo in die Letztgenannten umgewandelt werden. Ein Prodrug ist eine aktive oder inaktive Verbindung, die nach Verabreichung durch eine physiologische in vivo-Einwirkung, wie Hydrolyse und/oder Metabolismus, zu einer erfindungsgemäßen Verbindung modifiziert wird, wie es dem Fachmann geläufig ist. Prodrugs können in Biovorstufen-Prodrugs und Träger-Prodrugs eingeteilt werden, wobei sich die Einteilungen nicht notwendigerweise gegenseitig ausschließen. Einen Überblick gibt *The Practice of Medicinal Chemistry*, Kap. 31–32 (Hrsg. Wermuth, Academic Press, San Diego, Kalifornien, 2001). Im Allgemeinen sind Biovorstufen-Prodrugs inaktive Verbindungen oder weisen im Vergleich zu der entsprechenden aktiven Arzneistoffverbindung eine geringe Aktivität auf, enthalten eine oder mehrere Schutzgruppen und werden durch Metabolisierung oder Solvolyse (speziell Hydrolyse) in eine aktive Form überführt. Die Bildung der aktiven Arzneistoffverbindung aus der Prodrug-Vorstufe kann auf einem metabolischen Prozess oder einer Reaktion beruhen, der bzw. die beschrieben werden kann als:

1. Oxidierende Reaktionen, wie die Oxidation von Alkohol-, Carbonyl- und Säurefunktionen, Hydroxylierung von aliphatischen Kohlenstoffen, Hydroxylierung von alicyclischen Kohlenstoffatomen, Oxidation von aromatischen Kohlenstoffatomen, Oxidation von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen, Oxidation von stickstoffhaltigen funktionellen Gruppen, Oxidation von Silicium, Phosphor, Arsen und Schwefel, oxidative N-Dealkylierung, oxidative O- und S-Dealkylierung, oxidative Deaminierung sowie andere oxidative Reaktionen.
2. Reduzierende Reaktionen, wie die Reduktion von Carbonylgruppen, Reduktion von alkoholischen Gruppen und Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen, Reduktion von stickstoffhaltigen funktionellen Gruppen und andere Reduktionsreaktionen.
3. Reaktionen ohne Änderung des Oxidationszustandes, wie Hydrolyse von Estern und Ethern, hydrolytische Spaltung von Kohlenstoff-Stickstoff-Einfachbindungen, hydrolytische Spaltung von nicht-aromatischen Heterocyclen, Hydratisierung und Dehydratisierung an Mehrfachbindungen, neue Atomverknüpfungen, die aus Dehydratisierungsreaktionen resultieren, hydrolytische Dehalogenierung, Entfernung von Halogenwasserstoff-Molekülen und andere derartige Reaktionen.

[0076] Träger-Prodrugs sind Arzneistoffverbindungen, die eine Transporteinheit enthalten, welche zum Beispiel die Aufnahme und/oder lokalisierte Zufuhr an einen Wirkort verbessert. Bevorzugt ist bei einem solchen Träger-Prodrug die Verknüpfung zwischen der Trägereinheit und der Transporteinheit eine kovalente Bindung, ist das Prodrug inaktiv oder weniger aktiv als die Arzneistoffverbindung und ist jede freigesetzte Transporteinheit nicht signifikant toxisch. Bei Prodrugs, bei denen die Transporteinheit die Aufnahme verstärken soll, sollte die Freisetzung der Transporteinheit schnell sein. In anderen Fällen ist es wünschenswert, eine Einheit zu verwenden, die für eine langsame Freisetzung sorgt, wie zum Beispiel bestimmte Polymere oder Cyclodextrine. Derartige Träger-Prodrugs sind häufig bei oral verabreichten Arzneistoffen vorteilhaft. Träger-Prodrugs können zum Beispiel verwendet werden, um eines oder mehrere der folgenden Ziele zu erreichen: Erhöhte Lipophilie, erhöhte Dauer der pharmakologischen Wirkungen, erhöhte Ortsspezifität, verringerte Toxizität und weniger Nebenwirkungen und/oder eine Verbesserung der Arzneistoffformulierung (zum Beispiel Stabilität, Wasserlöslichkeit, Unterdrückung einer unerwünschten organoleptischen oder physikochemischen Eigenschaft). Zum Beispiel kann die Lipophilie durch Veresterung von Hydroxylgruppen mit lipophilen Carbonsäuren oder von Carbonsäuregruppen mit Alkoholen, zum Beispiel aliphatischen Alkoholen, erhöht werden, wie bei Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Kap. 31–32, Hrsg. Wermuth, Academic Press, San Diego, Kalifornien, 2001, beschrieben.

[0077] Beispielhafte Prodrugs sind zum Beispiel Ester von freien Carbonsäuren und S-Acyl- und O-Acyl-Derivate von Thiolen, Alkoholen oder Phenolen, wobei Acyl eine Gruppe $R-C(O)-$ ist. Pharmazeutisch annehmbare Ester-Derivate, die unter physiologischen Bedingungen in die zugrundeliegende Carbonsäure überführt werden, zum Beispiel Niederalkylester, Cycloalkylester, Niederalkenylester, Benzylester, mono- oder disubstituierte Niederalkylester, wie die ω -(Amino, Mono- oder Diniederalkylamino, Carboxy-, Niederalkoxycarbonyl)-Niederalkylester, die α -(Niederalkanoyloxy, Niederalkoxycarbonyl oder Diniederalkylaminocarbonyl)-Niederalkylester, wie der Pivaloyloxymethylester, sind bevorzugt. Zusätzlich können Amine als Arylcarbonyloxymethyl-substituierte Derivate maskiert werden, welche in vivo durch Esterasen gespalten werden, was den freien Arzneistoffe und Formaldehyd freisetzt, wie z. B. in Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989), beschrieben. Darüber hinaus können Arzneistoffe, die eine saure NH-Gruppe enthalten, wie Imidazol, Imid und Indol, u. a. mit N-Acyloxymethyl-Gruppen maskiert werden (vgl. Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Hydroxygruppen können als Ester und Ether maskiert werden.

[0078] Im Hinblick auf die enge Verwandtschaft zwischen den hier beschriebenen Verbindungen, den Verbindungen in Form ihrer Salze und den Prodrugs ist jede Bezugnahme auf die erfindungsgemäßen Verbindungen als gleichzeitige Bezugnahme auf die entsprechenden Prodrugs der Verbindungen zu verstehen.

[0079] Weiter können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, einschließlich ihrer Salze, auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder andere Lösungsmittel einschließen, die für ihre Kristallisation verwendet werden.

[0080] Die Verbindungen der Erfindung besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, da sie Aldosteronsynthese-Inhibitoren sind. Wie bereits vorstehend erwähnt, ist die Aldosteronsynthese (CYP11B2) ein Mitochondrien-Cytochrom P450-Enzym, das die letzten drei Schritte der Aldosteronproduktion in der Nebennierenrinde, das heißt die Umwandlung von 11-Deoxycorticosteron zu Aldosteron, katalysiert. Es wurde gezeigt, dass Aldosteronsynthese in allen kardiovaskulären Geweben, wie Herz, in der Nabelschnur, in der Mesenterial- und Lungenarterie, in der Aorta, im Endothel und in Gefäßzellen exprimiert wird. Darüber hinaus ist die Expression der Aldosteronsynthese eng mit der Aldosteronproduktion in Zellen korreliert. Es wurde beobachtet, dass die Erhöhung der Aldosteronaktivität oder Aldosteronkonzentration eine Vielfalt von Krankheiten induziert, wie beispielsweise dekompensierte Herzinsuffizienz, Herz- oder Myokardfibrose, Nierenversagen, Bluthochdruck oder ventrikuläre Arrhythmie.

[0081] Demgemäß betrifft die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder II zur Behandlung von Hyperaldosteronismus.

[0082] Als Aldosteronsynthese-Inhibitoren sind die Verbindungen der Erfindung also auch für die Vorbeugung, Verlangsamung des Verlaufs oder Therapie von Krankheiten oder Krankheitsbildern nützlich, die auf eine Inhibierung der Aldosteronsynthese ansprechen oder durch eine abnormale Aldosteronsynthese-Aktivität gekennzeichnet sind. Dazu gehören Hypokaliämie, Bluthochdruck, Nierenversagen, insbesondere chronisches Nierenversagen, Restenose, Atherosklerose, Syndrom X, Fettleibigkeit, Nephropathie, Entzündung, erhöhter Kollagenbildung, Fibrose, wie Herz- oder Myokardfibrose, und Remodeling nach Bluthochdruck und endothelialer Dysfunktion. Die Verbindungen der Formel (I) werden auch bevorzugt als Arzneistoffe zur Behandlung von dekompensierter Herzinsuffizienz, Kammerflimmern, Postmyokardinfarkt-Symptom und koronaren Herzkrankheiten in Betracht gezogen.

[0083] Zusätzlich stellt die Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formeln (I) und (II) für die Behandlung von Hypercortisolismus bereit, der durch 11 β -Hydroxylase (CYP11B1) vermittelt wird. Darunter fallen die Vorbeugung oder Verlangsamung des Verlaufs oder Therapie von Krankheiten oder Krankheitsbildern wie Cushing-Syndrom, das Syndrom der ektopischen ACTH-Bildung, die Änderung der Nebennierenrindenmasse, primäre pigmentierte noduläre adrenokortikale Dysplasie (PPNAD), Careny-Komplex, Anorexia nervosa, chronische Alkoholintoxikation, Nikotin- und Kokain-Entzugssyndrom, posttraumatisches Stresssyndrom, kognitive Beeinträchtigung nach Schlaganfall und Cortisol-induzierter Mineralcorticoid-Überschuss.

[0084] Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind pharmazeutische Zubereitungen, die eine Verbindung der Erfindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfassen. Die pharmazeutische Zubereitung kann für spezielle Verabreichungswege, wie beispielweise orale Verabreichung, parenterale Verabreichung und rektale Verabreichung, formuliert sein. Zusätzlich können die pharmazeutischen Zubereitungen der vorliegenden Erfindung in fester Form, einschließlich Kapseln, Tabletten, Pillen, Granulaten, Pulvern und Suppositorien, oder in flüssiger Form, einschließlich Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, zubereitet sein. Die pharmazeutischen Zubereitungen können herkömmlichen pharmazeutischen Verfahren, wie Sterilisation, unterzogen werden und/oder können herkömmliche inerte Verdünnungsmittel, Gleitmittel oder Pufferungsmittel sowie Hilfsstoffe wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel, Emulgatoren und Puffer enthalten.

[0085] Vorzugsweise liegen die pharmazeutischen Zubereitungen in Form von Tabletten und Gelatinekapseln vor, welche den aktiven Bestandteil zusammen mit Verdünnungsmitteln, z. B. Lactose, Dextrose, Saccharose, Mannit, Sorbit, Cellulose und/oder Glycin; Gleitmitteln, z. B. Siliciumdioxid, Talkum, Stearinsäure, deren Magnesium- oder Calciumsalz und/oder Polyethylenglycol; bei Tabletten auch Bindemitteln, z. B. Magnesiumaluminiumsilicat, Stärkepaste, Gelatine, Tragantgummi, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon; falls gewünscht auch Tabletzensprengmitteln, z. B. Stärken, Agar, Alginsäure oder deren Natriumsalz oder aufschäumende Mischungen; und/oder Absorbentien, Stabilisatoren, Konservierungsmitteln, Färbemitteln, Geschmacksmitteln und Süßungsmitteln enthalten.

[0086] Tabletten können auch filmbeschichtet oder magenresistent beschichtet werden und ein retardierendes Material, wie Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat, umfassen,

[0087] Injizierbare Zubereitungen sind vorzugsweise wässrige isotonische Lösungen oder Suspensionen und Suppositorien werden vorteilhaft aus fettigen Emulsionen oder Suspensionen hergestellt. Diese Zubereitungen

können sterilisiert werden und/oder Hilfsstoffe enthalten, wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netz- oder Emulgiermittel, Lösungsbeschleuniger, Salze für die Regulierung des osmotischen Drucks und/oder Puffer. Sie enthalten etwa 0,1 bis 75%, bevorzugt etwa 1–50% aktiven Bestandteil.

[0088] Geeignete Zubereitungen für die transdermale Anwendung umfassen eine wirksame Menge einer Verbindung der Erfindung mit einem Träger, bevorzugt einem absorbierbaren pharmakologisch annehmbaren Lösungsmittel, um den Durchtritt durch die Haut zu unterstützen. Geeignete transdermale Vorrichtungen sind alle Arten von Pflaster. Weitere Zubereitungen für die topische Anwendung, auf der Haut, aber auch an den Augen und in den Atemwegen, umfassen wässrige Lösungen, Suspensionen, Salben, Cremes, Gele und sprühbare Formulierungen, z. B. für die Aerosolzufuhr.

[0089] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in wasserfreien pharmazeutischen Zubereitungen vorliegen, da Wasser die Zersetzung einiger Verbindungen beschleunigen kann.

[0090] Eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen der Erfindungen kann abhängig vom Verabreichungsweg im Bereich von etwa 0,1–500 mg/kg, bevorzugt zwischen etwa 1–100 mg/kg liegen. Die Menge an verabreichtem Wirkstoff, d. h. die eingesetzte Dosis, richtet sich dabei nach der Art und Schwere der zu behandelnden Krankheit, der Applikations- und Therapieform, dem Alter und der konstitutionellen Beschaffenheit des Patienten und wird von dem behandelnden Arzt individuell im Rahmen seines allgemeinen Fachwissens an die gegebene Situation angepasst.

[0091] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen enthalten eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Erfindung entweder allein oder in Kombination mit einem weiteren therapeutischen Wirkstoff in geeigneter Dosierung. Derartige therapeutische Wirkstoffe umfassen z. B. Wirkstoffe gegen Fettleibigkeit, wie Orlistat, blutdrucksenkende Mittel, inotrope Mittel und hypolipidämische Mittel, z. B. Schleifendiuretika, wie Ethacrynsäure, Furosemid und Torsemid; Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, wie Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Moexipril, Perinodopril, Quinapril, Ramipril und Trandolapril; Inhibitoren der Na-K-ATPase-Membranpumpe, wie Digoxin; Neutralendopeptidase (NEP)-Hemmer; ACE/NEP-Hemmer, wie Omapatrilat, Sampatrilat und Fasidotril; Angiotensin II-Antagonisten, wie Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Telmisartan und Valsartan, insbesondere Valsartan; β -Rezeptor-Blocker, wie Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Bisoprolol, Metoprolol, Nadolol, Propanolol, Sotalol und Timolol; inotrope Mittel, wie Digoxin, Dobutamin und Milrinon; Calciumkanal-Blocker, wie Amlodipin, Bepridil, Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nimodipin, Nifedipin, Nisoldipin und Verapamil; und 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A-Reduktase (HMG-CoA)-Hemmer, wie Lovastatin, Pitavastatin, Simvastatin, Pravastatin, Cerivastatin, Mevastatin, Velostatin, Fluvastatin, Delvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin und Rivastatin. Eine Verbindung der vorliegenden Erfindung kann entweder gleichzeitig, vor oder nach dem anderen aktiven Bestandteil, entweder getrennt von demselben oder auf verschiedenen Verabreichungswegen oder zusammen in derselben pharmazeutischen Formulierung verabreicht werden.

[0092] Weiter kann die Verabreichung gleichzeitig, getrennt oder aufeinanderfolgend sein.

[0093] Im Folgendend wird die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erläutert.

[0094] Es werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

Ac	Acetyl
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
Boc	tert-Butyloxycarbonyl
Bz	Benzoyl
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	Diphenylphosphinoferrocen
Et	Ethyl
h	Stunde
iPr	Isopropyl
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazan
mCPBA	meta-Chlorperbenzoesäure

Me	Methyl
min	Minute
Ms	Methansulfonyl
μ w	Mikrowellen
NBS	N-Bromsuccinimid
NMP	N-Methyl-2-pyrrolidon
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	[1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II)
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)
PG	Protective group (Schutzgruppe)
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
R_f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
Smp	Schmelzpunkt
Tf	Trifluormethansulfonyl
Tf_2NPh	N-Phenyltrifluoromethansulphonimid
THF	Tetrahydrofuran
W	Watt

[0095] R steht in den Schemata 1–19 kollektiv für die Bedeutungen von R^3 und R^4 in der obigen Formel (I) an den dort angezeigten Positionen. R' steht kollektiv für R^5 und R^6 in der Bedeutung CR^5R^6 von U, X und Y in Formel (I). R''' in Het-B(OR''') steht bevorzugt für H. R^1 und R^2 weisen die gleichen Bedeutungen auf wie in Formel (I). Het ist in den Schemata 1–19 wie in Formel (I) definiert.

[0096] Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) mit Chinolinon- bzw. Chinolinthion-Grundgerüst können gemäß Schema 1 ausgehend von Anilinen hergestellt werden. Dazu erfolgt zunächst eine Acylierung mit einem ω -Chlorcarbonsäurechlorid in Aceton (Schritt a) gefolgt von einer intramolekularen Friedel-/Crafts-Alkylierung in einer $\text{AlCl}_3/\text{NaCl}$ -Schmelze bei 150°C (Schritt b). Anschließend erfolgt das Einbringen einer geeigneten Abgangsgruppe entweder über Bildung eines Triflats (Schritt c) oder regioselektive Bromierung mittels NBS (Schritt d). Die so erhaltene zentrale Zwischenstufe kann durch N-Alkylierung (Schritt g) und/oder elektrophile Substitution am Aromaten (Schritt e) derivatisiert werden. Die Titelverbindungen werden via Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplung (z. B. Suzuki-Kupplung) erhalten (Schritt f) und können mit Lawessons Reagenz (Schritt h) zu den entsprechenden Thio-Analoga derivatisiert werden.

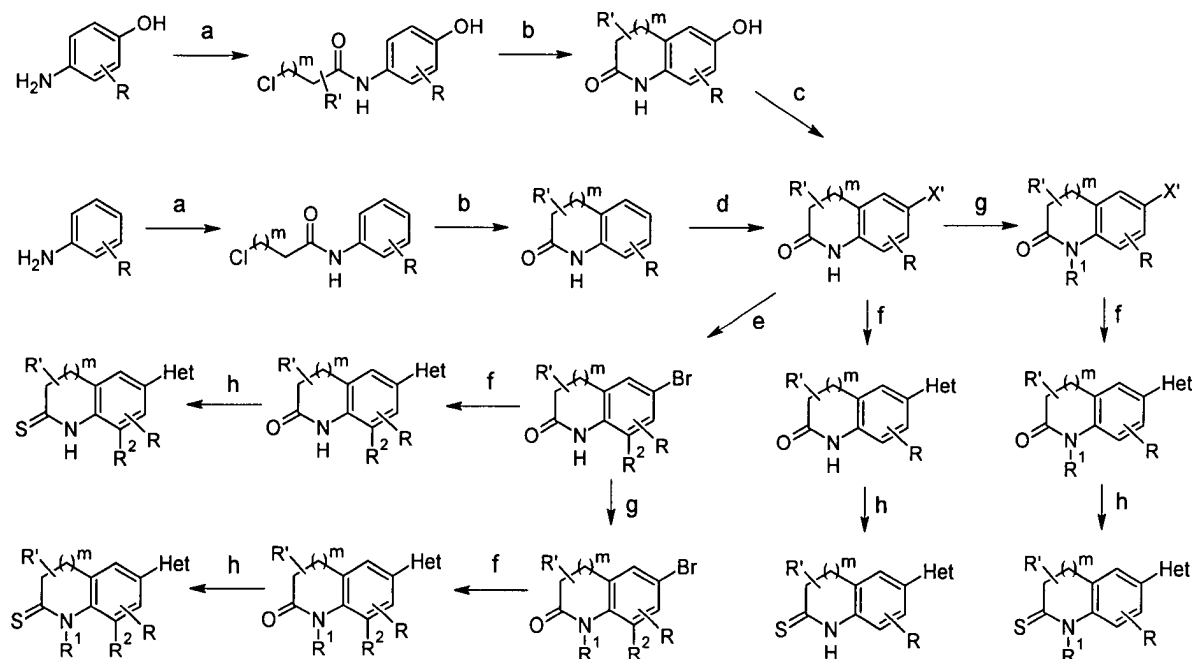
[0097] Die für die Synthesen gemäß Schema 1 verwendeten substituierten 4-Aminophenole sind kommerziell verfügbar für R: 2-Me [CAS: 2835-96-3], 3-Me [CAS: 2835-99-6], 2- i Pr [CAS: 16750-66-6], 3- i Pr [CAS: 82744-61-6], 3-Pr [CAS: 226084-99-7], 3-Et [CAS: 61638-00-4], 2-F [CAS: 399-96-2], 3-F [CAS: 399-95-1], 2-Cl [CAS: 3964-52-1], 3-Cl [CAS: 17609-80-2], 2-OH [CAS: 13047-04-6], 3-OH [CAS: 34781-86-7], 2-OMe [CAS: 52200-90-5], 3-OMe [CAS: 61638-01-5].

[0098] Weitere substituierte 4-Aminophenole können nach literaturbekannten Synthesevorschriften synthetisiert werden wie für R: 3-Et [CAS: 61638-00-4], J. Am. Chem. Soc. 1941, 63, 308–11; 2-Et [CAS: 178698-88-9], 2-Pr [CAS: 855397-55-6], US2533203; 2- CF_3 [CAS: 1535-76-8], 3- CF_3 [CAS: 445-04-5], WO 2007097937, J. Org. Chem. 1962, 27, 4660–2; 2-OEt [CAS: 55483-70-0], 3-OEt [CAS: 139444-58-9], J. Am. Chem. Soc. 1919, 41, 1450–72; 2-OPh [CAS: 669092-25-5], J. Org. Chem. 1950, 15, 1108–12; 3-OPh [CAS: 669092-27-7], US2525515; 2-OBn [CAS: 106131-28-6], J. Med. Chem. 1995, 38, 4157–60; 2-Cyclopropyl [CAS: 947607-29-6], WO2007097937.

[0099] Die für die Synthesen gemäß Schema 1 verwendeten substituierten Aniline sind kommerziell verfügbar für R: 2-Me [CAS: 95-53-4], 3-Me [CAS: 108-44-1], 2-Et [CAS: 578-54-1], 3-Et [CAS: 587-02-0], 2-Pr [CAS: 1821-39-2], 2- i Pr [CAS: 649-28-7], 3- i Pr [CAS: 5369-16-4], 2- CF_3 [CAS: 88-17-5], 3- CF_3 [CAS: 98-16-8], 2-Bn [CAS: 28059-64-5], 3-Bn [CAS: 61424-26-8], 2-Cyclopropyl [CAS: 3158-73-4], 3-Cyclopropyl [CAS: 485402-64-0], 2-F [CAS: 348-54-9], 3-F [CAS: 372-19-0], 2-Cl [CAS: 95-51-2], 3-Cl [CAS: 108-42-9], 2-OH [CAS: 95-55-6], 3-OH [CAS: 591-27-5], 2-OMe [CAS: 90-04-0], 3-OMe [CAS: 536-90-3], 2-OEt [CAS: 94-70-2], 3-OEt [CAS: 621-33-0], 2-OPh [CAS: 2688-84-8], 3-OPh [CAS: 3586-12-7], 2-SPh [CAS: 1134-94-7], 2- NH_2 [CAS: 95-54-5], 3- NH_2 [CAS: 108-45-2].

[0100] Weitere substituierte Aniline können nach literaturbekannten Synthesevorschriften synthetisiert werden wie für R: 3-SPh [CAS: 3985-12-4], J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 2180–81.

Schema 1



Schema 1: a) ω -Chlorcarbonsäurechlorid, Aceton, 60°C; b) AlCl_3 , NaCl, 150°C; c) Tf_2O , CH_2Cl_2 , Pyridin, 0°C, oder: Tf_2NPh , K_2CO_3 , THF, μw , 120°C (für $\text{X}' = \text{OTf}$); d) NBS, DMF, 0°C (für $\text{X}' = \text{Br}$); e) R^2 einföhrbar als Elektrophil, z. B. N-Chlorsuccinimid, DMF, 65°C (für $\text{R}^2 = \text{Cl}$) oder: $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ (für $\text{R}^2 = \text{NO}_2$); f) $\text{Het-B(OR}'')_2$, $\text{Pd(PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , Toluol/Ethanol/Wasser, 100°C, oder: $\text{Pd(PPh}_3)_4$, NaHCO_3 , DMF/Wasser, μw , 150°C; g) $\text{R}^1\text{-Br}$ oder $\text{R}^1\text{-I}$ (wobei $\text{R}^1 = \text{Alkyl}$), DMF oder THF, Base (z. B. K_2CO_3 oder NaH), RT bis 65°C; h) Lawessons Reagenz, Toluol, 120°C. ($m = 0, 1$ oder 2).

[0101] Analog erfolgt die Synthese der Pyrrolo- bzw. Pyridochinolinone bzw. -thione (Schema 2) ausgehend von Indolinen ($n = 1$) bzw. Tetrahydrochinolinen ($n = 2$). Dazu erfolgt auch in diesem Fall zunächst eine Acylierung mit einem ω -Chlorcarbonsäurechlorid in Aceton (Schritt a) gefolgt von einer intramolekularen Friedel-Crafts-Alkylierung in einer $\text{AlCl}_3/\text{NaCl}$ -Schmelze bei 150°C (Schritt b). Die Bromierung mit NBS in DMF bei 0°C liefert selektiv das para-substituierte Produkt (Schritt c). Dieses kann durch Reaktion mit Bis(pinacolato)diboron unter Palladium-Katalyse zu einem Borsäureester umgesetzt werden (Schritt d). Anschließend wird über eine Suzuki-Kupplung der Heterocyclus (Het) eingeföhrt (Schritt e), und zwar entweder durch Reaktion des Bromids mit einer heterocyclischen Boronsäure oder durch Reaktion des Borsäureesters mit einem heterocyclischen Halogenid bzw. Triflat. Die so erhaltenen Oxoverbindungen können mit Lawessons Reagenz (Schritt f) zu den entsprechenden Thio-Analoga derivatisiert werden.

[0102] Die für die Synthesen gemäß Schema 2 verwendeten substituierten Indoline ($n = 1$) sind kommerziell verfügar für R: H [CAS: 496-15-1], 4-Me [CAS: 62108-16-1], 4- CF_3 [CAS: 905274-07-9], 4-F [CAS: 552866-98-5], 4-CN [CAS: 885278-80-8], 4-Cl [CAS: 41910-64-9], 4-Br [CAS: 86626-38-2], 4-OH [CAS: 85926-99-4], 4-OMe [CAS: 7555-94-4], 4-OEt [CAS: 220657-56-7], 4-OPh [CAS: 930790-14-0], 4-NH₂ [CAS: 52537-01-6], 4-CO₂H [CAS: 175647-03-7], 4-NO₂ [CAS: 84807-26-1], 6-Me [CAS: 86911-82-2], 6-Et [CAS: 162716-49-6], 6-Pr [CAS: 172078-24-6], 6- CF_3 [CAS: 181513-29-1], 6-F [CAS: 2343-23-9], 6-CN [CAS: 15861-35-5], 6-Cl [CAS: 52537-00-5], 6-Br [CAS: 63839-24-7], 6-OMe [CAS: 7556-47-0], 6-OPh [CAS: 930791-17-6], 6-NH₂ [CAS: 15918-79-3], 6-CO₂H [CAS: 15861-37-7], 6-NO₂ [CAS: 19727-83-4], 6- iPr [CAS: 122299-59-6].

[0103] Weitere substituierte Indoline ($n = 1$) können nach literaturbekannten Synthesevorschriften synthetisiert werden wie für R: 4-Et [CAS: 127693-34-9], Arch. Pharm. 1990, 323, 145–155; 6-Pr [CAS: 172078-24-9], WO 9523141; 6-OH [CAS: 4770-37-0], US 5256799, Tetrahedron Lett. 1986, 27, 4565–68; 6-OEt [CAS: 37865-90-0], Heterocycles 1998, 48, 2481–84; 6-O iPr [CAS: 37865-92-2], DE 2843192; 4-F [CAS: 552866-98-5], Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 3105–09; 4-OPh [CAS: 930790-14-0], US 2007072897; 6-OPh [CAS: 930791-17-6], US 2007072897.

[0104] Weitere substituierte Indoline ($n = 1$) können durch regioselektive Reduktion des heterocyclischen

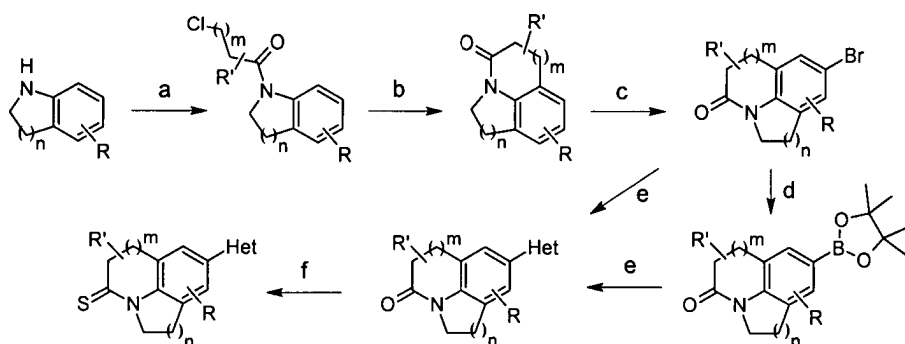
5-Rings der entsprechend substituierten Indole mit Borhydrid-Reagenzien wie z. B. NaBH_4 oder NaBH_4CN durch literaturbekannte Synthesevorschriften hergestellt werden (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 3105–09; J. Med. Chem. 2004, 47, 5451–66; Synth. Commun. 1983, 13, 489–93; Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 2005–21; Chem. Commun. (Cambridge, UK) 2005, (29), 3664–66).

[0105] Die für die Synthesen gemäß Schema 2 verwendeten substituierten Tetrahydrochinoline ($n = 2$) sind kommerziell verfügbar für R: H [CAS: 635-46-1], 5- i Pr [CAS: 777013-12-4], 5-CN [CAS: 939758-72-2], 5- CF_3 [CAS: 939758-74-4], 5- CO_2H [CAS: 114527-54-7], 5- NH_2 [CAS: 36887-98-6], 5-F [CAS: 345264-61-1], 7-Me [CAS: 58960-03-5], 7- i Pr [CAS: 746560-03-5], 7- CF_3 [CAS: 450-62-4], 7-CN [CAS: 939758-76-6], 7- CO_2H [22048-88-0], 7- NO_2 [CAS: 30450-62-5], 7- NH_2 [CAS: 153856-89-4], 7-OH [CAS: 58196-33-1], 7-F [CAS: 939758-75-5].

[0106] Weitere substituierte Tetrahydrochinoline ($n = 2$) können nach literaturbekannten Synthesevorschriften synthetisiert werden wie für R: 5- NO_2 [CAS: 39217-91-9], WO 2007052843, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 4533–36; 5-OH [CAS: 61468-43-7], WO 2003011862, Tetrahedron Lett. 1986, 27, 4565–68; 5-OMe [CAS: 30389-37-8], JP55040616, Cemistry & Industry (London) 1970, 45, 1435; 5-OPh [CAS: 860204-04-2], Yakugaku Zasshi 1952, 72, 905–08; 5-Cl [CAS: 72995-16-5], JP55040616, US 2004116388; 5-Br [CAS: 114744-50-2], New Journal of Chemistry 1987, 11, 605–09; 7-OMe [CAS: 19500-61-9], US 5696133, US 5696130, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 387–90; 7-OPh [CAS: 874498-69-8], Yakugaku Zasshi 1952, 72, 905–08; 7-Cl [CAS: 90562-35-9], US2004116388; 7-Br [CAS: 114744-51-3], New Journal of Chemistry 1987, 11, 605–09, WO 9902502.

[0107] Weitere substituierte Tetrahydrochinoline ($n = 2$) können durch regioselektive Reduktion des heterocyclischen 6-Rings der entsprechend substituierten Chinoline hergestellt werden. Bevorzugt verwendete Reduktionssysteme hierzu sind elementarer Wasserstoff oder Borhydride in Kombination mit einem Übergangsmetallkatalysator wie z. B. Pd, Pt, In, Ni, Rh (Organic & Biomolecular Chemistry 2006, 4, 2529–31; J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 2125–35; Synlett 2004, (15), 2827–29; J. Org. Chem. 2004, 69, 2871–73; Advanced Synthesis & Catalysis 2003, 345, 275–79; Tetrahedron Lett. 2001, 42, 2763–66; Synlett 1998, (9), 1029–30).

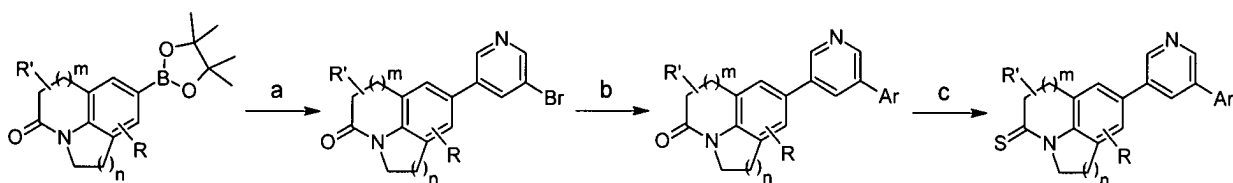
Schema 2



Schema 2: a) ω -Chlorcarbonsäurechlorid, Aceton, 60°C; b) AlCl_3 , NaCl, 150°C; c) NBS, DMF, 0°C; d) Bis(pi-nacolato)diboron, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, DMSO, 80°C; e) Het-B(OH) $_2$ oder Het-I oder Het-Br oder Het-OTf (wobei Het wie in Formel (I) definiert ist), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , Toluol/Ethanol/Wasser, 100°C, oder: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NaHCO_3 , DMF/Wasser, μw , 150°C; f) Lawessons Reagenz, Toluol, 120°C ($m = 0, 1$ oder 2; $n = 1, 2$ oder 3).

[0108] Insbesondere können 3,5-disubstituierte Pyridin, die neben dem Pyrrolo- bzw. Pyridochinolinon- bzw. -thion-Grundkörper einen weiteren sp^2 -hybridisierten Substituenten (z. B. Aryl, Heteroaryl) tragen, gemäß Schema 3 hergestellt werden. Die Reaktionssequenz verläuft in diesem Fall über zwei aufeinanderfolgende Suzuki-Kupplungen (Schritte a und b). Die so erhaltenen Oxoverbindungen können mit Lawessons Reagenz (Schritt c) zu den entsprechenden Thio-Analoga derivatisiert werden.

Schema 3

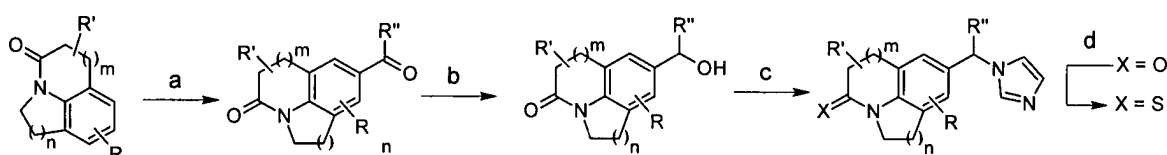


Schema 3: a) 3,5-Dibrompyridin, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, Toluol/Ethanol/Wasser, 85°C; b) Ar-B(OH)₂ (wobei Ar = Rest gebunden an sp²-hybridisierten Kohlenstoff), Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, Toluol/Ethanol/Wasser, 100°C; c) Lawessons-Reagenz, Toluol, 120°C. (m = 0, 1 oder 2; n = 1, 2 oder 3).

[0109] Pyrrolo- bzw. Pyridochinolinone bzw. -thione, bei denen der Heterocyclus über einen Alkyl- oder Alkano-yl-Linker mit dem Grungerüst verknüpft ist werden wie in Schema 4 bzw. Schema 5 abgebildet hergestellt. Als Ausgangsverbindungen dienen die in Schema 2 beschriebenen tricyclischen Zwischenstufen.

[0110] Bei 1-Imidazolen (Schema 4) wird zunächst durch selektive Friedel-Crafts-Acylierung ein Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonyl-Substituent eingeführt (Schritt a), gefolgt von Reduktion mit NaBH₄ in Methanol (Schritt b). Der Heterocyclus wird anschließend durch Reaktion mit Thionylbis(imidazol) in THF eingeführt (Schritt c). Die so erhaltenen Oxoverbindungen können mit Lawessons-Reagenz (Schritt d) zu den entsprechenden Thio-Analoga derivatisiert werden. R'' steht in diesem Schema für R⁸ oder R⁹ in der Bedeutung von A = CR⁸R⁹ in Formel (I).

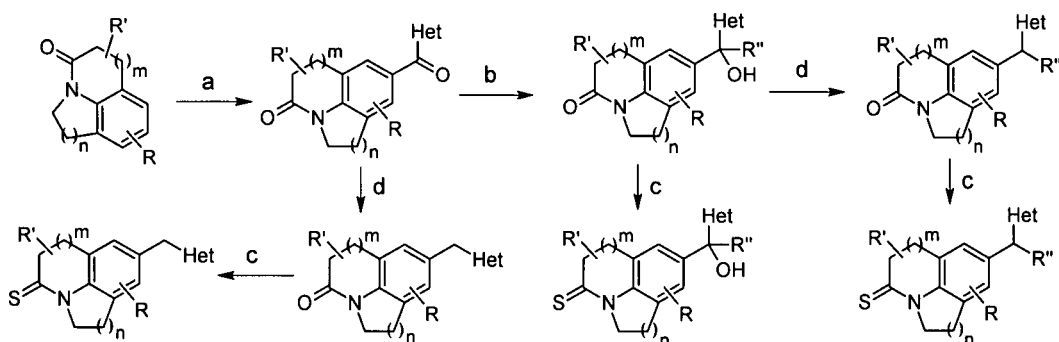
Schema 4



Schema 4: a) R''-COCl (wobei R'' = Alkyl, Aryl oder Heteroaryl), CH₂Cl₂, RT; b) NaBH₄, Methanol, 0°C; c) Thionylbis(imidazol), THF, RT; d) Lawessons Reagenz, Toluol, 120°C. (m = 0, 1 oder 2; n = 1,2 oder 3).

[0111] Bei der Synthese weiterer Heterocyclen der allgemeinen Struktur (I) (Schema 5) erfolgt die Einführung des Heterocyclus über Friedel-Crafts-Acylierung (Schritt a). Die so erhaltenen Dioxoverbindungen können weiter derivatisiert werden durch Reduktion bzw. Grignard-Reaktion (Schritt b) zu sekundären bzw. tertiären Alkoholen, anschließender Reduktion zu Alkanen (Schritt d), sowie durch Thionierung mit Lawessons Reagenz (Schritt c). R'' steht in diesem Schema für R⁸ oder R⁹ in der Bedeutung von A = CR⁸R⁹ in Formel (I).

Schema 5

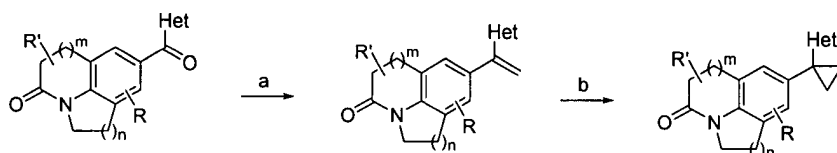


Schema 5: a) Het-COCl (wobei Het = Heteroaryl), CH₂Cl₂, RT; b) NaBH₄, Methanol (für R'' = H), oder R''MgBr, Et₂O, 0°C (für R'' = Alkyl, Aryl oder Heteroaryl), 0°C; c) Lawessons Reagenz, Toluol, 120°C; d) NaBH₄, AlCl₃, THF, 60°C, oder: Me₃SiCl, NaI, CH₃CN, 65°C, oder: H₂, Pd/C, THF oder Methanol/H₂SO₄, RT bis 60°C, oder: Zn, HCO₂H/Ethanol oder HCl, RT bis 80°C, oder: N₂H₄, KOH, Diethylenglykol, 170°C (m = 0, 1 oder 2; n = 1,

2 oder 3).

[0112] Die nach Einführung des Heterocyclus über Friedel-Crafts-Acylierung erhaltenen Carbonylverbindungen (Schritt a, Schema 5) können in einer weiteren Derivatisierung durch Wittig-Olefinierung und anschließende Cyclopropanierung via Simmons-Smith-Reaktion in die entsprechenden Cyclopropylderivate überführt werden (Schema 5a).

Schema 5a



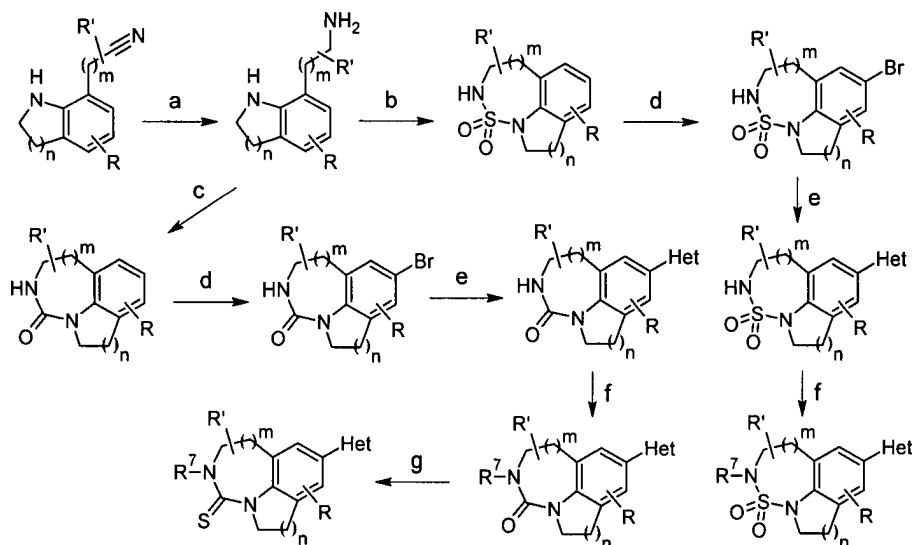
Schema 5a: a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ (dargestellt aus $[\text{Ph}_3\text{P}-\text{CH}_3]^+ \text{Br}^-$ und $n\text{-BuLi}$) CH_2Cl_2 , RT; b) ZnEt_2 , CH_2I_2 , Toluol, 60°C ($m = 0, 1$ oder 2)

[0113] Die Synthese weiterer Verbindungen dieser Erfindung mit Pyrrolo- bzw. Pyridochinazolinon- bzw. -thion Struktur und Thiadiazinoindoldioxid Struktur (Schema 6) erfolgt ausgehend von Cyano- bzw. Cyanoalkyl-substituierten Indolinen ($n = 1$) bzw. Tetrahydrochinolinen ($n = 2$) über Reduktion (Schritt a), gefolgt von Zyklisierung unter Einführung einer SO_2 - (Schritt b) bzw. CO -Gruppe (Schritt c). Darauf folgt die für die Herstellung der Pyrrolo- bzw. Pyridochinolinone bzw. -thione beschriebene Synthesesequenz bestehend aus Bromierung, Suzuki-Kupplung, nukleophiler Derivatisierung des Chinazolin-Stickstoffs sowie Thionierung mittels Lawesons-Reagenz (Schritte d–g). R^7 in diesem Schema ist wie in den Verbindungen der Formel (I) definiert.

[0114] Das für die Synthesen gemäß Schema 6 verwendete Cyano-substituierte Indolin ($n = 1$, $m = 0$, $\text{R}' = \text{H}$, $\text{R} = \text{H}$) wird nach literaturbekannter Synthesevorschrift synthetisiert: [CAS: 115661-82-0], US 5380857, EP 257583. Weitere substituierte 7-Cyanoindoline ($n = 1$, $m = 0$, $\text{R}' = \text{H}$) werden nach den für Schema 2 beschriebenen literaturbekannten Synthesen aus den entsprechend substituierten Indolen synthetisiert wie für: $\text{R} = 4\text{-OMe}$ [CAS: 389628-45-9], WO 2002004440, US 2003069245; $\text{R} = 4\text{-F}$ [CAS: 313337-33-6], kommerziell verfügbar; $\text{R} = 6\text{-NO}_2$ [CAS: 354807-15-1], Heterocycles 2001, 55, 1151–59. Weitere substituierte 7-Cyanoalkylindoline ($n = 1$, $m = 1$, $\text{R}' = 0$) werden durch regioselektive Reduktion der entsprechenden kommerziell erhältlichen Indole nach den für Schema 2 beschriebenen literaturbekannten Synthesen synthetisiert, wie für: $\text{R} = \text{H}$ [CAS: 8299-98-2], $\text{R} = 4\text{-F}$ [CAS: 1000516-43-7], $\text{R} = 4\text{-OMe}$ [CAS: 1000558-59-7]. 7-Aminoindolin [CAS: 2759-12-8] und 7-Methylaminoindolin [CAS: 2580-93-0], (J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 4061–68), werden direkt gemäß Schritt b und c umgesetzt.

[0115] Die in Schritt b und c gemäß Schema 6 eingesetzten 8-Alkylamino-substituierten Tetrahydrochinoline ($n = 2$, $\text{R}, \text{R}' = \text{H}$, $m = 0$, CAS: 148287-05-2) und ($n = 2$, $\text{R}, \text{R}' = \text{H}$, $m = 1$, CAS: 148287-05-2) sind kommerziell verfügbar oder durch literaturbekannte Synthesen zugänglich (FR 2675801, J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 4061–68).

Schema 6



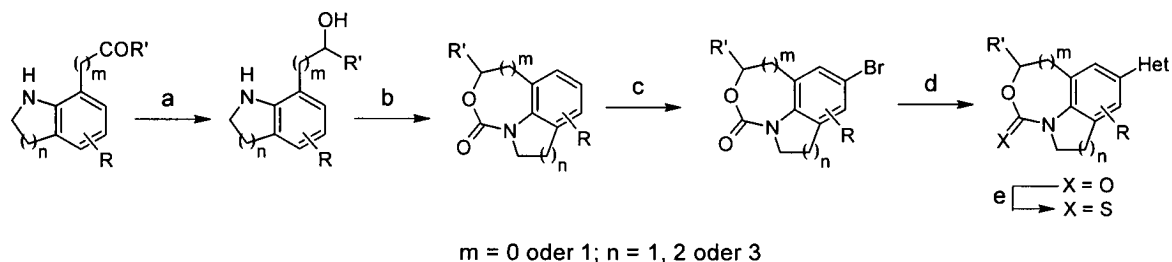
Schema 6: a) LiAlH_4 , THF oder Et_2O , RT bis 65°C , oder $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, THF; b) $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{NH}_2$, Pyridin, 50°C bis 150°C ; c) ClCO_2Me , oder: Triphosgen, THF; d) NBS, DMF, 0°C ; e) Het-B(OR)_2 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , Toluol/Ethanol/Wasser, 100°C , oder: $\text{Pd(PPh}_3)_4$, NaHCO_3 , DMF/Wasser, μw , 150°C ; f) $\text{R}^7\text{-Br}$ oder $\text{R}^7\text{-I}$ (wobei R^7 = Alkyl), DMF oder THF, Base (z. B. K_2CO_3 oder NaH), RT bis 65°C ; g) Lawessons Reagenz, Toluol, 120°C . ($m = 0$ oder 1 ; $n = 1, 2$ oder 3 ; R^7 ist in wie in Formel (I) definiert)

[0116] Analog erfolgt die Synthese von Oxazinoindolonen bzw. Oxazinochinolinonen (Schema 7) ausgehend von Carboxy-substituierten Indolinen ($n = 1$) bzw. Tetrahydrochinolinen ($n = 2$). Nach Reduktion zum Alkohol ausgehend von der Carbonylverbindung (Keton oder Aldehyd, wobei $\text{R}' = \text{Alkyl}$ oder H) oder der Carboxylverbindung (Carbonsäure oder Carbonsäureester wobei $\text{R}' = \text{OH}$ oder OMe bzw. OEt) mittels geeignetem Reduktionsmittel (z. B. NaBH_4 , $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ oder LiAlH_4) bzw. Grignard-Reaktion mit einer Carbonylverbindung (Keton oder Aldehyd, wobei $\text{R}' = \text{Alkyl}$ oder H) (alle Schritt a) folgt die oben beschriebene Synthesesequenz (Schritte b–e).

[0117] Die für die Synthesen gemäß Schema 7 verwendeten 8-Carboxy-substituierten Indoline ($n = 1$, $m = 0$) sind kommerziell verfügbar für: $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{H}$ [143262-21-9], $\text{R} = 6\text{-F}$, $\text{R}' = \text{H}$ [603310-02-7], $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{Me}$ [104019-19-4], $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{OMe}$ [112106-91-9]. Das 8-Carboxyindolin ($\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{OH}$, CAS: 15861-40-2) ist nach literaturbekannten Synthesevorschriften zugänglich (WO 2003103398, J. Med. Chem. 1996, 39, 4692–03). Die um eine Methylengruppe verlängerten 8-Carboxy-substituierten Indoline ($n = 1$, $m = 1$) werden im Falle der Carbonsäure ($\text{R}' = \text{OH}$, $\text{R} = \text{H}$, CAS: 2580-92-9) und des entsprechenden Methylesters ($\text{R}' = \text{OMe}$, $\text{R} = \text{H}$, CAS: 7633-52-5) nach literaturbekannter Synthese erhalten (J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 4061–68). Die entsprechende Ketoverbindung ($\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{Me}$, CAS: 7633-52-5) ist kommerziell erhältlich.

[0118] Die für die Synthesen gemäß Schema 7 verwendeten 8-Carboxy-substituierten Tetrahydrochinoline ($n = 2$, $m = 0$) sind nach literaturbekannten Synthesen zugänglich: $\text{R}' = \text{H}$, $\text{R} = \text{H}$ [CAS: 69906-07-6], Synthesis 1979, 2, 99–100; $\text{R}' = \text{OMe}$, $\text{R} = \text{H}$ [CAS: 477532-02-8], WO 2003022785, J. Org. Chem. 2002, 67, 7890–93; $\text{R}' = \text{OMe}$, $\text{R} = 5\text{-F}$ [CAS: 928839-61-6], WO 2007028789; $\text{R}' = \text{OMe}$, $\text{R} = 5\text{-Br}$ [CAS: 928839-65-0], WO 2007028789. Die Ketoverbindung ($\text{R}' = \text{Me}$, $\text{R} = \text{H}$, CAS: 890093-80-8) ist kommerziell verfügbar, ebenso das um eine Methylengruppe verlängerte 8-Carboxy-substituierte Tetrahydrochinolin ($n = 2$, $m = 1$, $\text{R}' = \text{OH}$, $\text{R} = \text{H}$, CAS: 933727-44-7).

Schema 7



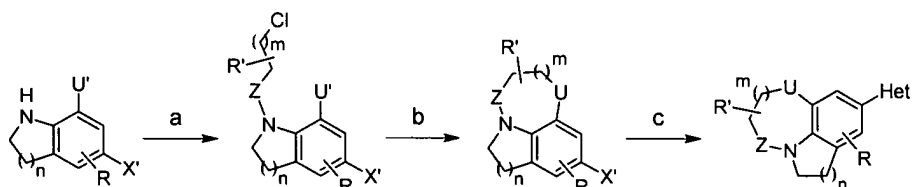
Schema 7: a) LiAlH_4 oder NaBH_4 , Lösemittel (z. B. THF, Et_2O oder MeOH), RT bis 65°C , oder $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, THF (für $\text{R}' = \text{H}$, OH, OMe oder OEt), oder: $\text{R}'\text{MgX}$, THF, 0°C bis RT (für $\text{R}' = \text{Alkyl}$); b) ClCO_2Me , oder: Triphosgen, THF; c) NBS, DMF, 0°C ; d) Het- $\text{B}(\text{OR})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , Toluol/Ethanol/Wasser, 100°C , oder: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NaHCO_3 , DMF/Wasser, μw , 150°C ; e) Lawessons Reagenz, Toluol, 120°C .

[0119] Pyrrolochinoloxalinone, Oxazino- und Thiazinoindolone werden ausgehend von U'-funktionalisierten (wobei $\text{U}' = \text{NH}_2$, NO_2 , OH, SH) Indolinen ($n = 1$) bzw. Tetrahydrochinolinen ($n = 2$) synthetisiert (Schema 8). Dazu erfolgt zunächst eine Acylierung mit einem ω -Chlorcarbonsäure- bzw. Sulfonsäurechlorid (Schritt a). Es folgt eine Zyklisierung via intramolekulare S_N -Reaktion (Schritt b). Anschließend wird ein Heterocyclus über Pd-katalysierte Kreuzkupplung eingeführt (Schritt c). Die in Schema 8 abgebildeten Gruppen X' , U' , U und Z können vor bzw. nach jeder Stufe a, b, oder c weiter chemisch modifiziert werden, z. B. $\text{X}' = \text{OH}$ zu $\text{X}' = \text{OTf}$, $\text{U}' = \text{NO}_2$ zu $\text{U}' = \text{NH}_2$, $\text{U} = \text{NH}$ zu $\text{U} = \text{NR}^7$, $\text{U} = \text{S}$ zu $\text{U} = \text{SO}_{(2)}$ oder $\text{Z} = \text{CO}$ zu $\text{Z} = \text{CS}$. Reaktive funktionelle Gruppen wie z. B. -OH, - NH_2 , -SH sind während der Synthese optional mit geeigneten, literaturbekannten Schutzgruppen zu schützen und zu einem geeigneten Zeitpunkt zu entschützen. U und Z weisen die in Formel (I) angegebenen Bedeutungen auf.

[0120] Die für die Synthesen gemäß Schema 8 verwendeten substituierten Indoline ($n = 1$) werden nach literaturbekannten Synthesevorschriften synthetisiert: ($\text{U}' = \text{OH}$, $\text{X}' = \text{H}$, $\text{R} = \text{H}$, CAS: 4770-38-1, Tetrahedron Lett. 2005, 46, 1021-22), ($\text{U}' = \text{SH}$, $\text{X}' = \text{H}$, $\text{R} = \text{H}$, CAS: 72696-18-5, JP54132597), ($\text{U}' = \text{NH}_2$, $\text{X}' = \text{Br}$, $\text{R} = \text{H}$, CAS: 503621-32-7, WO 2003027090) oder sind kommerziell verfügbar, ($\text{U}' = \text{OMe}$, $\text{X}' = \text{H}$, $\text{R} = \text{H}$, CAS: 334986-38-1), ($\text{U}' = \text{NH}_2$, $\text{X}' = \text{H}$, $\text{R} = \text{H}$, CAS: 2759-12-8), ($\text{U}' = \text{OMe}$, $\text{X}' = \text{OMe}$, $\text{R} = \text{H}$, CAS: 82260-13-7). Weitere substituierte Indoline ($n = 1$) werden durch regioselektive Reduktion der entsprechenden kommerziell erhältlichen Indole nach den für Schema 2 beschriebenen literaturbekannten Synthesen synthetisiert.

[0121] Die für die Synthesen gemäß Schema 8 verwendeten substituierten Tetrahydrochinoline ($n = 2$) werden nach literaturbekannten Synthesevorschriften synthetisiert: ($\text{U}' = \text{SH}$, $\text{X}' = \text{H}$, $\text{R} = \text{H}$, CAS: 21570-31-0, J. Org. Chem. 1963, 28, 2581-7), ($\text{U}' = \text{NH}_2$, $\text{X}' = \text{Br}$, $\text{R} = \text{H}$, CAS: 859959-07-2, Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 1911, 20, 183-200), ($\text{U}' = \text{NH}_2$, $\text{X}' = \text{OMe}$, $\text{R} = \text{H}$, CAS: 19279-83-5, US2007032469, EP146370) oder sind kommerziell verfügbar ($\text{U}' = \text{OH}$, $\text{X}' = \text{H}$, $\text{R} = \text{H}$, CAS: 6640-50-2), ($\text{U}' = \text{OMe}$, $\text{X}' = \text{OMe}$, $\text{R} = \text{H}$, CAS: 953906-79-1), ($\text{U}' = \text{OMe}$, $\text{X}' = \text{H}$, $\text{R} = \text{H}$, CAS: 53899-17-5).

Schema 8



Schema 8: $\text{X}' = \text{I}$, Br, Cl, OH, Triflat; $\text{U}' = \text{NH}_2$ (z. B. via Reduktion aus $\text{U}' = \text{NO}_2$ nach Schritt b), OH, SH; a) ω -Cl-Alkyl-ZCl (wobei $\text{Z} = \text{CO}$, SO_2); b) DMF oder THF, Base (z. B. K_2CO_3 oder NaH), RT bis 65°C ; c) Het- $\text{B}(\text{OR}')_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , Toluol/Ethanol/Wasser, 100°C , oder: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NaHCO_3 , DMF/Wasser, μw , 150°C ; für $\text{Z} = \text{CO}$ Umsetzung zu CS via Lawessons Reagenz, Toluol, 120°C ; für $\text{U} = \text{S}$ Umsetzung zu SO bzw. SO_2 via Oxidation, z. B. mCPBA, Dioxan; für $\text{U} = \text{NH}$ Umsetzung zu NR^7 durch Reaktion mit $\text{R}^7\text{-I}$ oder $\text{R}^7\text{-Br}$ ($m = 0$ oder 1; $n = 1, 2$ oder 3).

[0122] Die für die Synthesen verwendeten Indoline können durch Reduktion (z. B. mit Natriumcyanoborhydrid) aus den entsprechenden Indolen erhalten werden. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können durch li-

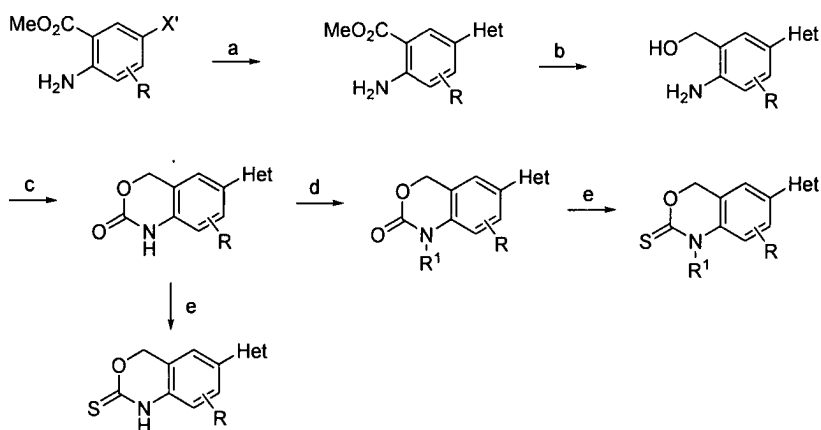
teraturbekannte Methoden auch enantiomerenrein erhalten werden, beispielsweise durch Salzbildung mit optisch aktiven Säuren (z. B. (+)- oder (-)-Mandelsäure) und anschließender Trennung der diastereomeren Salze durch fraktionierte Kristallisation oder durch Derivatisierung mit einem chiralen Auxiliär und anschließender Trennung der diastereomeren Produkte durch Chromatographie und/oder Kristallisation. Die absolute Konfiguration neu generierter Stereozentren kann röntgenographisch bestimmt werden.

[0123] Synthesen weiterer heterocyclischer Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) können wie in den nachfolgend aufgeführten Schemata gezeigt durchgeführt werden (Schema 9–18). R steht in den Schemata 9, 10 und 12 kollektiv für R², R³ und R⁴ in Formel (I) an den dort angegebenen Positionen.

[0124] Die für die Synthesen gemäß Schema 9 verwendeten substituierten 2-Aminobenzoessäuremethylester (Anthranilsäuremethylester) mit Abgangsgruppe in 5-Position (X' = Br) sind kommerziell verfügbar oder werden nach literaturbekannten Synthesevorschriften synthetisiert: R = H [CAS: 52727-57-8], kommerziell verfügbar; R = 4'-Pr [CAS: 100018-13-2], kommerziell verfügbar; R = 3-Me [CAS: 206548-14-3], kommerziell verfügbar; R = 3-Br [CAS: 606-00-8], kommerziell verfügbar; R = 6-Cl [CAS: 943138-46-3], Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 2817–22; R = 6-Me [CAS: 573692-58-7], Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 2817–22; WO 2004108672; R = 6-OMe [CAS: 681247-48-3], Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 2817–22; WO2004033419; R = 6-OEt [CAS: 681247-12-1], Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 2817–22; WO2004033419; R = 6-NO₂ [CAS: 90050-54-7], Tetrahedron 1963, 19, 1911–17; R = 4-NO₂ [CAS: 174566-52-0], WO 9532205; R = 4-OMe [CAS: 169044-96-6], WO 9518097; R = 3-Cl [CAS: 101080-26-6], Zhurnal Oshchei Khimii 1957, 27, 1554–57; R = 3-NO₂ [CAS: 636581-61-8], WO 2007148093; WO 2006099379; R = 3-OMe [CAS: 115378-21-7], WO 2008019372; WO 2005113509.

[0125] Weitere eingesetzte substituierte Anthranilsäuremethylester (X' = OMe), die zunächst durch Entfernung der Methylgruppe und Überführung der Hydroxyfunktion mit Hilfe von Standardverfahren in das entsprechende Triflat derivatisiert werden, sind nach literaturbekannten Synthesen herstellbar für: R = 4-F [CAS: 159768-51-1], Tetrahedron Lett. 2005, 46, 7381–84; EP 635498; EP 602851; R = 4-Cl [CAS: 181434-36-8], WO 9622991; US 5792767.

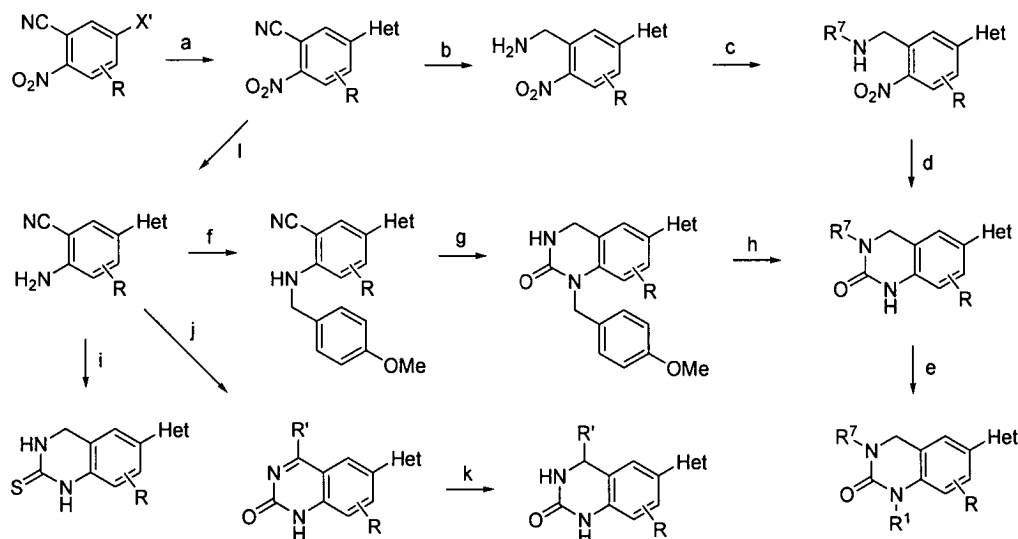
Schema 9



Schema 9: a) Het-B(OR^{'''})₂, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, Toluol/Ethanol/Wasser, 100°C, oder: Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃, DMF/Wasser, μ w, 150°C; b) DIBAL, THF; c) Triphosgen, THF; d) R¹-Br oder R¹-I (wobei R¹ = Alkyl, Cycloalkyl), DMF oder THF, Base (z. B. K₂CO₃ oder NaH), RT bis 65°C; e) Lawessons Reagenz, Toluol, 120°C. X' steht für Halogen (insbesondere Br) oder Triflat (OTf, erzeugt aus OH oder OMe).

[0126] Die für die Synthesen gemäß Schema 10 verwendeten substituierten 2-Nitrobenzonitrile mit Abgangsgruppe in Position 5 (X' = Br, Cl, OTf) sind kommerziell verfügbar oder werden nach literaturbekannten Synthesevorschriften synthetisiert: X' = Br, R = H [CAS: 89642-50-2], J. Org. Chem. 1961, 26, 4967–74; J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 3152–57; X' = Br, R = 4-F [CAS: 927392-00-5], J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 3152–57; JP2007204458; X' = Br, R = 6-Me [CAS: 110127-08-7], US4677219; X' = Cl, R = 4-F [CAS: 906559-47-5], WO 2006088919; X' = Cl, R = 4-Me [CAS: 97113-40-1], J. Med. Chem. 1985, 28, 1387–93; X' = OH, R = 4-Me [CAS: 873999-89-4], kommerziell verfügbar; X' = OH, R = 6-NO₂ [CAS: 861604-57-1], kommerziell verfügbar.

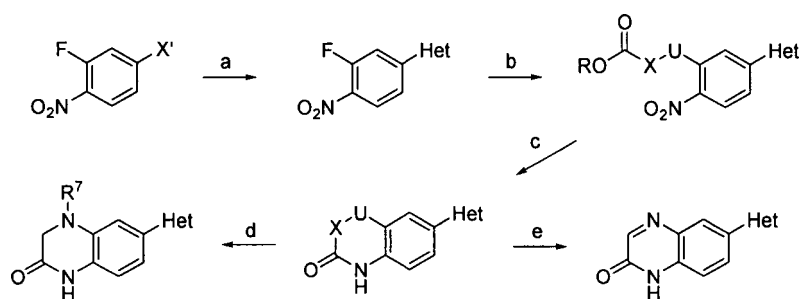
Schema 10



Schema 10: a) Het-B(OR^{'''})₂, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, Toluol/Ethanol/Wasser, 100°C, oder: Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃, DMF/Wasser, μ w, 150°C; b) BH₃·THF, THF; c) R⁷CHO, NaHB(OAc)₃, EtOH, RT; d) 1. H₂ Pd/C, MeOH, 2. Triphosgen, THF; e) R¹-Br oder R¹-I (wobei R¹ = Alkyl), DMF oder THF, Base (z. B. K₂CO₃ oder NaH), RT bis 65°C; f) 4-MeOPhCH₂Cl, NEt₃, MeCN, Hitze; g) 1. LiAlH₄, THF, 2. Triphosgen, THF; h) 1. NaH, R⁷-X, DMF, Hitze, 2. TFA; i) 1. LiAlH₄, THF, 2. EtOCS₂K, Pyridin, Wärme; j) 1. R¹MgBr, THF, 2. ClCO₂Me, THF; k) NaBH₄, MeOH, RT; l) H₂ Pd/C, MeOH. R steht kollektiv für R², R³ und R⁴ in Formel (I). R¹ ist wie R⁵ oder R⁶ in Formel (I) definiert. R¹ und R⁷ sind wie in Formel (I) definiert. X' steht für Halogen (insbesondere: I, Br, Cl) oder Triflat (OTf) bzw. Mesylat (OMS).

[0127] Die für die Synthesen gemäß Schema 11 verwendeten ortho-Fluor-substituierten Nitrobenzene mit einer Abgangsgruppe in Position 4 sind kommerziell verfügbar: X' = Br [CAS: 321-23-3]; X' = Cl [CAS: 70037-8]; X' = OH [CAS: 394-41-2].

Schema 11



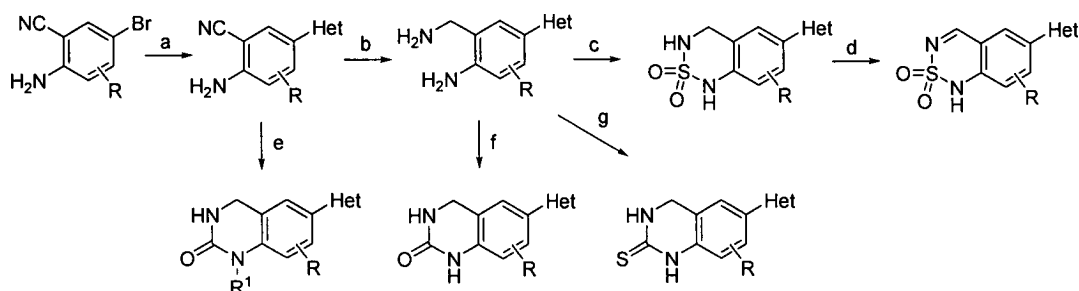
X = z.B. CR⁵R⁶ (z.B. CH₂); U = z.B. NH, S, O; X' = I, Br, Cl, Triflat (OTf)

Schema 11: a) Het-B(OR^{'''})₂, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, Toluol/Ethanol/Wasser, 100°C, oder: Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃, DMF/Wasser μ w, 150°C; b) RO₂CXUH, Base, Lösemittel, Hitze; c) 1. H₂ Pd/C, Lösemittel, 2. Zyklisierung; d) R⁷-Br oder R⁷-I, DMF oder THF, Base (z. B. K₂CO₃ oder NaH), RT oder Wärme; e) H₂O₂, NaOH (aq), Wärme (für U = NH, X = CH₂). X und U sind wie in Formel (I) definiert. R⁵ und R⁶ in der Bedeutung CR⁵R⁶ für U und X sind wie in Formel (I) definiert.

[0128] Die für die Synthesen gemäß Schema 12 verwendeten substituierten 5-Brom-2-Aminobenzonitrile sind kommerziell verfügbar oder werden nach literaturbekannten Synthesevorschriften synthetisiert: R = H [CAS: 39263-32-6]; R = 3-Cl [CAS: 914636-86-5]; R = 3-Br [CAS: 68385-95-5]; R = 3-Cl/6-F [CAS: 1000577-60-5]; R = 4-Cl [CAS: 671795-60-1]; R = 6-F [CAS: 845866-92-4]; R = 3-CF₃ [CAS: 1000571-53-8]; alle kommerziell verfügbar. R = 3-OMe [CAS: 176718-54-0], Chem. Pharm. Bull. 1996, 44, 547-51; R = 3-CN [CAS: 40249-43-2], JP 59134770, DE 2137719, GB 1411913; R = 3-CN/4-Me [CAS: 88817-30-5], US

4582898, DE 3220117; R = 4-F/6-Me [CAS: 927392-19-6], WO 2007020936; R = 6-Me [CAS: 110127-09-8], WO 9418980; R = 6-Cl [CAS: 159020-87-8], WO 9418980.

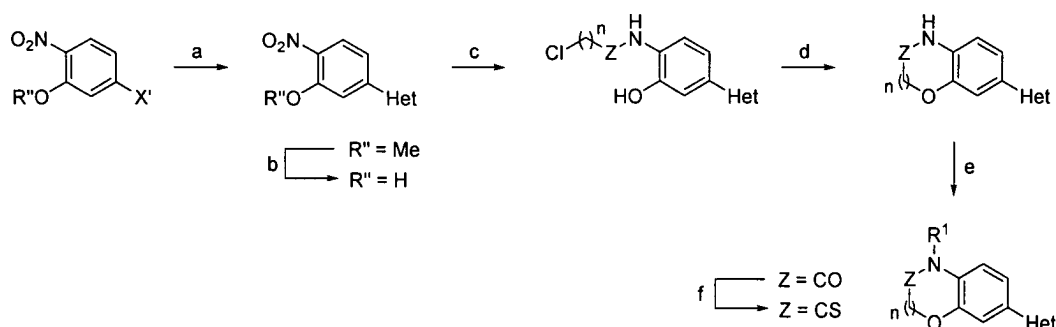
Schema 12



Schema 12: a) Het-B(OR)₂, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, Toluol/Ethanol/Wasser, 100°C, oder: Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃, DMF/Wasser, μ w, 150°C; b) LiAlH₄, THF; c) H₂NSO₂NH₂, Pyridin, Wärme; d) KMnO₄, Base; e) 1. R¹-Br oder R¹-I, DMF oder THF, Base (z. B. K₂CO₃ oder NaH), RT oder Wärme, 2. LiAlH₄, THF, 3. Triphosgen, THF; f) Triphosgen, THF; g) EtOCS₂K, Pyridin, Wärme. R steht kollektiv für R², R³ und R⁴ in Formel (I). R¹ ist wie in Formel (I) definiert.

[0129] Das für die Synthesen gemäß Schema 13 verwendete 4-Brom-1-methoxy-2-nitrobenzen [CAS: 771583-12-1] wird nach literaturbekannter Synthesevorschrift synthetisiert (WO 2008014822). 4-Chlor-1-methoxy-2-nitrobenzen [CAS: 109319-85-9] ist kommerziell verfügbar.

Schema 13



X' = Br, Cl, OTf; Z = CO, SO₂, n = 1, 2

Schema 13: a) Het-B(OR'')₂, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, Toluol/Ethanol/Wasser, 100°C, oder: Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃, DMF/Wasser, μ w, 150°C; b) LiCl, DMF, Rückfluß oder HBr, AcOH, Hitze; c) 1. Zn, AcOH, 2. Cl(CH₂)_nZCl, Base, Lösemittel; d) K₂CO₃, Lösemittel, Wärme; e) R¹-Br oder R¹-I, DMF oder THF, Base (z. B. K₂CO₃ oder NaH), RT oder Wärme; f) Lawessons Reagenz, Toluol, 120°C. R¹ und Het sind wie in Formel (I) definiert.

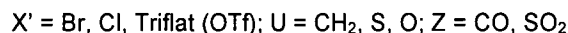
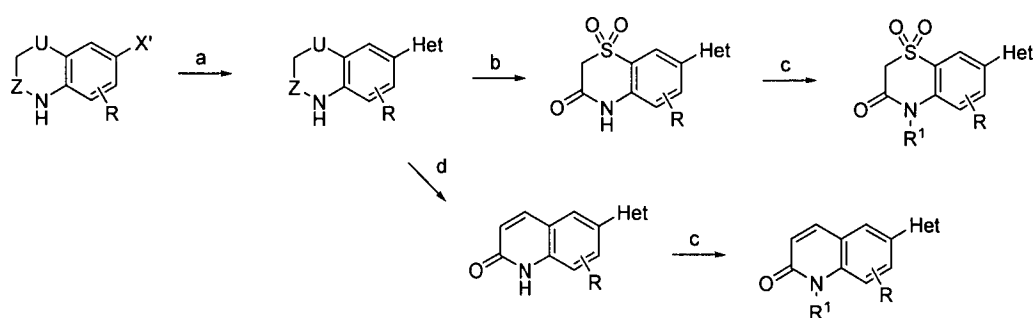
[0130] Die für die Synthesen gemäß Schema 14 verwendeten substituierten, 3,4-Dihydrochinolinone (U = CH₂, Z = CO) mit einer Abgangsgruppe (X' = OTf, Br, Cl) in Position 6 werden nach literaturbekannten Synthesevorschriften synthetisiert oder sind kommerziell verfügbar: (X' = Br, R = H, CAS: 3279-90-1), (X' = OH, R = H, CAS: 54197-66-9), (X' = Br, R = 8-NO₂, CAS: 858213-76-0), (X' = Cl, R = 7-Me, CAS: 116936-84-6) alle kommerziell verfügbar; (X' = Br, R = 8-Me, CAS: 1872-69-1, FR 1531330, US 330502, GB1046226); (X' = Br, R = 5-OH, CAS: 148934-11-6, Organic Preparation & Procedures International 1993, 25, 223-28); (X' = Cl, R = 7-OH, CAS: 72565-97-0, US 4482560, DE 3034237, DE 2912105); (X' = Cl, R = 7-OMe, CAS: 72565-96-9, US 4482560, DE 3034237, DE 2912105); (X' = Cl, R = 7-NH₂, CAS: 813425-54-6, WO 2004110986); (X' = Cl, R = 8-Me, CAS: 2004-25-3, FR 1531330, DE 1289051); (X' = OH, R = 8-F, CAS: 143268-82-0, J. Med. Chem. 1992, 35, 3607-12); (X' = OH, R = 8-Cl, CAS: 119729-98-5, J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 1279-81); (X' = OH, R = 7-Br, CAS: 71100-14-6, JP54032481); (X' = OH, R = 7-OMe, CAS: 68360-27-0, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1978, 5, 440-46); (X' = OH, R = 7-NO₂, CAS: 359864-62-3, Chem. Pharm. Bull. 2001, 49, 822-29); (X' = OH, R = 7-CO₂H, CAS: 59865-01-9, JP 51016679); (X' = OH, R = 5-Cl, CAS: 69592-12-7, DE 2825048).

[0131] Die für die Synthesen gemäß Schema 14 verwendeten substituierten 2H-Benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (U = O, Z = CO) mit einer Abgangsgruppe (X' = Br, OTf) in Position 7 werden nach literaturbekannten Synthesevorschriften synthetisiert oder sind kommerziell verfügbar: (X' = Br, R = H, CAS: 321436-06-0, kommerziell verfügbar; (X' = OH, R = H, CAS: 67193-97-9, WO 2006027684); (X' = OMe, R = 5-Cl, CAS: 138035-69-5, Heterocycles 1991, 32, 1681–85); (X' = OMe, R = H, CAS: 6529-94-8, J. Med. Chem. 1987, 30, 580–83);

[0132] Die für die Synthesen gemäß Schema 14 verwendeten substituierten 2H-Benzo[b][1,4]thiazin-3(4H)-one (U = S, Z = CO) mit einer Abgangsgruppe (X' = Br, OTf) in Position 7 werden nach literaturbekannten Synthesevorschriften synthetisiert oder sind kommerziell verfügbar: (X' = Br, R = H, CAS: 90814-91-8), (X' = OH, R = H, CAS: 91375-75-6), (X' = OMe, R = H, CAS: 22726-30-3) alle kommerziell verfügbar.

[0133] Die für die Synthesen gemäß Schema 14 verwendeten substituierten cyclischen Sulfonamide (U = CH₂, Z = SO₂) mit einer Abgangsgruppe (X' = Br, OTf) in Position 6 werden nach literaturbekannten Synthesevorschriften synthetisiert: (X' = Br, R = H, CAS: 3279-87-6, US3303190, J. Org. Chem. 1965, 30, 3163–66); (X' = OMe, R = H, CAS: 93427-20-4, J. Org. Chem. 1984, 49, 9124–39).

Schema 14

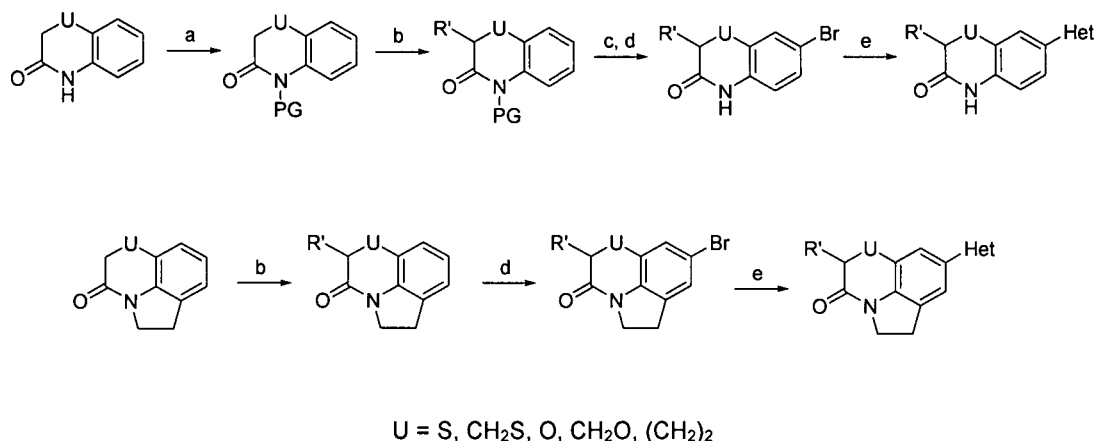


Schema 14: a) Het-B(OR'')₂, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, Toluol/Ethanol/Wasser, 100°C, oder: Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃, DMF/Wasser, μ w, 150°C; b) (für U = S, Z = CO) mCPBA, Dioxan, Wärme; c) R¹-Br oder R¹-I, DMF oder THF, Base (z. B. K₂CO₃ oder NaH), RT oder Wärme; d) (für U = CH₂, Z = CO) NBS, (BzO)₂, CHCl₃, Wärme. R¹, U, Z und Het sind wie in Formel (I) definiert. R steht kollektiv für R², R³ und R⁴ in Formel (I).

[0134] Die für die Synthesen gemäß Schema 15 verwendeten bicyclischen Ausgangsverbindungen 3,4-Dihydrochinolinon (U = CH₂), CAS: 553-03-7; 2H-Benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (U = O), CAS: 5466-88-6; 2H-Benzo[b][1,4]thiazin-3(4H)-one (U = S), CAS: 5325-20-2; Benzo[e][1,4]oxazepin-2(1H,3H,5H)-on (U = CH₂O), CAS: 3693-08-1; 4,5-Dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on (U = CH₂-CH₂), CAS: 4424-80-0 sind kommerziell verfügbar. Benzo[e][1,4]thiazepin-2(1H,3H,5H)-on (U = CH₂S) wird nach literaturbekannter Synthesevorschrift synthetisiert (CAS: 1128-46-7, J. Org. Chem. 1965, 30, 3111–14).

[0135] Die für die Synthesen gemäß Schema 15 verwendeten tricyclischen Ausgangsverbindungen werden nach literaturbekannten Synthesevorschriften synthetisiert oder sind kommerziell verfügbar: U = CH₂, CAS: 57369-32-1, kommerziell verfügbar; U = O, CAS: 67548-65-6, JP 54132597, JP 53062829; U = S, CAS: 72696-16-3, JP54132597; (U = CH₂-CH₂), CAS: 221692-31-5, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 701–04).

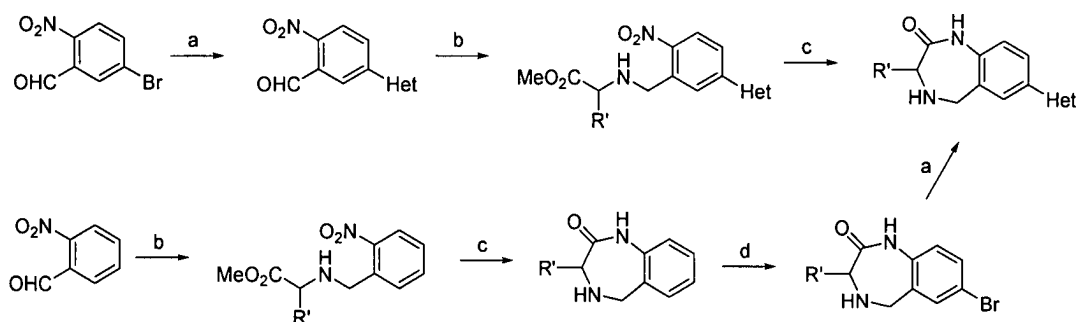
Schema 15



Schema 15: a) Einführung einer Schutzgruppe (PG) (z. B. Boc₂O, Base, Lösemittel); b) 1. LDA, THF, – 78°C, 2. Zugabe von R'-X' (wobei X' = I, Br, Cl, OTf, OMs), erwärmen bis RT; c) Entfernen der Schutzgruppe (z. B. TFA, Lösemittel); d) NBS, DMF, 0°C; e) Het-B(OR''')₂, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, Toluol/Ethanol/H₂O, 100°C, oder: Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃, DMF/Wasser, μ w, 150°C. R' steht kollektiv für R⁵ und R⁶ in der Bedeutung CR⁵R⁶ von U, X und Y in Formel (I). Het und U sind wie in Formel (I) definiert.

[0136] Der für die Synthesen gemäß Schema 16 verwendete 5-Brom-2-nitrobenzaldehyde (CAS: 20357-20-4) ist kommerziell verfügbar oder nach literaturbekannter Synthese leicht zugänglich (Org. Lett. 2003, 5, 2251–53). 2-Nitrobenzaldehyd (CAS: 552-89-6) ist ebenfalls kommerziell verfügbar.

Schema 16

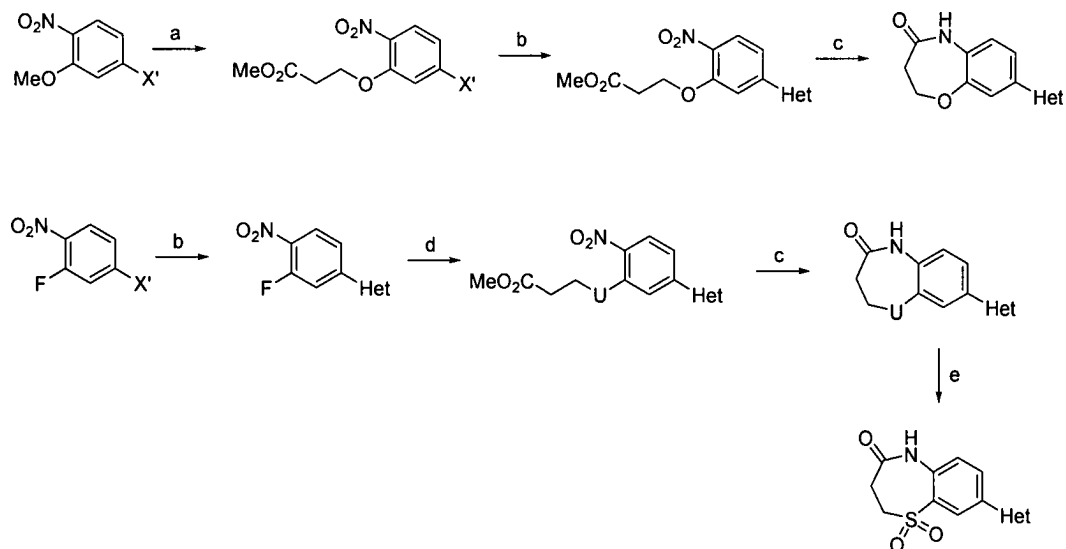


Schema 16: a) Het-B(OR''')₂, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, Toluol/Ethanol/Wasser, 100°C, oder: Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃, DMF/Wasser, μ w, 150°C; b) RCH(NH₂)CO₂Me, MeOH, NaBH₃CN; c) 1. H₂, Pd/C, EtOAc, 2. AlMe₃, Toluol, 0°C; d) NBS, DMF, 0°C. R' steht kollektiv für R⁵ und R⁶ in der Bedeutung CR⁵R⁶ von U, X und Y in Formel (I).

[0137] Das für die Synthesen gemäß Schema 17 verwendete 4-Chlor-2-methoxy-1-nitrobenzen (X' = Cl), CAS: 6627-53-8 ist kommerziell verfügbar. Das 4-Brom-2-methoxy-1-nitrobenzen (X' = Br), CAS: 103966-66-1 wird nach literaturbekannter Synthesevorschrift synthetisiert (WO 2006040182, WO 2002036588, WO 2001032631), ebenso 3-Methoxy-4-nitrophenol (X' = OH, CAS: 16292-95-8; Org. Lett. 2008, 10, 997–1000).

[0138] Die für die Synthesen gemäß Schema 17 verwendeten Ausgangsverbindungen 4-Brom-2-fluor-1-nitrobenzen (X' = Br, CAS: 321-23-3), 4-Chlor-2-fluor-1-nitrobenzen (X' = Cl, CAS: 700-37-8) sowie 3-Fluor-4-nitrophenol (X' = OH, CAS: 394-41-2) sind kommerziell verfügbar.

Schema 17

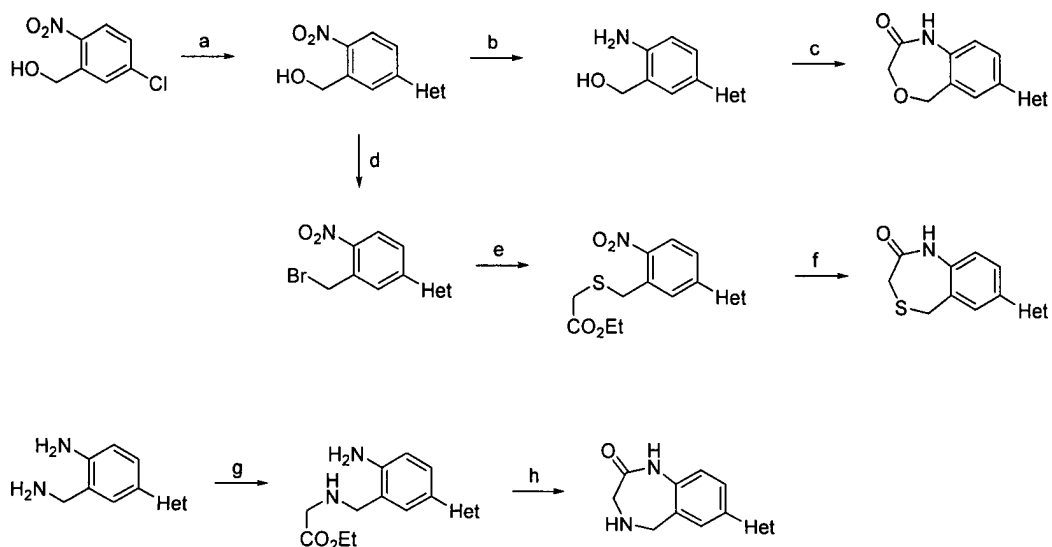


X' = Cl, Br, OTf; U = S, O, NH

Schema 17: a) 1. LiCl, DMF, Rückfluß oder HBr, AcOH, Hitze, 2. $\text{MeO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{X}'$ (wobei $\text{X}' = \text{Br}, \text{Cl}, \text{OTf}$), Base, Lösemittel, Wärme; b) Het-B(OR''')₂, Pd-Kat., Base, Lösemittel, Wärme; c) 1. Zn, AcOH oder H₂, MeOH, Pd/C, 2. EDC, Lösemittel (DMF, oder Xylen), Hitze; d) $\text{MeO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{UH}$, Base, Lösemittel, Wärme; e) für U = S, mCP-BA, Dioxan.

[0139] Das für die Synthesen gemäß Schema 18 verwendete (5-Chloro-2-nitrophenyl)methanol [CAS: 73033-58-6] ist kommerziell verfügbar. Die für Schritt g benötigte Diaminoverbindung wird wie in Schema 12 beschrieben synthetisiert.

Schema 18

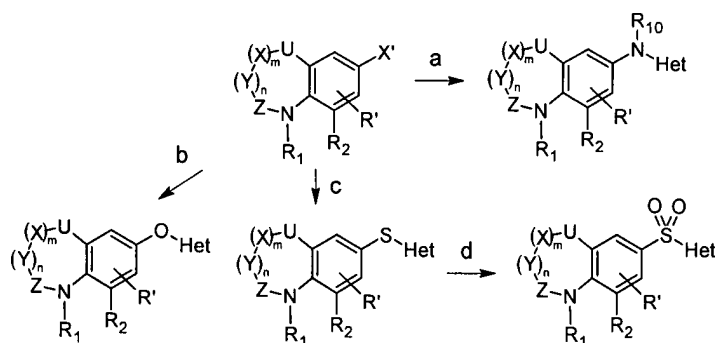


Schema 18: a) Het-B(OR''')₂, Pd-Kat., Base, Lösemittel, Wärme; b) Zn, AcOH; c) 1. ClCH_2COCl , Base (z. B. NEt_3), Lösemittel, 2. NaH, THF; d) PBr_3 , Pyridin; e) 1. $\text{EtO}_2\text{CCH}_2\text{SH}$, K_2CO_3 , DMF, 2. Zn, AcOH; Lösemittel, Rückfluß.

[0140] Die für die Synthesen gemäß Schema 19 eingesetzten Ausgangsverbindungen sind synthetisch bzw. kommerziell zugänglich wie in oben dargestellten Synthesen beschrieben (vgl. hierzu Schemata 1, 2, 6, 7, 8,

14, 15 und 16).

Schema 19



Schema 19: a) Het-NHR¹⁰, Pd-Katalysator (z. B. Pd₂(dba)₃, PdCl₂(P-orthotolyl)₂) und evtl. Ligand (z. B. BINAP, dppf), Base (NaO^tBu oder LHMDs), Lösemittel (Toluol oder Dioxan), Rückfluss; b) Het-OH, Cu-Katalysator (z. B. CuCl, CuI, CuO), Base (z. B. K₂CO₃, Cs₂CO₃, Pyridin), Lösemittel (z. B. NMP, DMSO), 100–150°C, oder: Het-OH, Pd(OAc)₂, Ligand, K₃PO₄, Toluol, Rückfluss; c) Het-SH, Cu-Katalysator (z. B. CuCl, CuI, CuO), Base (z. B. K₂CO₃, Cs₂CO₃, Pyridin), Lösemittel (z. B. NMP, DMSO), 100–150°C, oder: Het-SH, Pd₂(dba)₃, Ligand, KO^tBu, Toluol, Rückfluss; d) mCPBA, Dioxan (m = 0, 1; n = 0, 1; X' = OTf, Br, I, Cl; Het ist wie in Formel (I) definiert).

[0141] Dem Fachmann sind die genauen Reaktionsbedingungen der in Schemata 1–19 dargestellten Reaktionen, die alle Analogieverfahren sind, geläufig. Weitere Einzelheiten sind auch den nachstehenden Beispielen zu entnehmen.

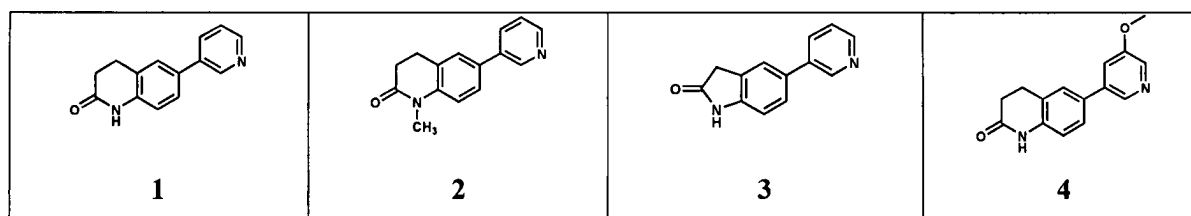
[0142] Reaktive funktionelle Gruppen der Ausgangsverbindungen oder während der Synthese erhaltene Zwischenprodukte (z. B. Alkohole, Thiole, Amine, Carbonsäuren u. a.) sind gegebenenfalls in Abhängigkeit von den jeweiligen Reaktionsbedingungen unter Verwendung literaturbekannter, in der organischen Synthese üblicher Schutzgruppen zu schützen. Zu geeigneten Zeitpunkten der Synthesen werden die eingeführten Schutzgruppen mit Hilfe literaturbekannter Reaktionsbedingungen wieder entfernt. (Siehe z. B. Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (3rd Edition, John Wiley & Sons Inc. 1999) und Philip J. Kocienski, *Protecting Groups* (3rd Edition, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 2005).

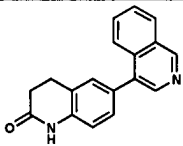
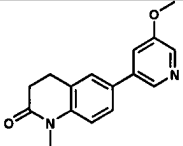
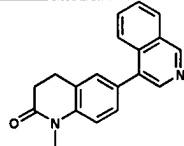
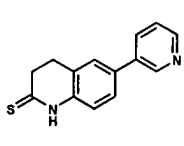
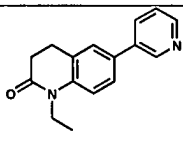
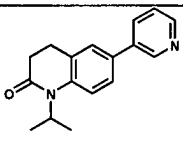
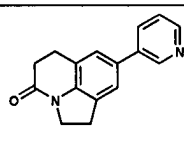
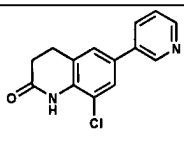
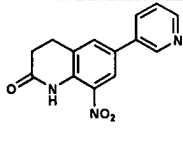
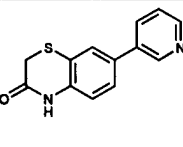
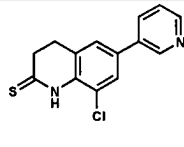
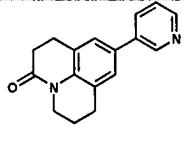
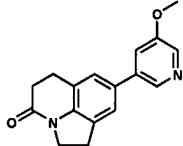
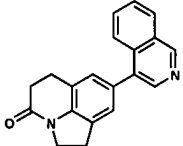
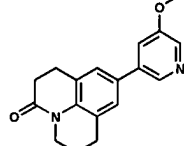
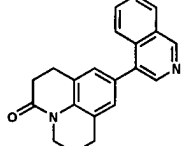
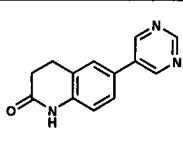
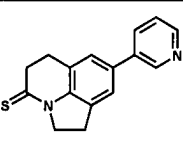
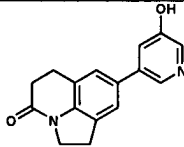
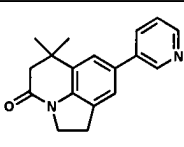
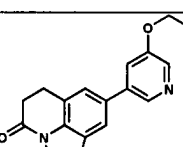
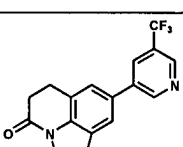
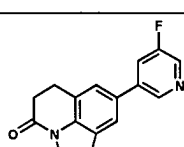
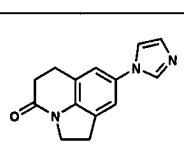
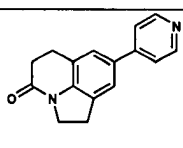
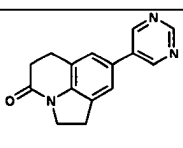
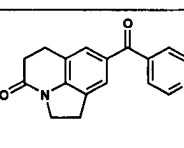
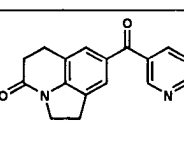
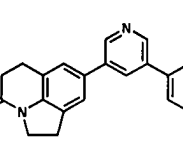
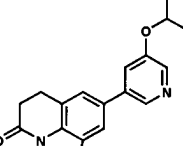
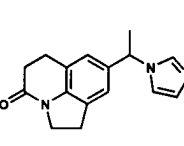
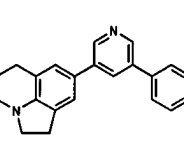
[0143] Die Reaktionsprodukte können gemäß dem Fachmann bekannten Verfahren in ihre stabilen Salze überführt werden, bevorzugt in HCl-Salze oder andere pharmazeutisch annehmbare Salze.

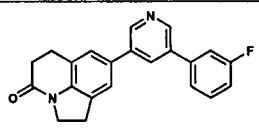
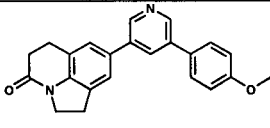
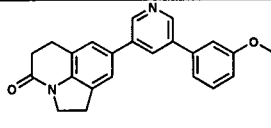
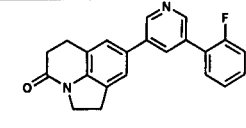
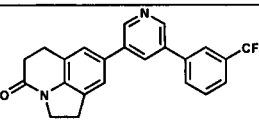
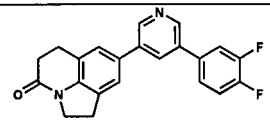
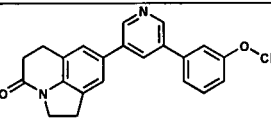
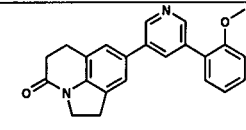
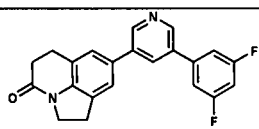
Beispiele:

[0144] Die folgenden Beispiele dienen der Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung und sind nicht als Beschränkung zu sehen.

[0145] Chemische und analytische Methoden: Schmelzpunkte wurden mit einer Mettler FP1 Schmelzpunktapparatur gemessen und wurden nicht korrigiert. ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren wurden auf einem Bruker DRX-500 (500 MHz) Instrument aufgenommen. Chemische Verschiebungen sind in Teile pro Millio (parts per million (ppm)) angegeben und Tetramethylsilan (TMS) wurde als interner Standard für die Spektren in DM-SO-d₆ und CDCl₃ verwendet. Alle Kopplungskonstanten (J) sind in Hertz (Hz) angegeben. Massenspektren (LC/MS) wurden mit einem TSQ Quantum (Thermo Electron Corporation) Instrument mit einer RP18 100-3 Säule (Macherey, Nagel & Co) und mit Wasser/Acetonitril Mischungen als Eluenten gemessen. Alle Reagenzien wurden kommerziell erhalten und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Lösemittel wurden vor der Reaktionsdurchführung frisch destilliert. Trockene Lösemittel wurden durch Destillation von geeigneten Trockenmitteln erhalten und unter Stickstoffatmosphäre über Molsieb (4Å) aufbewahrt. Zur Flash-Chromatographie wurden mit Kieselgel 40 (35/40–63/70 µm) (Macherey, Nagel & Co) gepackte Säulen verwendet. Zur Dünnschichtchromatographie wurden Alugram SIL G/UV254 (Macherey Nagel & Co) Fertigfolien verwendet. Diese wurden zur Sichtbarmachung UV-absorbierender Substanzen mit UV-Licht bestrahlt. Darüber hinaus wurden eine basische Kaliumpermanganatlösung sowie eine schwefelsaure Cersulfat-Molybdäntrioxid-Lösung als Tauchreagenz verwendet. Alle Mikrowellenreaktionen wurden in einem CEM-Discover Monomode Mikrowellenapparat durchgeführt.



 5	 6	 7	 8
 9	 10	 11	 12
 13	 14	 15	 16
 17	 18	 19	 20
 21	 22	 23	 24
 25	 26	 27	 28
 29	 30	 31	 32
 33	 34	 35	 36

 37	 38	 39	 40
 41	 42	 43	 44
 45			

Synthesen der Ausgangsverbindungen und Zwischenstufen:

Synthesebeispiel 1: 6-Brom-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

[0146] Zu einer Lösung von 3,4-Dihydro-1H-chinolin-2-on (10,0 g, 67,9 mmol) in 100 ml trockenem DMF wurde bei 0°C eine Lösung von N-Bromsuccinimid (12,7 g, 71,3 mmol) in 150 ml trockenem N,N-Dimethylformamid (DMF) tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für weitere 2 h bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 400 ml Wasser und 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Ethylacetat (3 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 × 200 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde mit kaltem Ether gewaschen, wodurch reines 6-Brom-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (13,6 g, 60,3 mmol, 89%) in Form farbloser Nadeln erhalten wurde.

Synthesebeispiel 2: 6-Brom-1-methyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

[0147] Zu einer Lösung von 6-Brom-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (339 mg, 1,50 mmol) in 15 ml trockenem DMF wurde portionsweise Kalium-tert-butylat (336 mg, 3,0 mmol) gegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Methyljodid (426 mg, 3,0 mmol) in 5 ml trockenem DMF zuge tropft und weitere 18 h gerührt. Nach Zugabe von 100 ml 1 N HCl wurde mit Ethylacetat (2 × 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Mg SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat, 7/3, R_f = 0,21) ergab 6-Brom-1-methyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (281 mg, 1,17 mmol, 78%) als farblose Nadeln.

Synthesebeispiel 3: 6-Brom-1-ethyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

[0148] Zu einer Lösung von 6-Brom-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (750 mg, 3,32 mmol) in 20 ml trockenem DMF wurde portionsweise Kalium-tert-butylat (804 mg, 6,64 mmol) gegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Ethylbromid (724 mg, 6,64 mmol) in 10 ml trockenem DMF zugetropft und weitere 18 h gerührt. Nach Zugabe von 150 ml 1 N HCl wurde mit Ethylacetat (2 × 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat, 1/1, R_f = 0,52) ergab 6-Brom-1-ethyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (583 mg, 2,29 mmol, 59%) als farblosen Feststoff.

Synthesebeispiel 4: 6-Brom-1-isopropyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

[0149] Zu einer Lösung von 6-Brom-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (750 mg, 3,32 mmol) in 20 ml trockenem DMF wurde portionsweise Kalium-tert-butylat (804 mg, 6,64 mmol) gegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Isopropylbromid (814 mg, 6,64 mmol) in 10 ml trockenem DMF zugetropft auf 80°C erwärmt und weitere 48 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von 150 ml 1 N HCl wurde mit Ethylacetat (2 × 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ge-

sättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat, 4/1, $R_f = 0,21$) ergab 6-Brom-1-isopropyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (347 mg, 1,29 mmol, 33%) als farblosen Feststoff.

Synthesebeispiel 5: 1,2,5,6-Tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on

[0150] Eine Lösung von 3-Chlorpropanoylchlorid (9,1 ml, 95,0 mmol) in 20 ml trockenem Aceton wurde tropfenweise zu einer Lösung von Indolin (20,5 g, 0,21 mol) in 80 ml trockenem Aceton gegeben und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde nach Abkühlen auf Raumtemperatur in 500 ml 2 N HCl gegeben und mit Ethylacetat (3×150 ml) extrahiert. Nach Waschen mit 1 N HCl und gesättigter Kochsalzlösung und anschließendem Trocknen über MgSO_4 wurde durch Entfernen des Solvens im Vakuum das Acylierungsrohprodukt in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten. Dieses wurde ohne weitere Aufreinigung portionsweise zu einer Schmelze aus AlCl_3 (60,0 g, 0,45 mol) und NaCl (17,5 g, 300 mmol) bei 150°C gegeben und weitere 30 min gerührt. Nach Abkühlen wurde das überschüssige AlCl_3 durch Zugabe einer kalten Mischung aus 20 ml konzentrierter Salzsäure und 500 ml Wasser zersetzt. Extraktion mit Ethylacetat (3×200 ml), Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Solvens im Vakuum lieferte einen gelben Feststoff. Umkristallisieren aus Aceton/Ether ergab 1,2,5,6-Tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (11,8 g, 65,8 mmol, 69%) in Form farbloser Nadeln.

Synthesebeispiel 6: 1,2,6,7-Tetrahydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolin-3-on

[0151] Eine Lösung von 3-Chlorpropanoylchlorid (9,1 ml, 95,0 mmol) in 20 ml trockenem Aceton wurde tropfenweise zu einer Lösung von 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin (26,6 g, 0,20 mol) in 80 ml trockenem Aceton gegeben und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde nach Abkühlen auf Raumtemperatur in 500 ml 2 N HCl gegeben und mit Ethylacetat (3×150 ml) extrahiert. Nach Waschen mit 1 N HCl und gesättigter Kochsalzlösung und anschließendem Trocknen über MgSO_4 wurde durch Entfernen des Solvens im Vakuum das Acylierungsrohprodukt in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten. Dieses wurde ohne weitere Aufreinigung portionsweise zu einer Schmelze aus AlCl_3 (60,0 g, 0,45 mol) und NaCl (17,5 g, 300 mmol) bei 150°C gegeben und weitere 30 min gerührt. Nach Abkühlen wurde das überschüssige AlCl_3 durch Zugabe einer kalten Mischung aus 20 ml konzentrierter Salzsäure und 500 ml Wasser zersetzt. Extraktion mit Ethylacetat (3×200 ml), Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Solvens im Vakuum lieferte 1,2,6,7-Tetrahydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolin-3-on (15,6 g, 83,3 mmol, 88%) als gelben Feststoff.

Synthesebeispiel 7: 8-Brom-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on

[0152] Zu einer Lösung von 1,2,5,6-Tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (10,0 g, 55,8 mmol) in 100 ml trockenem DMF wurde bei 0°C eine Lösung von N-Bromsuccinimid (10,4 g, 58,6 mmol) in 150 ml trockenem DMF tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für weitere 2 h bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 400 ml Wasser und 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Ethylacetat (3×150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2×200 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde aus Aceton/Ether umkristallisiert, wodurch reines 8-Brom-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (12,8 g, 50,8 mmol, 91%) in Form gelblicher Nadeln erhalten wurde.

Synthesebeispiel 8: 9-Brom-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolin-3-on

[0153] Zu einer Lösung von 1,2,6,7-Tetrahydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolin-3-on (9,1 g, 48,6 mmol) in 100 ml trockenem DMF wurde bei 0°C eine Lösung von N-Bromsuccinimid (9,08 g, 51,0 mmol) in 150 ml trockenem DMF tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für weitere 2 h bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 400 ml Wasser und 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Ethylacetat (3×150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2×200 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde aus Aceton/Ether umkristallisiert, wodurch reines 9-Brom-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolin-3-on (6,53 g, 24,5 mmol, 50%) in Form gelblicher Nadeln erhalten wurde.

Synthesebeispiel 9: 8-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on

[0154] Zu einer Lösung von Bis(pinacolato)diboran (1,75 g, 6,90 mmol), Kaliumacetat (1,96 g, 20,0 mmol) und [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II) (158 mg, 0,19 mmol) in 50 ml entgastem DMSO wur-

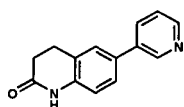
de unter Stickstoff 8-Brom-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (1,58 g, 6,30 mmol) gegeben, und die Mischung 2 h bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde in 100 ml Wasser gegeben und mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (3 × 100 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Aceton umkristallisiert wodurch reines 8-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (1,40 g, 4,68 mmol, 74%) in Form gelblicher Plättchen erhalten wurde.

Versuchsvorschriften zur Synthese der Beispielverbindungen:

[0155] Allgemeine Versuchsvorschrift A: Pyridinboronsäure (0,75 mol, 1 Äquivalent), Arylbromid (0,9–1,3 Äquivalente) und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (43 mg, 37,5 µmol, 5 mol %) werden in 1,5 ml DMF in einem CEM-Mikrowellenreaktionsrohr (10 ml) suspendiert. Zu dieser Suspension wird eine Lösung aus NaHCO₃ (189 mg, 2,25 mmol, 3 Äquivalente) in 1,5 ml Wasser gegeben und das Reaktionsrohr mit einem passenden CEM-Septum verschlossen. Die Reaktionsmischung wird für 15 min bei einer Temperatur von 150°C und einer anfänglichen Mikrowellenleistung von 100 W (Monomode) in einem speziellen Mikrowellen-Synthesegerät (CEM Discover) zur Reaktion gebracht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit Ethylacetat extrahiert (3×). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung der Reaktionsprodukte erfolgt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Ethylacetat/Hexan) und/oder mittels Umkristallisieren. Erhaltene Öle werden durch Fällung mit einer HCl-Lösung (1 N in Diethylether) in die entsprechenden Hydrochloridsalze überführt.

[0156] Allgemeine Versuchsvorschrift B: Pyridinboronsäure (1 Äquivalent), Arylbromid (1,3–1,5 Äquivalente) und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (5 mol %) werden unter Schutzgasatmosphäre (N₂) in einem Lösemittelgemisch aus Toluol/Ethanol (4/1) suspendiert, so dass eine ca. 0,07–0,1 M Boronsäurelösung resultiert. Zu dieser Lösung wird eine 6 N wässrige Na₂CO₃-Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch für 12–18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung der Reaktionsprodukte erfolgt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Ethylacetat/Hexan) und/oder mittels Umkristallisieren. Erhaltene Öle werden durch Fällung mit einer HCl-Lösung (1 N in Diethylether) in die entsprechenden Hydrochloridsalze überführt.

Beispiel 1: 6-Pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

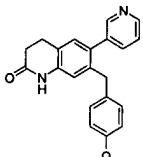
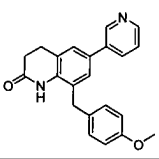
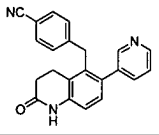
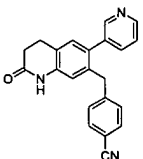
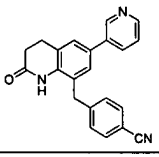
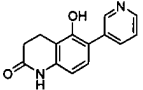
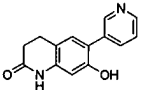
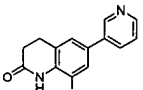
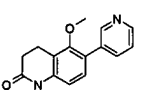
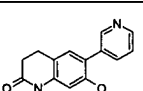
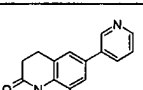
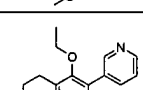
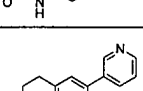


[0157] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A ausgehend von 6-Brom-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (2,71 g, 12,0 mmol) und 3-Pyridinboronsäure (1,23 g, 10,0 mmol) synthetisiert. Nach Umkristallisieren aus Aceton/Diethylether erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (2,15 g, 9,59 mmol, 96%), Smp (Aceton/Diethylether) 189°C, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,49 (t, ³J = 7,3 Hz, 2H), 2,95 (t, ³J = 7,3 Hz, 2H), 6,95 (d, ³J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (ddd, ³J = 7,9 Hz, ³J = 4,7 Hz, ⁵J = 0,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, ³J = 8,2 Hz, ⁴J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (d, ⁴J = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (ddd, ³J = 7,9 Hz, ⁴J = 2,2 Hz, ⁴J = 1,6 Hz, 1H), 8,50 (dd, ³J = 4,7 Hz, ⁴J = 1,5 Hz, 1H), 8,84 (d, ⁴J = 2,2 Hz, 1H), 10,19 (s, 1H), ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 24,8, 30,3, 115,6, 123,8, 124,3, 125,6, 126,2, 130,6, 133,4, 135,2, 138,4, 147,2, 147,8, 170,2, MS m/z 225,25 (MH⁺).

[0158] Gemäß Beispiel 1 sind unter Anwendung der allgemeinen Versuchsvorschriften A oder B und Einsatz der geeigneten Ausgangsverbindungen (siehe Schemata 1–19) die folgenden Verbindungen synthetisierbar:

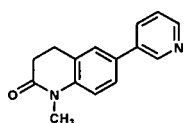
5-Methyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
7-Methyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	

8-Methyl-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on	
5-Ethyl-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on	
7-Ethyl-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on	
8-Ethyl-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on	
5-Isopropyl-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on	
7-Isopropyl-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on	
8-Isopropyl-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on	
5-Cyclopropyl-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on	
7-Cyclopropyl-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on	
8-Cyclopropyl-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on	
5-Benzyl-6-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on	
7-Benzyl-6-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on	
8-Benzyl-6-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on	
5-(4-Methoxybenzyl)-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on	

7-(4-Methoxybenzyl)-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
8-(4-Methoxybenzyl)-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
4-((2-Oxo-6-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-5-yl)methyl)benzonitril	
4-((2-Oxo-6-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methyl)benzonitril	
4-((2-Oxo-6-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-8-yl)methyl)benzonitril	
5-Hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
7-Hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
8-Hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
5-Methoxy-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
7-Methoxy-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
8-Methoxy-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
5-Ethoxy-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
7-Ethoxy-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	

8-Ethoxy-6-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
5-Phenoxy-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
7-Phenoxy-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
8-Phenoxy-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
5-Chlor-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
7-Chlor-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
5-Trifluormethyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
7-Trifluormethyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
8-Trifluormethyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
5-Fluor-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
7-Fluor-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
8-Fluor-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	

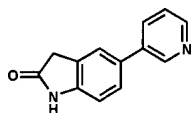
Beispiel 2: 1-Methyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on



[0159] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A ausgehend von 6-Brom-1-methyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (110 mg, 0,46 mmol) und 3-Pyridinboronsäure (74 mg, 0,6 mmol) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 2/3, $R_f = 0,07$) erhält man einen farblosen, kristallinen

Feststoff (83 mg, 0,35 mmol, 75%), Smp (Hexan/Ethylacetat) 101°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2,68 (t, 3J = 7,3 Hz, 2H), 2,97 (t, 3J = 7,3 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 7,06 (d, 3J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (ddd, 3J = 7,9 Hz, 3J = 4,8 Hz, 5J = 0,6 Hz, 1H), 7,37 (d, 4J = 2,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, 3J = 8,3 Hz, 4J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (ddd, 3J = 7,9 Hz, 4J = 2,2 Hz, 4J = 1,6 Hz, 1H), 8,55 (dd, 3J = 4,7 Hz, 4J = 1,6 Hz, 1H), 8,81 (d, 4J = 2,2 Hz, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 25,5, 29,6, 31,6, 115,2, 123,5, 126,0, 126,3, 126,9, 132,2, 133,9, 135,7, 140,6, 147,9, 148,3, 170,2, MS m/z 239,80.

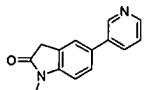
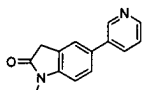
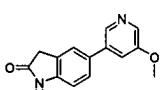
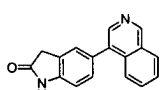
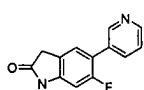
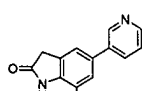
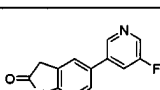
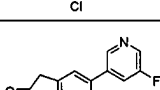
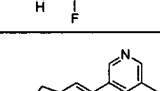
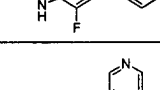
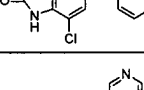
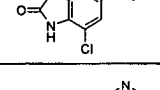
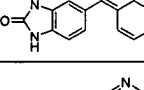
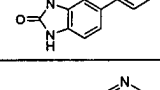
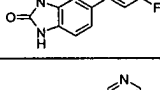
Beispiel 3: 5-Pyridin-3-yl-1,3-dihydroindol-2-on



[0160] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A ausgehend von 5-Brom-1,3-dihydro-indol-2-on (159 mg, 0,75 mmol) und 3-Pyridinboronsäure (123 mg, 1,0 mmol) synthetisiert. Nach Umkristallisieren aus Aceton/Diethylether erhält man einen gelben, kristallinen Feststoff (129 mg, 0,61 mmol, 77%), Smp (Aceton/Diethylether) 220°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,53 (s, 2H), 6,91 (d, 3J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, 3J = 7,9 Hz, 3J = 4,7 Hz, 1H), 7,52 (d, 3J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,49 (dd, 3J = 4,7 Hz, 4J = 1,3 Hz, 1H), 8,81 (d, 4J = 2,2 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 35,8, 109,6, 123,0, 123,8, 126,3, 126,9, 130,2, 133,5, 135,8, 143,9, 147,2, 147,7, 176,3, MS m/z 211,01 (MH^+).

[0161] Gemäß Beispiel 3 sind unter Anwendung der allgemeinen Versuchsvorschriften A oder B und Einsatz der geeigneten Ausgangsverbindungen die folgenden Verbindungen synthetisierbar:

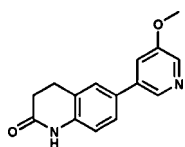
5-(5-Fluorpyridin-3-yl)indolin-2-on	
1-Methyl-5-(5-fluoropyridin-3-yl)indolin-2-on	
1-Ethyl-5-(5-fluoropyridin-3-yl)indolin-2-on	

1-Methyl-5-(pyridine-3-yl)indolin-2-on	
1-Ethyl-5-(pyridin-3-yl)indolin-2-on	
5-(5-Methoxypyridin-3-yl)indolin-2-on	
5-(Isochinolin-4-yl)indolin-2-on	
6-Fluor-5-(pyridin-3-yl)indolin-2-on	
7-Fluor-5-(pyridin-3-yl)indolin-2-on	
7-Chlor-5-(5-fluorpyridin-3-yl)indolin-2-on	
7-Fluor-5-(5-fluorpyridin-3-yl)indolin-2-on	
7-Fluor-5-(isochinolin-4-yl)indolin-2-on	
7-Chlor-5-(isochinolin-4-yl)indolin-2-on	
7-Chlor-5-(pyridine-3-yl)indolin-2-on	
5-(Isochinolin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on	
5-(Pyridin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on	
5-(5-Fluorpyridin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on	
5-(5-Methoxypyridin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on	

6-(Pyridin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on	
3-Methyl-6-(pyridin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on	
6-(5-Fluorpyridin-3-yl)-3-methylbenzo[d]thiazol-2(3H)-on	
6-(5-Fluorpyridin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on	
6-(Isochinolin-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on	
6-(Isochinolin-4-yl)-3-methylbenzo[d]thiazol-2(3H)-on	
5-Fluor-6-(pyridine-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on	
5-Chlor-6-(pyridine-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on	
5-Methoxy-6-(pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on	
5-Hydroxy-6-(pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on	
2-Oxo-6-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-carbonitril	
5-Phenoxy-6-(pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on	
4-(2-Oxo-6-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yloxy)benzonitril	
5-(4-Methoxyphenoxy)-6-(pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on	

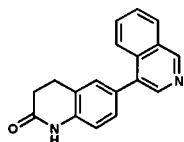
5-(5-Fluorpyridin-3-yl)-6-methoxyindolin-2-on	
5-(5-Fluorpyridin-3-yl)-6-hydroxyindolin-2-on	
6-Methoxy-5-(pyridin-3-yl)indolin-2-on	
6-Hydroxy-5-(pyridin-3-yl)indolin-2-on	
6-(4-Methoxyphenoxy)-5-(pyridin-3-yl)indolin-2-on	
4-(2-Oxo-5-(pyridin-3-yl)indolin-6-yloxy)benzonitril	
7-(Pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on	
7-(5-Fluorpyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on	
7-(5-Methoxypyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on	
7-(Isochinolin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on	

Beispiel 4: 6-(5-Methoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on



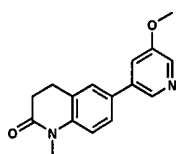
[0162] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A ausgehend von 6-Brom-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (170 mg, 0,75 mmol) und 5-Methoxy-3-pyridinboronsäure (150 mg, 0,98 mmol) synthetisiert. Nach Umkristallisieren aus Aceton/Diethylether erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (77 mg, 0,30 mmol, 40%), Smp (Aceton/Diethylether) 215°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,50 (t, ^3J = 7,6 Hz, 2H), 2,96 (t, ^3J = 7,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,95 (d, ^3J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, ^3J = 8,2 Hz, ^4J = 1,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, ^4J = 2,8 Hz, ^4J = 1,9 Hz, 1H), 7,59 (d, ^4J = 1,6 Hz, 1H), 8,22 (d, ^4J = 2,5 Hz, 1H), 8,44 (d, ^4J = 1,6 Hz, 1H), 10,20 (s, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 24,8, 30,3, 55,6, 115,5, 117,7, 124,3, 125,8, 126,4, 130,4, 135,8, 136,1, 138,5, 139,4, 155,6, 170,2, MS m/z 255,02 (MH^+).

Beispiel 5: 6-Isochinolin-4-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on



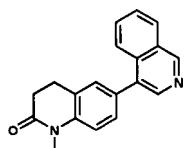
[0163] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A ausgehend von 6-Brom-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (170 mg, 0,75 mmol) und 4-Isochinolinboronsäure (170 mg, 0,98 mmol) synthetisiert. Nach Umkristallisieren aus Aceton/Diethylether erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (109 mg, 0,40 mmol, 53%), Smp (Aceton/Diethylether) 222°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,51 (t, 3J = 7,3 Hz, 2H), 2,96 (t, 3J = 7,3 Hz, 2H), 7,02 (d, 3J = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, 4J = 8,2 Hz, 4J = 1,9, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,88 (d, 3J = 8,2 Hz, 1H), 8,17 (d, 3J = 7,9 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 24,8, 30,3, 115,2, 124,0, 124,2, 127,4, 128,0, 128,7, 129,2, 129,9, 130,9, 132,2, 133,3, 138,2, 142,3, 151,6, 170,3, MS m/z 275,04 (MH^+).

Beispiel 6: 6-(5-Methoxypyridin-3-yl)-1-methyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on



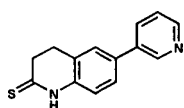
[0164] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A ausgehend von 6-Brom-1-methyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (200 mg, 0,83 mmol) und 5-Methoxy-3-pyridinboronsäure (115 g, 0,75 mmol) synthetisiert. Nach Umkristallisieren aus Aceton/Diethylether erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (132 mg, 0,50 mmol, 66%), Smp (Aceton/Diethylether) 159°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2,69 (t, 3J = 7,9 Hz, 2H), 2,98 (t, 3J = 7,9 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,06 (d, 3J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, 4J = 2,8 Hz, 4J = 1,9 Hz, 1H), 7,37 (d, 4J = 2,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, 3J = 8,5 Hz, 4J = 2,2 Hz, 1H), 8,27 (d, 4J = 2,8 Hz, 1H), 8,43 (d, 4J = 1,9 Hz, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 25,5, 29,6, 31,6, 55,7, 115,2, 118,7, 126,2, 126,5, 126,9, 132,1, 135,8, 136,5, 140,4, 140,7, 155,8, 170,3, MS m/z 268,95 (MH^+).

Beispiel 7: 6-Isochinolin-4-yl-1-methyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on



[0165] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A ausgehend von 6-Brom-1-methyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (264 mg, 1,10 mmol) und 4-Isochinolinboronsäure (172 mg, 1,0 mmol) synthetisiert. Nach Umkristallisieren aus Aceton/Diethylether erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (163 mg, 0,57 mmol, 57%), Smp (Aceton/Diethylether) 176°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2,73 (t, 3J = 7,6 Hz, 2H), 2,99 (t, 3J = 7,7 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 7,12 (d, 3J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (d, 4J = 1,9, 1H), 7,40 (dd, 3J = 8,2 Hz, 4J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,91 (d, 3J = 7,9 Hz, 1H), 8,03 (d, 3J = 7,6 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 25,4, 29,6, 31,6, 114,8, 124,6, 126,5, 127,2, 128,0, 128,4, 129,1, 129,3, 130,6, 131,5, 132,4, 134,2, 140,4, 142,8, 152,0, 170,4, MS m/z 289,91 (MH^+).

Beispiel 8: 6-Pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-thion



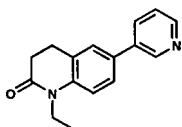
[0166] Eine Mischung aus 6-Pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (395 mg, 1,76 mmol) und Lawessons Reagenz (356 mg, 0,88 mmol) in 30 ml Toluol wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat, 3/7, R_f = 0,31) gereinigt, wodurch 6-Pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-thion in Form gelber Plättchen erhalten wurde (63 mg, 0,26 mmol, 15%), Smp (Hexan/Ethylacetat) 267°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ

= 2,87 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 7,20 (d, $^3J = 8,2$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $^3J = 7,9$ Hz, $^3J = 4,6$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $^3J = 8,2$ Hz, $^4J = 1,9$ Hz, 1H), 7,62 (d, $^4J = 1,9$ Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,53 (dd, $^3J = 4,7$ Hz, $^4J = 1,6$ Hz, 1H), 8,87 (d, $^4J = 2,2$ Hz, 1H), 12,30 (s, 1H), MS $m/z = 241,05$ (MH⁺).

[0167] Gemäß Beispiel 8 sind ausgehend von substituierten 6-Pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2-on-Derivaten (siehe Schemata 1–19) weiterhin folgende Verbindungen synthetisierbar:

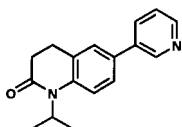
5-Methyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-thion	
7-Methyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-thion	
8-Methyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-thion	
5-Chlor-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-thion	
7-Chlor-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-thion	
5-Methoxy-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-thion	
7-Methoxy-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-thion	
8-Methoxy-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-thion	
5-Trifluormethyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-thion	
7-Trifluormethyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-thion	
8-Trifluormethyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-thion	
5-Fluor-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-thion	
7-Fluor-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-thion	
8-Fluor-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-thion	

Beispiel 9: 1-Ethyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on



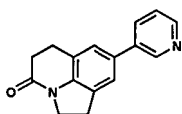
[0168] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A ausgehend von 6-Brom-1-ethyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (229 mg, 0,9 mmol) und 3-Pyridinboronsäure (92 mg, 0,75 mmol) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 1/1, $R_f = 0,09$) und Umkristallisieren aus Aceton/Diethylether erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (125 mg, 0,50 mmol, 66%), Smp (Aceton/Diethylether) 91°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,30$ (t, $^3J = 7,3$ Hz, 3H), 2,70 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 2H), 2,99 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 2H), 4,04 (q, $^3J = 7,3$ Hz, 2H), 7,13 (d, $^3J = 8,2$ Hz, 1H), 7,37 (ddd, $^3J = 7,9$ Hz, $^3J = 4,7$ Hz, $^5J = 0,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $^4J = 2,2$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $^3J = 8,5$ Hz, $^4J = 2,2$ Hz, 1H), 7,85 (ddd, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 2,2$ Hz, $^4J = 1,6$ Hz, 1H), 8,58 (dd, $^3J = 5,0$ Hz, $^4J = 1,6$ Hz, 1H), 8,84 (dd, $^4J = 2,5$ Hz, $^5J = 0,6$ Hz, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12,8, 25,7, 31,8, 37,4, 115,2, 123,6, 126,1, 126,7, 127,3, 132,2, 133,9, 135,7, 139,6, 148,0, 148,4, 169,7$, MS m/z 253,00 (MH^+).

Beispiel 10: 1-Isopropyl-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on



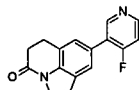
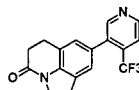
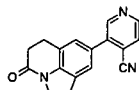
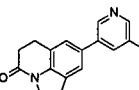
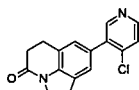
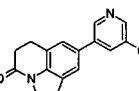
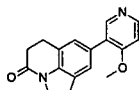
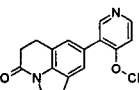
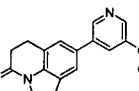
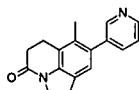
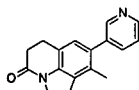
[0169] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A ausgehend von 6-Brom-1-isopropyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (174 mg, 0,65 mmol) und 3-Pyridinboronsäure (74 mg, 0,6 mmol) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 1/1, $R_f = 0,14$) erhält man einen farblosen Feststoff (47 mg, 0,18 mmol, 29%), Smp (Hexan/Ethylacetat) 101°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,54$ (d, $^3J = 6,9$ Hz, 6H), 2,61 (t, $^3J = 7,3$ Hz, 2H), 2,80 (t, $^3J = 7,3$ Hz, 2H), 4,73 (sep, $^3J = 6,9$ Hz, 1H), 7,23 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 1H), 7,35 (ddd, $^3J = 7,9$ Hz, $^3J = 5,0$ Hz, $^5J = 0,9$ Hz, 1H), 7,38 (d, $^4J = 2,2$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $^3J = 8,5$ Hz, $^4J = 2,2$ Hz, 1H), 7,83 (ddd, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 2,5$ Hz, $^4J = 1,9$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $^3J = 4,7$ Hz, $^4J = 1,9$ Hz, 1H), 8,84 (dd, $^4J = 2,2$ Hz, $^5J = 0,6$ Hz, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 20,2, 26,0, 33,4, 48,5, 117,0, 123,6, 125,7, 126,4, 129,2, 132,3, 133,9, 135,8, 140,4, 148,0, 148,4, 171,1$, MS m/z 267,10 (MH^+).

Beispiel 11: 8-Pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



[0170] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A ausgehend von 8-Brom-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (185 mg, 0,73 mmol) und 3-Pyridinboronsäure (82 mg, 0,67 mmol) synthetisiert. Nach Umkristallisieren aus Aceton/Diethylether erhält man einen farblosen Feststoff (83 mg, 0,33 mmol, 49%), Smp (Aceton/Diethylether) 152°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,72$ (t, $^3J = 7,8$ Hz, 2H), 3,03 (t, $^3J = 7,8$ Hz, 2H), 3,25 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 4,13 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,32 (ddd, $^3J = 7,8$ Hz, $^3J = 4,8$ Hz, $^5J = 0,5$ Hz, 1H), 7,79 (ddd, $^3J = 7,8$ Hz, $^4J = 2,2$ Hz, $^4J = 1,6$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $^3J = 4,7$ Hz, $^4J = 1,4$ Hz, 1H), 8,59 (d, $^4J = 2,0$ Hz, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 24,5, 27,7, 31,6, 45,5, 120,7, 122,4, 123,5, 124,7, 129,9, 133,5, 134,0, 136,7, 141,6, 148,1, 167,6$, MS m/z 251,00 (MH^+).

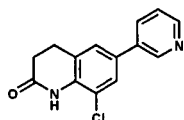
[0171] Gemäß Beispiel 11 sind unter Anwendung der allgemeinen Versuchsvorschriften A oder B und Einsatz der geeigneten Ausgangsverbindungen (siehe Schemata 1–19) die folgenden Verbindungen synthetisierbar:

8-(4-Fluorpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[4-(Trifluormethyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
3-(4-Oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-8-yl)pyridin-4-carbonitril	
8-(5-Chlorpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-(4-Chlorpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
5-(4-Oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-8-yl)pyridin-3-carbonitril	
8-(4-Methoxypyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-(4-Trifluormethoxypyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-(5-Trifluormethoxypyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
7-Methyl-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
9-Methyl-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	

7-Ethyl-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
9-Ethyl-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-(Pyridin-3-yl)-7-(trifluormethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-(Pyridin-3-yl)-9-(trifluormethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
7-Fluor-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
9-Fluor-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
7-Chlor-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
9-Chlor-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
4-Oxo-8-(pyridin-3-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-7-carbonitril	
4-Oxo-8-(pyridin-3-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-9-carbonitril	
7-Hydroxy-8-(pyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
9-Hydroxy-8-(pyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
7-Methoxy-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
9-Methoxy-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
7-Phenoxy-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	

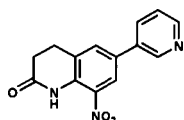
9-Phenoxy-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
Methyl 4-oxo-8-(pyridin-3-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinoline-9-carboxylat	
Methyl 4-oxo-8-(pyridin-3-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinoline-7-carboxylat	
7-Nitro-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
9-Nitro-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
7-Amino-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
9-Amino-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
2,2,2-Trifluor-N-(4-oxo-8-(pyridin-3-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-7-yl)acetamid	
2,2,2-Trifluor-N-(4-oxo-8-(pyridin-3-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-9-yl)acetamid	
7-(Phenylamino)-8-(pyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
9-(Phenylamino)-8-(pyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
N-(4-Oxo-8-(pyridin-3-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-7-yl)benzamid	
N-(4-Oxo-8-(pyridin-3-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-9-yl)benzamid	

Beispiel 12: 8-Chlor-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on



[0172] Zu einer Lösung von 6-Pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (560 mg, 2,50 mmol) in 5 ml trockenem DMF wurde bei 65°C über einen Zeitraum von 2 h N-Chlorsuccinimid (368 mg, 2,75 mmol) in 5 ml trockenem DMF zugegeben. Nach weiteren 3 h bei 65°C wurde die Mischung auf 75 ml Eiswasser gegeben und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reines 8-Chlor-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on wurde nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat, 3/7, $R_f = 0,15$) und Umkristallisieren aus Aceton/Diethylether in Form farbloser Nadeln erhalten (225 mg, 0,87 mmol, 35%), Smp (Aceton/Diethylether) 178°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,54$ (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 7,45 (ddd, $^3J = 8,0$ Hz, $^3J = 4,8$ Hz, $^5J = 0,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $^4J = 2,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $^4J = 2,0$ Hz, 1H), 8,06 (ddd, $^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 2,5$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $^3J = 4,8$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 1H), 8,88 (dd, $^4J = 2,5$ Hz, $^5J = 0,8$ Hz, 1H), 9,64 (s, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 25,3, 30,3, 119,7, 123,8, 125,0, 125,6, 127,4, 131,7, 133,7, 133,8, 134,8, 147,3, 152,4, 170,3$, MS m/z 258,95 (M^+).

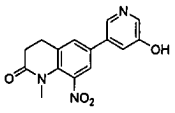
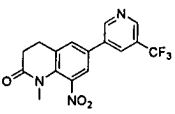
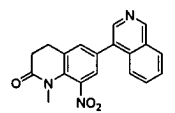
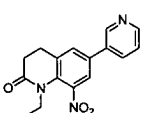
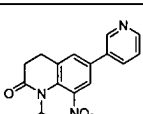
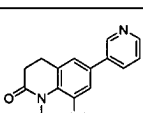
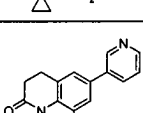
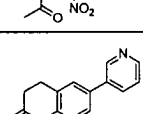
Beispiel 13: 8-Nitro-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on



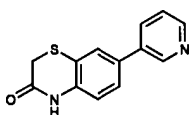
[0173] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B ausgehend von 6-Brom-8-nitro-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (1,0 g, 3,70 mmol) (synthetisiert durch Nitrierung von 6-Brom-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on mit einer Mischung aus $\text{HNO}_3/\text{CH}_2\text{SO}_4$) und 3-Pyridinboronsäure (546 mg, 4,44 mmol) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Ethylacetat, $R_f = 0,15$) erhält man einen gelben, kristallinen Feststoff (311 mg, 1,16 mmol, 31%), Smp (Ethylacetat) 189°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,64$ (t, $^3J = 7,9$ Hz, 2H), 3,13 (t, $^3J = 7,9$ Hz, 2H), 7,50 (ddd, $^3J = 8,2$ Hz, $^3J = 4,9$ Hz, $^5J = 0,9$ Hz, 1H), 8,09 (d, $^4J = 2,1$ Hz, 1H), 8,15 (ddd, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 2,4$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 1H), 8,29 (d, $^4J = 2,1$ Hz, 1H), 8,59 (dd, $^3J = 4,9$ Hz, $^4J = 1,8$ Hz, 1H), 8,95 (dd, $^4J = 2,4$ Hz, $^5J = 0,8$ Hz, 1H), 9,88 (s, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 25,0, 29,3, 121,4, 123,9, 128,5, 130,6, 132,3, 133,1, 133,2, 134,0, 135,0, 147,4, 149,0, 170,0$, MS m/z 269,94 (MH^+).

[0174] Gemäß Beispiel 13 sind unter Verwendung der geeigneten Ausgangsverbindungen (siehe Schemata 1–19) folgende Verbindungen synthetisierbar:

6-(5-Fluorpyridin-3-yl)-8-nitro-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
8-Nitro-6-(5-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
6-(5-Hydroxypyridin-3-yl)-8-nitro-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
6-(5-Methoxypyridin-3-yl)-8-nitro-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
6-(Isochinolin-4-yl)-8-nitro-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
6-(5-(3-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)-8-nitro-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
6-(5-(3-Methoxyphenyl)pyridin-3-yl)-8-nitro-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
6-(5-(4-Fluoro-3-methoxyphenyl)pyridin-3-yl)-8-nitro-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
8-Nitro-6-(pyrimidin-5-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
1-Methyl-8-nitro-6-(pyrimidin-5-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
1-Methyl-8-nitro-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
6-(5-Fluorpyridin-3-yl)-1-methyl-8-nitro-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
6-(5-Methoxypyridin-3-yl)-1-methyl-8-nitro-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	

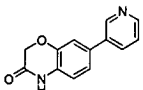
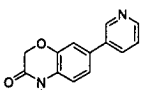
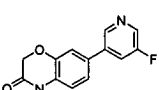
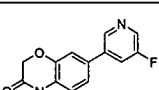
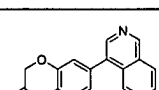
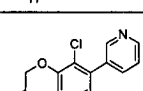
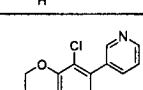
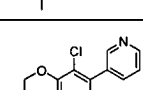
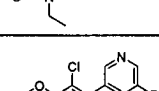
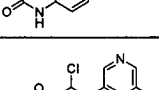
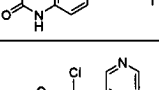
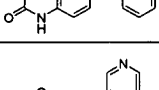
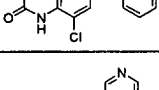
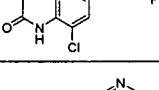
6-(5-Hydroxypyridin-3-yl)-1-methyl-8-nitro-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
1-Methyl-8-nitro-6-(5-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
6-(Isochinolin-4-yl)-1-methyl-8-nitro-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
1-Ethyl-8-nitro-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
1-Isopropyl-8-nitro-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
1-Cyclopropyl-8-nitro-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
1-Acetyl-8-nitro-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	
8-Nitro-6-(pyridin-3-yl)-1-(2,2,2-trifluoroacetyl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on	

Beispiel 14: 7-Pyridin-3-yl-4H-benzo[1,4]thiazin-3-on

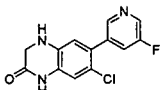
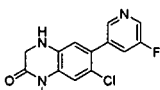
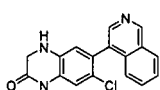
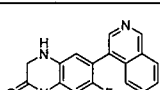
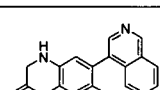
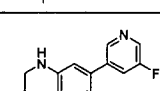
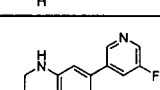
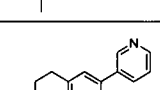
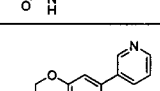
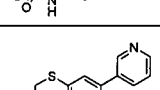
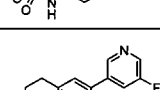
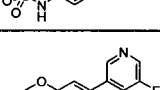
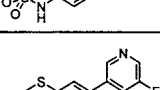
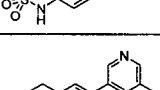
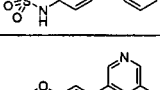
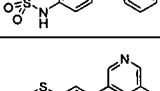


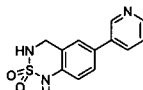
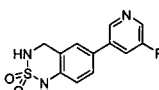
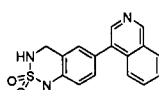
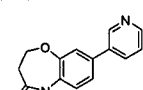
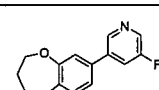
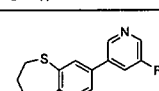
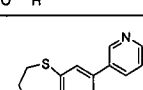
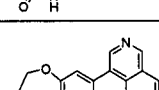
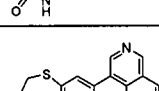
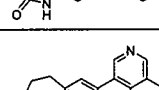
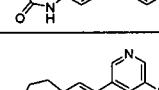
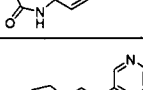
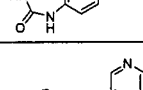
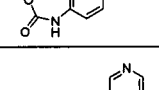
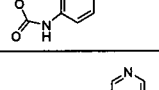
[0175] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B ausgehend von 7-Brom-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one (1,15 g, 4,71 mmol) und 3-Pyridinboronsäure (695 mg, 5,56 mmol) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 1/1, $R_f = 0,20$) und Umkristallisieren aus Ethanol erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (486 mg, 2,01 mmol, 43%), Smp (Ethanol) 240°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,51$ (s, 2H), 7,07 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 1H), 7,44 (ddd, $^3J = 7,9$ Hz, $^3J = 4,9$ Hz, $^5J = 0,6$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $^3J = 8,2$ Hz, $^4J = 2,1$ Hz, 1H), 7,70 (d, $^4J = 2,1$ Hz, 1H), 8,03 (ddd, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 2,4$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 1H), 8,52 (dd, $^3J = 4,9$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 1H), 8,86 (dd, $^4J = 2,4$ Hz, $^5J = 0,6$ Hz, 1H), 10,68 (s, 1H), MS m/z 242,99 (MH^+).

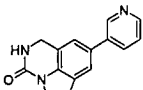
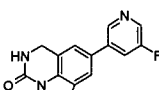
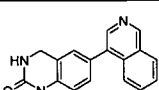
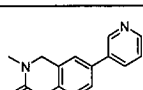
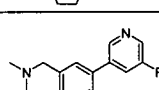
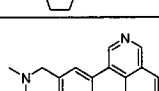
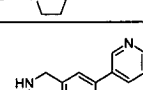
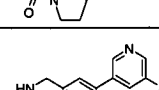
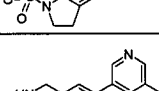
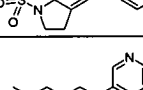
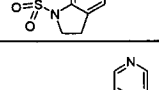
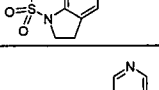
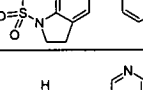
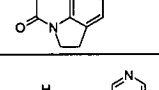
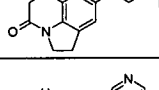
[0176] Gemäß Beispiel 14 sind unter Einsatz der geeigneten Ausgangsverbindungen (siehe Schemata 1–19) folgende Verbindungen synthetisierbar:

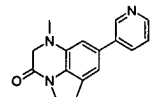
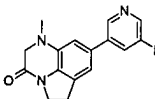
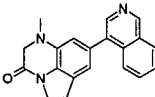
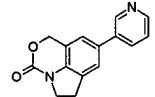
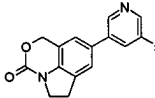
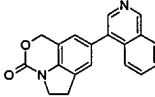
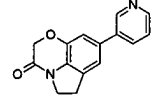
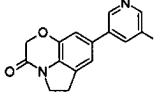
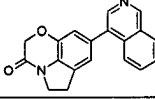
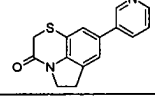
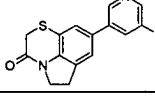
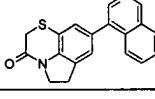
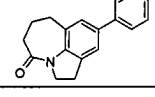
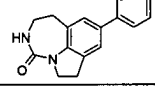
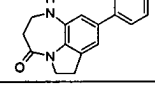
7-(Pyridin-3-yl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on	
4-Methyl-7-(pyridin-3-yl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on	
7-(5-Fluorpyridin-3-yl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on	
7-(5-Fluorpyridin-3-yl)-4-methyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on	
7-(Isochinolin-4-yl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on	
8-Chlor-7-(pyridin-3-yl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on	
8-Chlor-4-methyl-7-(pyridin-3-yl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on	
8-Chlor-4-ethyl-7-(pyridin-3-yl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on	
8-Chlor-7-(5-fluorpyridin-3-yl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on	
8-Chloro-7-(5-methoxypyridin-3-yl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on	
8-Chlor-7-(isochinolin-4-yl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on	
5-Chlor-7-(isochinolin-4-yl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on	
5-Chlor-7-(5-fluorpyridin-3-yl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on	
5-Chlor-7-(5-methoxypyridin-3-yl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on	

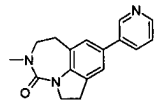
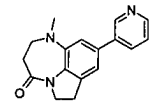
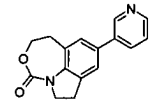
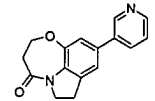
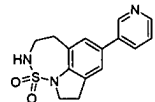
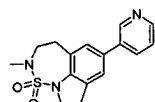
4-Methyl-7-(pyridin-3-yl)-2H-benzo[b][1,4]thiazin-3(4H)-on	
7-(Pyridin-3-yl)-4-(2,2,2-trifluoracetyl)-2H-benzo[b][1,4]thiazin-3(4H)-on	
7-(5-Fluorpyridin-3-yl)-4-methyl-2H-benzo[b][1,4]thiazin-3(4H)-on	
4-Methyl-7-(5-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-2H-benzo[b][1,4]thiazin-3(4H)-on	
7-(5-(Trifluormethyl)pyridin-3-yl)-2H-benzo[b][1,4]thiazin-3(4H)-on	
7-(5-Fluoropyridin-3-yl)-2H-benzo[b][1,4]thiazin-3(4H)-on	
7-(Isochinolin-4-yl)-2H-benzo[b][1,4]thiazin-3(4H)-on	
6-(Pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	
4-Methyl-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	
1-Methyl-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	
1-Ethyl-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	
4-Benzyl-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	
4-Benzoyl-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	
7-Fluor-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	
7-Chlor-6-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	

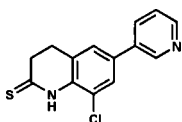
7-Chlor-6-(5-fluorpyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	
7-Chlor-6-(5-fluorpyridin-3-yl)-1-methyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	
7-Chlor-6-(isochinolin-4-yl)-1-methyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	
7-Fluor-6-(isochinolin-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	
7-Fluor-6-(isochinolin-4-yl)-1-methyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	
7-Fluor-6-(5-fluorpyridin-3-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	
7-Fluor-6-(5-fluorpyridin-3-yl)-1-methyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

	
	
	
8-(Pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on	
8-(5-Fluorpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on	
8-(5-Fluorpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4(5H)-on	
8-(Pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4(5H)-on	
8-(Isochinolin-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on	
8-(Isochinolin-4-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4(5H)-on	
7-(Isochinolin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-2(3H)-on	
7-(5-Fluorpyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-2(3H)-on	
7-(Pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-2(3H)-on	
7-(Pyridin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[d][1,3]oxazepin-2(1H)-on	
7-(5-Fluorpyridin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[d][1,3]oxazepin-2(1H)-on	
7-(Isochinolin-4-yl)-4,5-dihydrobenzo[d][1,3]oxazepin-2(1H)-on	

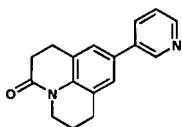
8-Pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinazolin-3-on	
8-(5-Fluorpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinazolin-3-on	
8-Isochinolin-4-yl-1,2,5,6-tetrahydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinazolin-3-on	
2-Methyl-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinazolin-3-on	
8-(5-Fluorpyridin-3-yl)-2-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinazolin-3-on	
8-Isochinolin-4-yl-2-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinazolin-3-on	
5-Pyridin-3-yl-2,3,7,8-tetrahydro[1,2,6]thiadiazino[4,3,2- <i>hi</i>]indole 1,1-dioxid	
5-(5-Fluorpyridin-3-yl)-2,3,7,8-tetrahydro[1,2,6]thiadiazino[4,3,2- <i>hi</i>]indole 1,1-dioxid	
5-Isochinolin-4-yl-2,3,7,8-tetrahydro[1,2,6]thiadiazino[4,3,2- <i>hi</i>]indole 1,1-dioxid	
2-Methyl-5-pyridin-3-yl-2,3,7,8-tetrahydro[1,2,6]thiadiazino[4,3,2- <i>hi</i>]indole 1,1-dioxid	
5-(5-Fluorpyridin-3-yl)-2-methyl-2,3,7,8-tetrahydro[1,2,6]thiadiazino[4,3,2- <i>hi</i>]indole 1,1-dioxid	
5-Isochinolin-4-yl-2-methyl-2,3,7,8-tetrahydro[1,2,6]thiadiazino[4,3,2- <i>hi</i>]indole 1,1-dioxid	
8-Pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[1,2,3- <i>de</i>]chinoxalin-3-on	
8-(5-Fluorpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[1,2,3- <i>de</i>]chinoxalin-3-on	
8-Isochinolin-4-yl-1,2,5,6-tetrahydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[1,2,3- <i>de</i>]chinoxalin-3-on	

1-Methyl-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-3H-pyrrolo[1,2,3- <i>de</i>]chinoxalin-3-on	
8-(5-Fluorpyridin-3-yl)-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-3H-pyrrolo[1,2,3- <i>de</i>]chinoxalin-3-on	
8-Isochinolin-4-yl-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-3H-pyrrolo[1,2,3- <i>de</i>]chinoxalin-3-on	
8-Pyridin-3-yl-5,6-dihydro-1H-[1,3]oxazino[5,4,3- <i>hi</i>]indol-3-on	
8-(5-Fluorpyridin-3-yl)-5,6-dihydro-1H-[1,3]oxazino[5,4,3- <i>hi</i>]indol-3-on	
8-Isochinolin-4-yl-5,6-dihydro-1H-[1,3]oxazino[5,4,3- <i>hi</i>]indol-3-on	
8-Pyridin-3-yl-5,6-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4- <i>hi</i>]indol-3(2H)-on	
8-(5-Fluorpyridin-3-yl)-5,6-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4- <i>hi</i>]indol-3(2H)-on	
8-Isochinolin-4-yl-5,6-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4- <i>hi</i>]indol-3(2H)-on	
8-Pyridin-3-yl-5,6-dihydro[1,4]thiazino[2,3,4- <i>hi</i>]indol-3(2H)-on	
8-(5-Fluorpyridin-3-yl)-5,6-dihydro[1,4]thiazino[2,3,4- <i>hi</i>]indol-3(2H)-on	
8-Isochinolin-4-yl-5,6-dihydro[1,4]thiazino[2,3,4- <i>hi</i>]indol-3(2H)-on	
9-Pyridin-3-yl-1,2,6,7-tetrahydroazepino[3,2,1- <i>hi</i>]indol-4(5H)-on	
6-Pyridin-3-yl-3,4,8,9-tetrahydro[1,3]diazepino[6,7,1- <i>hi</i>]indol-1(2H)-on	
9-Pyridin-3-yl-2,3,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1- <i>hi</i>]indol-4(1H)-on	

2-Methyl-6-pyridin-3-yl-3,4,8,9-tetrahydro[1,3]diazepino[6,7,1- <i>h</i>]indol-1(2 <i>H</i>)-on	
1-Methyl-9-pyridin-3-yl-2,3,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1- <i>h</i>]indol-4(1 <i>H</i>)-on	
6-Pyridin-3-yl-3,4,8,9-tetrahydro[1,3]oxazepino[5,4,3- <i>h</i>]indol-1-on	
9-Pyridin-3-yl-2,3,6,7-tetrahydro-4 <i>H</i> -[1,4]oxazepino[2,3,4- <i>h</i>]indol-4-on	
6-Pyridin-3-yl-3,4,8,9-tetrahydro-2 <i>H</i> -[1,2,7]thiadiazepino[4,3,2- <i>h</i>]indole 1,1-dioxid	
2-Methyl-6-pyridin-3-yl-3,4,8,9-tetrahydro-2 <i>H</i> -[1,2,7]thiadiazepino[4,3,2- <i>h</i>]indole 1,1-dioxid	

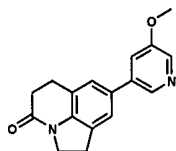
Beispiel 15: 8-Chlor-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinolin-2-thion,

[0177] Eine Mischung aus 8-Chlor-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinolin-2-on (900 mg, 3,48 mmol) und Lawessons Reagenz (985 mg, 2,44 mmol) in 50 ml Toluol wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat, $R_f = 0,26$) und Umkristallisieren aus Aceton/Diethylether gereinigt, wodurch 8-Chlor-6-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinolin-2-thion in Form gelber Nadeln erhalten wurde (212 mg, 0,77 mmol, 22%), Smp (Aceton/Diethylether) 175°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,91$ (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 7,46 (ddd, $^3J = 7,9$ Hz, $^3J = 4,9$ Hz, $^5J = 0,9$ Hz, 1H), 7,66 (d, $^4J = 2,1$ Hz, 1H), 7,76 (d, $^4J = 2,0$ Hz, 1H), 8,09 (ddd, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 2,4$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $^3J = 4,9$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 1H), 8,91 (dd, $^4J = 2,4$ Hz, $^5J = 0,9$ Hz, 1H), 11,31 (s, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 25,6, 39,4, 120,5, 123,8, 125,2, 126,0, 129,7, 133,4, 133,6, 133,8, 133,9, 147,5, 148,8, 201,5$, MS $m/z = 273,95$ (M^{35}Cl^+), 275,95 (M^{37}Cl^+).

Beispiel 16: 9-Pyridin-3-yl-1,2,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]chinolin-3-on

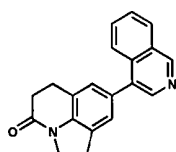
[0178] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A ausgehend von 9-Brom-1,2,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]chinolin-3-on (266 mg, 1,0 mmol) und 3-Pyridinboronsäure (92 mg, 0,75 mmol) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 2/3, $R_f = 0,12$) und Umkristallisieren aus Aceton/Diethylether erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (116 mg, 0,44 mmol, 59%), Smp (Aceton/Diethylether) 123°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,97$ (m, 2H), 2,69 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 2H), 2,86 (t, $^3J = 6,3$ Hz, 2H), 2,95 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 2H), 3,90 (t, $^3J = 6,1$ Hz, 2H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,33 (ddd, $^3J = 7,9$ Hz, $^3J = 4,7$ Hz, $^5J = 0,6$ Hz, 1H), 7,81 (ddd, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 2,3$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $^3J = 4,8$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 1H), 8,80 (m, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21,4, 25,4, 27,4, 31,4, 41,0, 123,5, 124,4, 125,9, 126,2, 126,4, 131,9, 133,8, 135,9, 136,2, 148,0, 148,2, 169,4$, MS m/z 265,18 (MH^+).

Beispiel 17: 8-(5-Methoxypyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



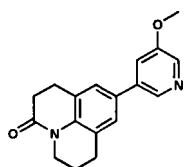
[0179] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A ausgehend von 8-Brom-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (252 mg, 1,0 mmol) und 5-Methoxy-3-pyridinboronsäure (115 mg, 0,75 mmol) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Ethylacetat, $R_f = 0,09$) erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (74 mg, 0,26 mmol, 35%), Smp (Ethylacetat) 172°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,70$ (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 3,02 (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 3,23 (t, $^3J = 8,4$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,11 (t, $^3J = 8,4$ Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,27 (dd, $^4J = 2,8$ Hz, $^4J = 1,9$ Hz, 1H), 8,25 (d, $^4J = 2,8$ Hz, 1H), 8,37 (d, $^4J = 1,9$ Hz, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 24,4, 27,7, 31,5, 45,4, 55,6, 118,8, 120,6, 122,4, 124,8, 129,8, 133,3, 135,6, 137,4, 140,5, 141,6, 155,7, 167,5$, MS m/z 281,13 (MH^+).

Beispiel 18: 8-Isochinolin-4-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



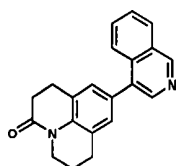
[0180] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A ausgehend von 8-Brom-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (252 mg, 1,0 mmol) und 4-Isochinolinboronsäure (227 mg, 0,9 mmol) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 2/3, $R_f = 0,13$) erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (93 mg, 0,31 mmol, 34%), Smp (Hexan/Ethylacetat) 185°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,75$ (t, $^3J = 7,8$ Hz, 2H), 3,05 (t, $^3J = 7,8$ Hz, 2H), 3,28 (t, $^3J = 8,4$ Hz, 2H), 4,16 (t, $^3J = 8,4$ Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,91 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 1H), 8,02 (d, $^3J = 7,9$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 24,4, 27,8, 31,6, 45,4, 120,2, 124,7, 125,1, 127,1, 127,4, 127,9, 128,4, 129,3, 130,5, 132,2, 133,2, 134,2, 141,3, 142,8, 151,8, 167,6$, MS m/z 301,15 (MH^+).

Beispiel 19: 9-(5-Methoxypyridin-3-yl)-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolin-3-on



[0181] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A ausgehend von 9-Brom-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolin-3-on (266 mg, 1,0 mmol) und 5-Methoxy-3-pyridinboronsäure (115 mg, 0,75 mmol) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 2/3, $R_f = 0,08$) und Umkristallisieren aus Aceton/Diethylether erhält man einen farblosen Feststoff (63 mg, 0,21 mmol, 28%), Smp (Aceton/Diethylether) 150°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,98$ (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,86 (t, $^3J = 6,3$ Hz, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,90 (t, $^3J = 6,0$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,31 (dd, $^4J = 2,8$ Hz, $^4J = 1,9$ Hz, 1H), 8,26 (d, $^4J = 2,8$ Hz, 1H), 8,41 (d, $^4J = 1,9$ Hz, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21,4, 25,4, 27,5, 31,4, 40,0, 55,7, 118,7, 124,5, 125,9, 126,1, 126,5, 131,7, 135,8, 136,3, 136,6, 140,4, 155,8, 169,4$, MS m/z 295,06 (MH^+).

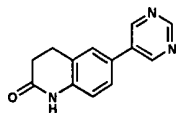
Beispiel 20: 9-Isochinolin-4-yl-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolin-3-on



[0182] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A ausgehend von

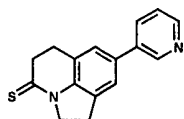
9-Brom-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolin-3-on (266 mg, 1,0 mmol) und 4-Isochinolinboronsäure (227 mg, 0,9 mmol) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 2/3, $R_f = 0,10$) und Umkristallisieren aus Aceton/Diethylether erhält man einen farblosen Feststoff (173 mg, 0,55 mmol, 61%), Smp (Aceton/Diethylether) 159°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,01$ (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,87 (t, $^3J = 6,3$ Hz, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,95 (t, $^3J = 6,0$ Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,94 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 1H), 8,03 (d, $^3J = 7,9$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21,4, 25,3, 27,4, 31,5, 40,0, 124,7, 125,5, 125,6, 127,1, 127,4, 127,9, 128,4, 129,3, 130,5, 131,1, 132,6, 134,2, 136,0, 142,8, 151,9, 169,5$, MS m/z 315,01 (MH^+).

Beispiel 21: 6-Pyrimidin-5-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on



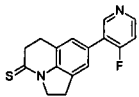
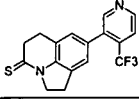
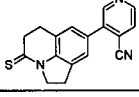
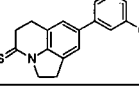
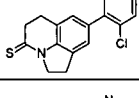
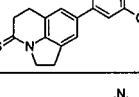
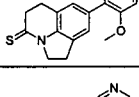
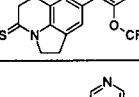
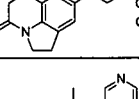
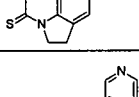
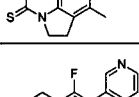
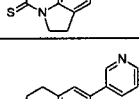
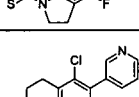
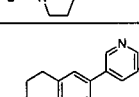
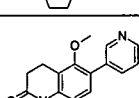
[0183] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A ausgehend von 6-Brom-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (226 mg, 1,0 mmol) und 5-Pyrimidinboronsäure (103 mg, 0,83 mmol) synthetisiert. Nach Umkristallisieren erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (75 mg, 0,33 mmol, 40%), Smp (Ethanol) 233°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,50$ (t, $^3J = 7,6$ Hz, 2H), 2,95 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 2H), 6,98 (d, $^3J = 8,2$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $^3J = 8,2$ Hz, $^4J = 1,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $^4J = 1,6$ Hz, 1H), 9,08 (s, 2H), 9,11 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 24,8, 30,2, 115,7, 124,5, 125,6, 126,2, 127,1, 132,9, 139,1, 154,0, 156,6, 170,2$, MS m/z 225,74 (MH^+).

Beispiel 22: 8-Pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-thion



[0184] Eine Mischung aus 8-Pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (900 mg, 3,60 mmol) und Lawessons Reagenz (1,45 g, 3,60 mmol) in 50 ml Toluol und 5 ml THF wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat, 1/1, $R_f = 0,25$) gereinigt, wodurch 8-Pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-thion in Form gelber Nadeln erhalten wurde (155 mg, 0,58 mmol, 26%), Smp (Hexan/Ethylacetat) 283°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,96$ (t, $^3J = 7,9$ Hz, 2H), 3,25 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 2H), 3,29 (t, $^3J = 8,0$ Hz, 2H), 4,42 (t, $^3J = 8,2$ Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,34 (ddd, $^3J = 7,9$ Hz, $^3J = 4,7$ Hz, $^5J = 0,6$ Hz, 1H), 7,81 (ddd, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 2,5$ Hz, $^4J = 1,9$ Hz, 1H), 8,57 (dd, $^3J = 4,7$ Hz, $^4J = 1,6$ Hz, 1H), 8,59 (d, $^4J = 2,2$ Hz, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 23,5, 27,1, 40,3, 52,0, 122,7, 123,0, 123,6, 125,1, 131,7, 134,2, 135,2, 136,4, 139,6, 148,1, 148,5, 192,5$, MS m/z 267,10 (MH^+).

[0185] Gemäß Beispiel 22 können ausgehend von substituierten 8-Pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on-Derivaten (siehe Schemata 1–19) folgende Verbindungen synthetisiert werden:

8-(4-Fluorpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[4-(Trifluormethyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
3-(4-Thioxo-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-8-yl)pyridin-4-carbonitril	
8-(5-Chlorpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-(4-Chlorpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
5-(4-Thioxo-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-8-yl)pyridin-3-carbonitrile	
8-(4-Methoxypyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-(4-Trifluormethoxypyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-(5-Trifluormethoxypyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
7-Methyl-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
9-Methyl-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
7-Fluor-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
9-Fluor-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
7-Chlor-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
9-Chlor-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
7-Methoxy-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	

9-Methoxy-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(1,3-Oxazol-2-yl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-(5-Thiophen-2-ylpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-(5-Furan-2-ylpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(1,3-Thiazol-4-yl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(1,3-Oxazol-4-yl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-(5-Thiophen-3-ylpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-(5-Furan-3-ylpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(4-Methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(3-Methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(2-Methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(4-Hydroxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(3-Hydroxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(2-Hydroxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	

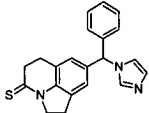
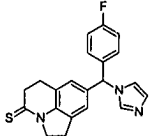
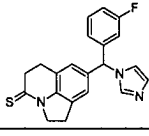
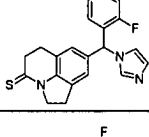
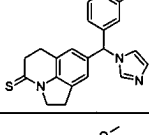
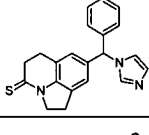
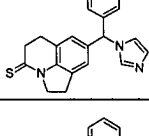
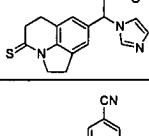
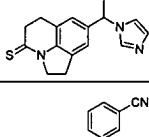
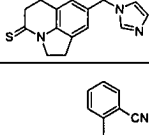
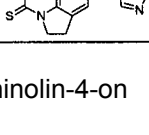
8-[5-(2-Fluorphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(4-Trifluormethoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(3-Trifluormethoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(2-Trifluormethoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(2-Trifluormethylphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(3-Trifluormethylphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(4-Trifluormethylphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(2-Cyanophenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(3-Cyanophenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(4-Cyanophenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(3,4-Difluorphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(3,5-Difluorphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(2,5-Difluorphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(3,4-Fluor-4-methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[5-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	

[0186] Gemäß Beispiel 22 können weitere, wie unter Beispiel 14 beschriebene, tricyclische Carbonylverbindungen zu den entsprechenden Thio-Analoga derivatisiert werden:

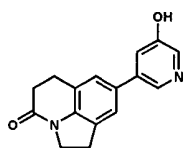
9-Pyridin-3-yl-1,2,6,7-tetrahydroazepino[3,2,1- <i>h</i>]indol-4(5 <i>H</i>)-thion	
6-Pyridin-3-yl-3,4,8,9-tetrahydro[1,3]diazepino[6,7,1- <i>h</i>]indol-1(2 <i>H</i>)-thion	
9-Pyridin-3-yl-2,3,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1- <i>h</i>]indol-4(1 <i>H</i>)-thion	
2-Methyl-6-pyridin-3-yl-3,4,8,9-tetrahydro[1,3]diazepino[6,7,1- <i>h</i>]indol-1(2 <i>H</i>)-thion	
1-Methyl-9-pyridin-3-yl-2,3,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1- <i>h</i>]indol-4(1 <i>H</i>)-thion	
6-Pyridin-3-yl-3,4,8,9-tetrahydro[1,3]oxazepino[5,4,3- <i>h</i>]indol-1-thion	
9-Pyridin-3-yl-2,3,6,7-tetrahydro-4 <i>H</i> -[1,4]oxazepino[2,3,4- <i>h</i>]indol-4-thion	

[0187] Weitere gemäß Beispiel 22 synthetisierbare Thio-Analoga ausgehend von den unter Beispiel 35 beschriebenen Carbonylverbindungen:

8-[1-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-yl)propyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[1-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-yl)butyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[1-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[Cyclopropyl(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	

8-[1 <i>H</i> -Imidazol-1-yl(phenyl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[(4-Fluorphenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[(3-Fluorphenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[(2-Fluorphenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[(3,4-Difluorphenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[(4-Methoxyphenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[(3-Methoxyphenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[(2-Methoxyphenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[(4-Cyanoxyphenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[(3-Cyanoxyphenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	
8-[(2-Cyanoxyphenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-thion	

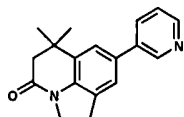
Beispiel 23: 8-(5-Hydroxypyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-4-on



[0188] Eine Lösung von 8-(5-Methoxypyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-4-on (95 mg,

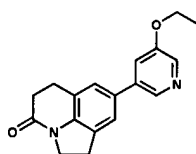
0,34 mmol) in 35 ml konzentrierter HBr wurde für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit gesättigter NaHCO₃ Lösung neutralisiert und mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Das nach Einengen im Vakuum erhaltene Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat, R_f = 0,111) und Umkristallisieren aus Ethanol gereinigt, wodurch die Hydroxy-Verbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten wurde (75 mg, 0,28 mmol, 83%), Smp (HCl-Salz, THF) > 300°C, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,57 (t, ³J = 7,7 Hz, 2H), 2,97 (t, ³J = 7,7 Hz, 2H), 3,18 (t, ³J = 8,3 Hz, 2H), 3,96 (t, ³J = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (dd, ⁴J = 2,5 Hz, ⁴J = 1,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,06 (d, ⁴J = 2,5 Hz, 1H), 8,25 (d, ⁴J = 1,9 Hz, 1H), MS m/z 267,94 (MH⁺).

Beispiel 24: 6,6-Dimethyl-8-pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



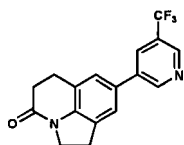
[0189] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A ausgehend von 8-Brom-6,6-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (280 mg, 1,0 mmol) (synthetisiert aus 3,3-Dimethylacrylchlorid und Indolin wie beschrieben für 8-Brom-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on und 9-Brom-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolin-3-on) und 3-Pyridinboronsäure (92 mg, 0,75 mmol) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 1/9, R_f = 0,09) und Umkristallisieren aus Aceton erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (48 mg, 0,17 mmol, 23%), Smp (Aceton) 180°C, ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,35 (s, 6H), 2,55 (s, 2H), 3,27 (t, ³J = 8,3 Hz, 2H), 4,14 (t, ³J = 8,3 Hz, 2H), 7,25 (d, ⁴J = 1,3 Hz, 1H), 7,28 (d, ⁴J = 1,6 Hz, 1H), 7,33 (ddd, ³J = 7,9 Hz, ³J = 4,7 Hz, ⁵J = 1,0 Hz, 1H), 7,80 (ddd, ³J = 7,9 Hz, ⁴J = 2,2 Hz, ⁴J = 1,6 Hz, 1H), 8,55 (dd, ³J = 4,7 Hz, ⁴J = 1,6 Hz, 1H), 8,78 (dd, ⁴J = 2,5 Hz, ⁵J = 1,0 Hz, 1H), ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 28,0, 35,0, 45,1, 46,8, 121,5, 122,5, 123,5, 130,1, 130,2, 134,0, 134,1, 137,0, 140,2, 148,1, 148,2, 167,2, MS m/z 279,14 (MH⁺).

Beispiel 25: 8-(5-Ethoxypyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



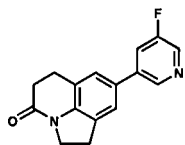
[0190] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B ausgehend von 8-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (300 mg, 1,0 mmol) und 3-Brom-5-ethoxypyridin (242 mg, 1,2 mmol) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 1/9, R_f = 0,10) und Umkristallisieren aus Aceton/Diethylether erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (132 mg, 0,45 mmol, 45%), Smp (Aceton/Diethylether) 172°C, ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (t, ³J = 7,3 Hz, 3H), 2,72 (t, ³J = 7,7 Hz, 2H), 3,03 (t, ³J = 7,7 Hz, 2H), 3,24 (t, ³J = 8,5 Hz, 2H), 4,11-4,16 (m, 4H), 7,19 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,28 (dd, ⁴J = 2,5 Hz, ⁴J = 1,9 Hz, 1H), 8,24 (d, ⁴J = 2,5 Hz, 1H), 8,37 (d, ⁴J = 1,9 Hz, 1H), ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14,8, 24,5, 27,7, 31,6, 45,5, 64,0, 119,5, 120,6, 122,4, 124,8, 129,8, 133,4, 136,1, 137,4, 140,4, 141,6, 155,1, 167,6, MS m/z 295,16 (MH⁺).

Beispiel 26: 8-(5-Trifluormethylpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



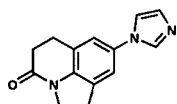
[0191] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 8-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (329 mg, 1,1 mmol) und 3-Brom-5-(trifluormethyl)pyridin (249 mg, 1,1 mmol) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 1/1, R_f = 0,14) und Umkristallisieren aus Aceton/Diethylether erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (248 mg, 0,78 mmol, 71%), Smp (Aceton/Diethylether) 212°C, ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2,73 (t, ³J = 7,7 Hz, 2H), 3,05 (t, ³J = 7,9 Hz, 2H), 3,27 (t, ³J = 8,5 Hz, 2H), 4,15 (t, ³J = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,81 (d, ⁴J = 1,3 Hz, 1H), 8,95 (d, ⁴J = 1,9 Hz, 1H), MS m/z 318,95 (MH⁺).

Beispiel 27: 8-(5-Fluorpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



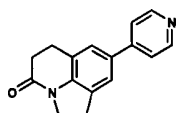
[0192] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B ausgehend von 8-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (359 mg, 1,2 mmol) und 3-Brom-5-fluorpyridin (211 mg, 1,2 mmol) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 1/1, $R_f = 0,09$) und Umkristallisieren aus Aceton/Diethylether erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (202 mg, 0,75 mmol, 63%), Smp (Aceton/Diethylether) 158°C , $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,72$ (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 3,04 (t, $^3J = 7,9$ Hz, 2H), 3,25 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 4,14 (t, $^3J = 8,8$ Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 8,41 (d, $^4J = 2,5$ Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 24,5, 27,7, 31,5, 45,5, 120,7$ (q, $^2J_{\text{C,F}} = 18,3$ Hz), 120,8, 122,5, 124,9, 130,1, 131,9, 136,2 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 22,9$ Hz) 138,4, 142,1, 143,9, 159,7 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 257$ Hz), 167,5, MS m/z 269,38 (MH^+).

Beispiel 28: 8-Imidazol-1-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



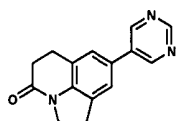
[0193] Imidazol (628 mg, 9,23 mmol), 8-Brom-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (2,12 g, 8,39 mmol), Kaliumcarbonat (1,28 g, 9,23 mmol) and Kupfert(II)sulfat (160 mg, 1,0 mmol) wurden vermengt und für 10 h unter Stickstoff auf 180°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung in 150 ml Wasser gegeben und mit Ethylacetat (3×100 ml) extrahiert. Das nach Einengen im Vakuum erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkristallisieren aus Aceton gereinigt, wodurch ein farbloser Feststoff erhalten wurde (674 mg, 2,82 mg, 34%), Smp (Aceton) 124°C , $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,70$ (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 3,01 (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 3,23 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 4,13 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), MS m/z 239,95 (MH^+).

Beispiel 29: 8-Pyridin-4-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



[0194] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B ausgehend von 8-Brom-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (627 mg, 3,50 mmol) und 4-Pyridinboronsäure (369 mg, 3,0 mmol) synthetisiert. Nach Umkristallisieren aus Ethanol erhält man einen gelben, kristallinen Feststoff (225 mg, 0,90 mmol, 30%), Smp (Ethanol) 174°C , $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,58$ (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 2,98 (t, $^3J = 7,9$ Hz, 2H), 3,19 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 3,98 (t, $^3J = 8,8$ Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (d, $^3J = 5,3$ Hz, 2H), 8,55 (d, $^3J = 5,1$ Hz, 2H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 23,7, 27,1, 31,0, 45,2, 120,5, 120,7, 121,8, 124,2, 129,9, 131,9, 142,4, 147,2, 150,0, 166,8$, MS m/z 251,71 (MH^+).

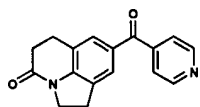
Beispiel 30: 8-Pyrimidin-5-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



[0195] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B ausgehend von 8-Brom-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (627 mg, 3,50 mmol) und 5-Pyrimidinboronsäure (372 mg, 3,0 mmol) synthetisiert. Nach Umkristallisieren aus Aceton erhält man einen gelben, kristallinen Feststoff (324 mg, 1,29 mmol, 43%), Smp (Aceton) 186°C , $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,59$ (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 2,98 (t, $^3J = 7,9$ Hz, 2H), 3,20 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 3,98 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 9,05 (s,

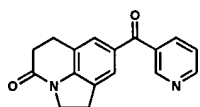
2H), 9,10 (s, 1H), ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 23,7, 27,1, 31,0, 45,2, 120,8, 121,9, 124,3, 128,4, 130,0, 133,5, 142,1, 154,2, 156,5, 166,8, MS m/z 251,85 (MH^+).

Beispiel 31: 8-(Pyridin-4-carbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



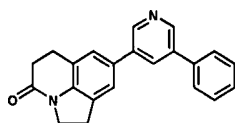
[0196] Zu einer Schmelze aus AlCl_3 (8,0 g, 60,0 mmol) und NaCl (2,34 g, 40,0 mmol) wurde bei 150°C 1,2,5,6-Tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (1,79 g, 10,0 mmol) und anschließend portionsweise Isonicotinoylchlorid Hydrochlorid (1,96 g, 11,0 mmol) gegeben. Nach Rühren für 15 min und Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das überschüssige AlCl_3 durch Zugabe einer kalten Mischung aus 10 ml konzentrierter Salzsäure und 200 ml Wasser zersetzt. Extraktion mit Ethylacetat (3×100 ml), Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Solvens im Vakuum lieferte einen gelben Feststoff. Umkristallisieren aus Aceton ergab das Acylierungsprodukt (751 mg, 2,70 mmol, 27%) in Form gelber Kristalle, Smp (Aceton) 184°C, ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2,70 (t, ^3J = 7,7 Hz, 2H), 2,99 (t, ^3J = 7,8 Hz, 2H), 3,21 (t, ^3J = 8,2 Hz, 2H), 4,12 (t, ^3J = 8,2 Hz, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 8,76 (d, ^3J = 5,1 Hz, 2H), ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 24,1, 27,2, 31,3, 45,7, 119,9, 122,6, 126,1, 129,0, 129,4, 131,4, 145,3, 146,3, 150,2, 167,8, 193,9, MS m/z 279,07 (MH^+).

Beispiel 32: 8-(Pyridin-3-carbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on,



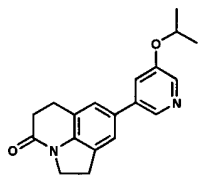
[0197] Zu einer Schmelze aus AlCl_3 (8,0 g, 60,0 mmol) und NaCl (2,34 g, 40,0 mmol) wurde bei 150°C 1,2,5,6-Tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (1,79 g, 10,0 mmol) und anschließend portionsweise Nicotino-ylchlorid Hydrochlorid (1,96 g, 11,0 mmol) gegeben. Nach Rühren für 15 min und Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das überschüssige AlCl_3 durch Zugabe einer kalten Mischung aus 10 ml konzentrierter Salzsäure und 200 ml Wasser zersetzt. Extraktion mit Ethylacetat (3×100 ml), Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Solvens im Vakuum lieferte einen gelben Feststoff. Umkristallisieren aus Ethanol ergab das Acylierungsprodukt (624 mg, 2,24 mmol, 22%) in Form gelber Kristalle, Smp (Ethanol) 147°C, ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2,72 (t, ^3J = 7,9 Hz, 2H), 3,02 (t, ^3J = 7,9 Hz, 2H), 3,23 (t, ^3J = 8,6 Hz, 2H), 4,14 (t, ^3J = 8,6 Hz, 2H), 7,44 (ddd, ^3J = 7,9 Hz, ^3J = 4,7 Hz, ^5J = 1,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,78 (dd, ^3J = 5,0 Hz, ^4J = 1,9 Hz, 1H), 8,92 (dd, ^4J = 1,9 Hz, ^5J = 0,8 Hz, 1H), ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 24,2, 27,3, 31,4, 45,8, 199,9, 123,4, 126,1, 128,9, 129,4, 132,3, 134,0, 137,0, 146,1, 150,4, 152,4, 167,8, 193,6, MS m/z 278,79 (MH^+).

Beispiel 33: 8-(5-Phenylpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



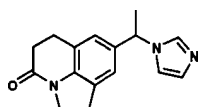
[0198] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B ausgehend von 8-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (325 mg, 1,07 mmol) und 3-Brom-5-phenylpyridin (301 mg, 1,28 mmol) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 2/3, R_f = 0,09) erhält man einen farblosen Feststoff (150 mg, 0,46 mmol, 43%), Smp (Hexan/Ethylacetat) 189°C, ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2,73 (t, ^3J = 7,7 Hz, 2H), 3,05 (t, ^3J = 7,9 Hz, 2H), 3,26 (t, ^3J = 8,5 Hz, 2H), 4,14 (t, ^3J = 8,5 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,63 (dd, ^3J = 6,9 Hz, ^4J = 1,6 Hz, 2H), 7,98 (m, 1H), 8,75 (d, ^4J = 1,9 Hz, 1H), 8,78 (d, ^4J = 1,9 Hz, 1H), ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 24,5, 27,8, 31,6, 45,5, 120,7, 122,4, 124,8, 127,2, 128,3, 129,1, 129,9, 132,7, 133,3, 136,7, 136,8, 137,7, 141,7, 146,5, 146,6, 167,5, MS m/z 326,86 (MH^+).

Beispiel 34: 8-(5-Isopropoxy-pyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



[0199] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B ausgehend von 8-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (359 mg, 1,20 mmol) und 3-Brom-5-(1-methylethoxy)pyridin (281 mg, 1,30 mmol) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 3/7, $R_f = 0,07$) erhält man einen farblosen Feststoff (196 mg, 0,63 mmol, 53%), Smp (Hexan/Ethylacetat) 155°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,38$ (d, $^3J = 6,3$ Hz, 6H), 2,72 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 2H), 3,03 (t, $^3J = 7,9$ Hz, 2H), 3,24 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 4,13 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 4,65 (sep, $^3J = 6,3$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 8,21 (d, $^4J = 2,8$ Hz, 1H), 8,35 (d, $^4J = 1,6$ Hz, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 22,0, 24,5, 27,7, 31,6, 45,5, 70,8, 120,6, 121,2, 122,4, 124,8, 129,9, 133,2, 136,8, 137,6, 139,9, 141,7, 154,2, 167,6$, MS m/z 308,87 (MH^+).

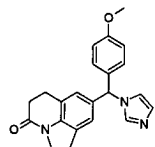
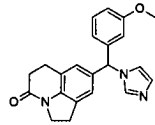
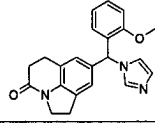
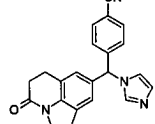
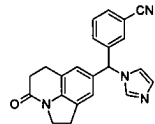
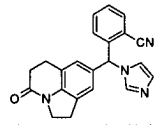
Beispiel 35: 8-(1-Imidazol-1-ylethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on,

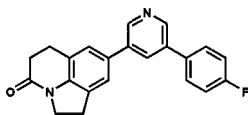


[0200] Zu einer Suspension von 1,2,5,6-Tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (1,79 g, 10,0 mmol) und AlCl_3 (9,31 g, 70,0 mmol) in 50 ml trockenem Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur tropfenweise Acetylchlorid (1,18 g, 15,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde anschließend 18 h unter Rückfluss erhitzt, und nach Abkühlen auf 0°C mit einer Mischung von 10 ml konzentrierter Salzsäure und 20 ml Wasser versetzt. Extraktion mit Ethylacetat (3 × 100 ml), Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Solvens im Vakuum lieferte einen gelben Feststoff als Rohprodukt. Dieses wurde in 50 ml Methanol gelöst und Natriumborhydrid (452 mg, 12,0 mmol) wurde bei 0°C portionsweise zugegeben. Nach 1 h Rühren bei dieser Temperatur wurde Wasser zugegeben und mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Solvens im Vakuum lieferte das Rohprodukt als gelblichen Feststoff. Eine Lösung des so erhaltenen Alkohols in 10 ml trockenem THF wurde bei 0°C tropfenweise zu einer Lösung von Thionylbis(imidazol) (zuvor frisch bereitet durch Reaktion von Imidazol (4,52 g, 66,4 mmol) mit Thionylchlorid (1,97 g, 16,6 mmol) in 30 ml THF und Filtration des ausgefallenen Hydrochloridsalzes) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei 0°C und weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Wasser zugefügt wurde, gefolgt von Extraktion mit Ethylacetat (3 × 100 ml). Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch zweimalige Umkristallisieren aus Aceton gereinigt, wodurch 8-(1-Imidazol-1-yl-ethyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on in Form gelblicher Kristalle erhalten wurde (488 mg, 1,83 mmol, 18%), Smp (Aceton) 197°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,82$ (d, $^3J = 6,9$ Hz, 3H), 2,65 (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 2,92 (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 3,14 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 4,07 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 5,27 (q, $^3J = 6,9$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 22,3, 24,4, 27,7, 31,5, 45,4, 56,6, 117,9, 120,4, 121,2, 123,5, 129,3, 129,6, 135,9, 136,9, 141,4, 167,5$, MS m/z 267,94 (MH^+).

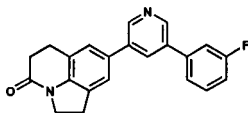
[0201] Gemäß Beispiel 35 können ausgehend von 1,2,5,6-Tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on durch Umsetzung mit verschiedenen Carbonsäurehalogeniden (siehe Schemata 1–19) folgende Verbindungen synthetisiert werden:

8-[1-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-yl)propyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[1-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-yl)butyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[1-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[Cyclopropyl(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[1 <i>H</i> -Imidazol-1-yl(phenyl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[(4-Fluorophenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[(3-Fluorophenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[(2-Fluorophenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[(3,4-Difluorophenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	

8-[(4-Methoxyphenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[(3-Methoxyphenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[(2-Methoxyphenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[(4-Cyanoxyphenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[(3-Cyanoxyphenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[(2-Cyanoxyphenyl)(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	

Beispiel 36: 8-[5-(4-Fluorphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-4-on

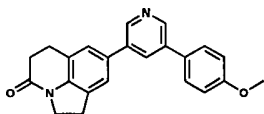
[0202] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B ausgehend von 8-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-4-on (463 mg, 1,55 mmol) und 3-Brom-5-(4-fluorphenyl)pyridin (440 mg, 1,75 mmol) (synthetisiert durch Suzuki Kupplung nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A, ausgehend von 3,5-Dibrompyridin und 4-Fluorphenylboronsäure) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 2/3, $R_f = 0,05$) erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (189 mg, 0,55 mmol, 35%), Smp (Hexan/Ethylacetat) 233°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,73$ (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 3,05 (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 3,26 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 4,14 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 8,73 (d, $^4J = 2,2$ Hz, 1H), 8,74 (d, $^4J = 1,9$ Hz, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 24,5, 27,7, 31,6, 45,5, 116,1$ (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22,0$ Hz), 120,8, 122,4, 124,8, 128,9 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8,3$ Hz), 130,0, 132,5, 133,1, 133,8, 133,8, 136,8, 141,8, 146,2, 146,6, 163,0 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 248$ Hz), 167,5, MS m/z 344,84 (MH^+).

Beispiel 37: 8-[5-(3-Fluorphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-4-on

[0203] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B ausgehend von 8-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-4-on (360 mg, 1,20 mmol) und 3-Brom-5-(3-fluorphenyl)pyridin (378 mg, 1,50 mmol) (synthetisiert durch Suzuki Kupplung nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 3,5-Dibrompyridin und 3-Fluorphenylboronsäure) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 2/3, $R_f = 0,08$) erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (97 mg, 0,28 mmol, 23%), Smp (Hexan/Ethylacetat) 181°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,73$ (t, $^3J = 7,9$ Hz, 2H), 3,05 (t, $^3J = 7,9$ Hz, 2H), 3,27 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 4,14 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,26 (s,

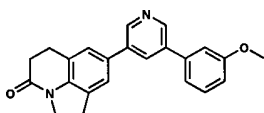
1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 8,76 (d, $^4J = 2,0$ Hz, 1H), 8,77 (d, $^4J = 2,2$ Hz, 1H), ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 24,5, 27,7, 31,6, 45,5, 120,8, 114,2$ (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22,0$ Hz), 115,2 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21,9$ Hz), 122,5, 122,9, 124,8, 130,0, 130,7 ($^3J_{\text{C,F}} = 8,3$ Hz), 132,7, 133,0, 135,5, 136,9, 139,9 ($^3J_{\text{C,F}} = 7,3$ Hz), 141,9, 146,2, 147,0, 163,3 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 247$ Hz), 167,5, MS m/z 344,80 (MH^+).

Beispiel 38: 8-[5-(4-Methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



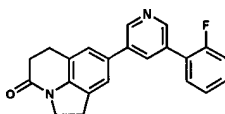
[0204] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B ausgehend von 8-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (389 mg, 1,30 mmol) und 3-Brom-5-(4-methoxyphenyl)pyridin (315 mg, 1,19 mmol) (synthetisiert durch Suzuki Kupplung nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 3,5-Dibrompyridin und 4-Methoxyphenylboronsäure) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Ethylacetat, $R_f = 0,08$) erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (182 mg, 0,51 mmol, 43%), ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,73$ (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 3,05 (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 3,26 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,14 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 7,02 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,56 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,70 (d, $^4J = 2,0$ Hz, 1H), 8,74 (d, $^4J = 2,2$ Hz, 1H), ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 24,5, 27,8, 31,6, 45,5, 55,4, 114,6, 120,7, 122,4, 124,8, 128,3, 129,9, 130,2, 132,1, 133,5, 136,2, 136,6, 141,7, 146,2, 147,3, 159,9, 167,6$, MS m/z 357,09 (MH^+).

Beispiel 39: 8-[5-(3-Methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



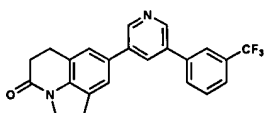
[0205] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B ausgehend von 8-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (329 mg, 1,10 mmol) und 3-Brom-5-(3-methoxyphenyl)pyridin (270 mg, 1,02 mmol) (synthetisiert durch Suzuki Kupplung nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 3,5-Dibrompyridin und 3-Methoxyphenylboronsäure) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Ethylacetat, $R_f = 0,09$) erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (62 mg, 0,17 mmol, 17%), ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,73$ (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 3,05 (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 3,27 (t, $^3J = 8,3$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,14 (t, $^3J = 8,2$ Hz, 2H), 6,96 (dd, $^3J = 8,2$ Hz, $^4J = 2,5$ Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,75 (d, $^4J = 2,2$ Hz, 1H), 8,77 (d, $^4J = 2,2$ Hz, 1H), ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 24,5, 27,8, 31,6, 45,5, 55,4, 113,2, 113,4, 119,7, 120,7, 122,4, 124,8, 130,0, 130,2, 132,6, 133,4, 136,5, 136,7, 139,3, 141,7, 146,7, 146,9, 160,2, 167,6$.

Beispiel 40: 8-[5-(2-Fluorphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



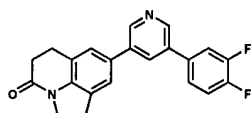
[0206] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B ausgehend von 8-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (389 mg, 1,30 mmol) und 3-Brom-5-(2-fluorphenyl)pyridin (311 mg, 1,23 mmol) (synthetisiert durch Suzuki Kupplung nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 3,5-Dibrompyridin und 2-Fluorphenylboronsäure) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 2/3, $R_f = 0,09$) erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (239 mg, 0,69 mmol, 56%), ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,72$ (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 3,04 (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 3,26 (t, $^3J = 8,3$ Hz, 2H), 4,13 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,76 (d, $^4J = 2,2$ Hz, 1H), MS m/z 344,98 (MH^+).

Beispiel 41: 8-[5-(3-Trifluormethylphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



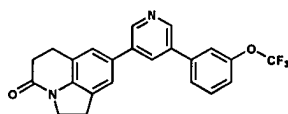
[0207] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B ausgehend von 8-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (344 mg, 1,15 mmol) und 3-Brom-5-(3-trifluormethylphenyl)pyridin (330 mg, 1,09 mmol) (synthetisiert durch Suzuki Kupplung nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 3,5-Dibrompyridin und 3-trifluormethylphenylboronsäure) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 2/3, $R_f = 0,05$) erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (276 mg, 0,70 mmol, 64%), $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,72$ (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 3,05 (t, $^3J = 7,8$ Hz, 2H), 3,26 (t, $^3J = 8,2$ Hz, 2H), 4,14 (t, $^3J = 8,2$ Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,61 (dd, $^3J = 7,9$ Hz, $^3J = 7,9$ Hz, 1H), 7,68 (d, $^3J = 7,9$ Hz, 1H), 7,80 (d, $^3J = 7,9$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,77 (d, $^4J = 1,9$ Hz, 1H), 8,79 (d, $^4J = 2,2$ Hz, 1H), MS m/z 394,94 (MH^+).

Beispiel 42: 8-[5-(3,4-Difluorphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



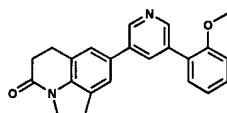
[0208] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B ausgehend von 8-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (449 mg, 1,50 mmol) und 3-Brom-5-(3,4-difluorphenyl)pyridin (367 mg, 1,34 mmol) (synthetisiert durch Suzuki Kupplung nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 3,5-Dibrompyridin und 3,4-Difluorphenylboronsäure) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 1/4, $R_f = 0,07$) erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (110 mg, 0,30 mmol, 22%), $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,73$ (t, $^3J = 7,6$ Hz, 2H), 3,05 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 2H), 3,26 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 4,14 (t, $^3J = 8,8$ Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,27-7,36 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,70 (d, $^4J = 2,2$ Hz, 1H), 8,76 (d, $^4J = 2,2$ Hz, 1H), MS m/z 363,11 (MH^+).

Beispiel 43: 8-[5-(3-Trifluormethoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]-chinolin-4-on

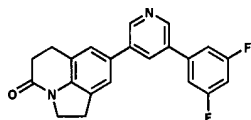


[0209] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B ausgehend von 8-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (382 mg, 1,20 mmol) und 3-Brom-5-(3-trifluormethoxyphenyl)pyridin (370 mg, 1,16 mmol) (synthetisiert durch Suzuki Kupplung nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 3,5-Dibrompyridin und 3-Trifluormethoxyphenylboronsäure) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 1/4, $R_f = 0,11$) erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (332 mg, 0,81 mmol, 70%), $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,73$ (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 3,06 (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H), 3,27 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 4,15 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 8,76 (d, $^4J = 2,2$ Hz, 1H), 8,79 (d, $^4J = 2,2$ Hz, 1H).

Beispiel 44: 8-[5-(2-Methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on



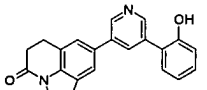
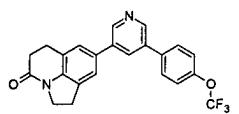
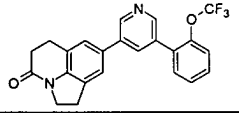
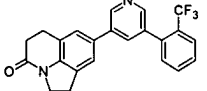
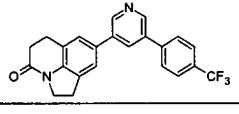
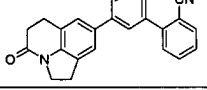
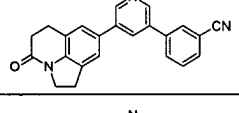
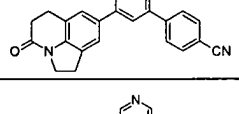
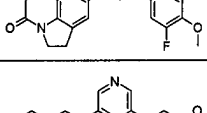
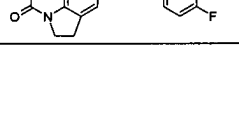
[0210] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B ausgehend von 8-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (512 mg, 1,71 mmol) und 3-Brom-5-(2-methoxyphenyl)pyridin (430 mg, 1,63 mmol) (synthetisiert durch Suzuki Kupplung nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 3,5-Dibrompyridin und 2-Methoxyphenylboronsäure) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 1/4 $R_f = 0,10$) erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (106 mg, 0,29 mmol, 18%), $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,72$ (t, $^3J = 7,6$ Hz, 2H), 3,04 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 2H), 3,26 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,13 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 7,02 (d, $^3J = 8,2$ Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 8,71 (m, 2H).

Beispiel 45: 8-[5-(3,5-Difluorphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-4-on

[0211] Die Titelverbindung wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B ausgehend von 8-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-4-an (404 mg, 1,35 mmol) und 3-Brom-5-(3,5-difluorphenyl)pyridin (315 mg, 2,0 mmol) (synthetisiert durch Suzuki Kupplung nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 3,5-Dibrompyridin und 3,5-Difluorphenylboronsäure) synthetisiert. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat, 3/7, $R_f = 0,10$) erhält man einen farblosen, kristallinen Feststoff (104 mg, 0,29 mmol, 21%), $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,73$ (t, $^3J = 7,6$ Hz, 2H), 3,06 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 2H), 3,27 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 4,15 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 6,87 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,73 (d, $^4J = 2,2$ Hz, 1H), 8,80 (d, $^4J = 1,9$ Hz, 1H).

[0212] Gemäß den Beispielen 36–45 sind unter Anwendung der allgemeinen Versuchsvorschriften A oder B unter Verwendung der geeigneten Ausgangsverbindungen (siehe Schemata 1–19) auch folgende Verbindungen synthetisierbar:

8-[5-(1,3-Thiazol-2-yl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[5-(1,3-Oxazol-2-yl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-(5-Thiophen-2-ylpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-(5-Furan-2-ylpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[5-(1,3-Thiazol-4-yl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[5-(1,3-Oxazol-4-yl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-(5-Thiophen-3-ylpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-(5-Furan-3-ylpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[5-(4-Hydroxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	

8-[5-(2-Hydroxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[5-(4-Trifluormethoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[5-(2-Trifluormethoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[5-(2-Trifluormethylphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[5-(4-Trifluormethylphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[5-(2-Cyanophenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[5-(3-Cyanophenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[5-(4-Cyanophenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[5-(3,4-Fluor-4-methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	
8-[5-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-4-on	

Beispiel 46: Wirkungsbeispiel

[0213] Zur Beurteilung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung bezüglich ihrer Hemmung der Aldostéronsynthese (CYP11B2) wurden die nachfolgend aufgeführten biologischen in vitro-Testsysteme (A–C) verwendet.

[0214] Dabei wurden die folgenden Abkürzungen verwendet:

DMEM:	Dulbecco's Modified Eagle Medium
DMSO:	Dimethylsulfoxid
EDTA:	Ethylendiamintetraessigsäure
EMMG:	Edinburgh Minimal Medium mit Glycerol
EtOAc:	Ethylacetat
FCS:	Fetales Kälberserum
HPLC:	Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie
HPTLC:	Hochdruck-Dünnschichtchromatographie
NNR:	Nebennierenrinde

A) Screening-Test in transgener Spalthefe:

[0215] Eine Spalthefesuspension (*S. pombe* PE1) mit einer Zelldichte von $3 \cdot 10^7$ Zellen/ml wurde aus einer frisch gewachsenen Kultur hergestellt unter Verwendung von frischem EMMG (pH 7,4), modifiziert nach Ehmer

et al. (Ehmer, P. B. et al., J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 81, 173–179 (2002)). 492,5 µl dieser Zellsuspension wurden mit 5 µl Inhibitorlösung (50 µM der zu testenden Verbindung in Ethanol oder DMSO) versetzt und 15 min bei 32°C inkubiert. Kontrollen wurden mit 5 µl Ethanol versetzt. Die Enzymreaktion wurde durch Zugabe von 2,5 µl 11-Deoxycorticosteron (20 µM, enthaltend 1,25 nCi [4-¹⁴C]11-Deoxycorticosteron, in Ethanol) gestartet, dann wurde horizontal bei 32°C 6 h geschüttelt. Der Test wurde durch Extraktion der Probe mit 500 µl EtOAc gestoppt. Nach Zentrifugation (10.000 g, 2 min), wurde die EtOAc-Phase abgenommen und bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 µl Chloroform aufgenommen. Die Umsetzung des Substrats zu Corticosteron wurde durch HPTLC (siehe unten) analysiert. Die Quantifizierung der Flecks für das Substrat Deoxycorticosteron und der gebildeten Produkte Corticosteron (und, sofern nachweisbar, 18-Hydroxycorticosteron und Aldosteron) erfolgte mit dem zugehörigen Auswertungsprogramm AIDA. Für die in *S. pombe* exprimierte humane Aldosteronsynthase wurde als Produkt nur Corticosteron sowie das Substrat Deoxycorticosteron erfasst. 18-Hydroxycorticosteron und Aldosteron wurden bei einer Inkubationszeit von 6 Stunden nicht in nachweisbaren Konzentrationen gebildet und gingen daher nicht in die Auswertung mit ein. Die Berechnung der Konversion erfolgte gemäß Gleichung 1.

Gleichung 1:
$$\%P = \frac{[PSL_B] - PSL_{HG}}{[PSL_{DOC} + PSL_B] - 2 \times PSL_{HG}} \times 100$$

%P	Konversion (prozentualer Anteil des Produktes an Gesamtsteroid)
PSL	Photonen-stimulierte Lumineszenz (Lumineszenzwert)
PSL _B	PSL für Corticosteron (B)
PSL _{DOC}	PSL für Deoxycorticosteron (DOC)
PSL _{HG}	PSL des Hintergrundes

[0216] Die prozentuale Hemmung, die durch einen Hemmstoff in der jeweils eingesetzten Konzentration verursacht wurde, errechnete sich nach Gleichung 2.

Gleichung 2:
$$\%H = \left[1 - \frac{\%P_H}{\%P_K} \right] \times 100$$

%H	prozentuale Hemmung
%P	Prozentwert der Konversion des Substrates zu Produkten
%P _H	Prozentuale Konversion in Anwesenheit eines Hemmstoffs
%P _K	Prozentuale Konversion der Kontrolle

B) Test auf selektive CYP11B2-Inhibitoren (V79 MZh Zellen):

[0217] Erhaltung der Zellen: V79 MZh11B2 und V79 MZh11B1, welche die humane Aldosteronsynthase (CYP11B2) bzw. Steroid-11-β-Hydroxylase CYP11B1 rekombinant exprimieren und nach Denner et al. hergestellt wurden (Denner, K. et al., Pharmacogenetics 5: 89–96 (1995)), wurden in einem CO₂-Inkubator bei 37°C und in wasserdampfgesättigter Atmosphäre mit 5% CO₂ in Zellkulturschalen mit 60 oder 90 mm Durchmesser kultiviert. Beide Zelllinien wurden in DMEM⁺ kultiviert, welches 10% FCS und zum Schutz vor bakterieller Kontamination die Antibiotika Penicillin und Streptomycin (1%) enthielt. Die Zellen wurden alle 2–3 Tage nach Behandlung mit Trypsin/EDTA passagiert, da die Verdopplungsdichte je nach Zellzahl 1–2 Tage betrug. Die Zellen wurden maximal 12–15× passagiert, um mögliche Zellveränderungen auszuschließen.

[0218] Bei weiterem Bedarf wurden frisch aufgetaute Zellen eingesetzt.

DMEM ⁺ -Medium	
DMEM-Pulvermedium	13,4 g
NaHCO ₃	3,7 g
L-Glutamin (200 mM)	20,0 ml
Penicillin (100 Einheiten/ml)/Streptomycin (0,1 mg/ml)	10,0 ml
Natriumpyruvat (100 mM)	10,0 ml
Fetales Kälberserum (FCS)	100 ml
H ₂ O bidest.	ad 11

[0219] Der pH-Wert der Mediums wurde auf 7,2–7,3 eingestellt. FCS wurde erst nach der Sterilfiltration zugesetzt.

[0220] Inhibitionstest: V79 MZh 11B2- und V79 MZh 11B1-Zellen ($8 \cdot 10^5$ Zellen pro Loch) wurden auf 24-Loch-Zellkulturplatten mit $1,9 \text{ cm}^2$ Kulturfläche pro Loch (Nunc, Roskilde, Dänemark) bis zur Konfluenz angezogen. Vor dem Test wurde das vorhandene DMEM Kulturmedium entfernt, und es wurden $450 \mu\text{l}$ frisches DMEM mit Inhibitor in mindestens drei verschiedenen Konzentrationen in jedes Loch zugegeben, um den IC_{50} -Wert zu bestimmen. Nach Präinkubation (60 min, 37°C) wurde die Reaktion durch Zugabe von $50 \mu\text{l}$ DMEM mit $2,5 \mu\text{l}$ Lösung des Substrats 11-Deoxycorticosteron ($20 \mu\text{M}$, enthaltend $1,25 \text{ nCi}$ $[4\text{-}^{14}\text{C}]11\text{-Deoxycorticosteron}$, in Ethanol) gestartet. Danach wurde die Platte bei 37°C und $5\% \text{ CO}_2$ im CO_2 -Inkubator aufbewahrt. Die V79 MZh 11B1-Zellen wurden 120 min inkubiert, die V79 MZh 11B2-Zellen 40 min. Kontrollen ohne Inhibitor wurden in derselben Weise behandelt. Die Enzymreaktionen wurden durch Extraktion des Überstands mit $500 \mu\text{l}$ EtOAc gestoppt. Die Proben wurden zentrifugiert (10000-g , 2 min), die Lösung wurde entnommen und eingedampft. Der Rückstand wurde in $10 \mu\text{l}$ Chloroform aufgenommen und durch HPTLC (siehe unten) analysiert.

[0221] Die Konversion bei V79 MZh11B1 wurde analog Gleichung 1 berechnet, wobei:

PSL_B PSL für Cortisol bzw. Corticosteron
 PSL_{DOC} PSL für Deoxycortisol (RSS) bzw. Deoxycorticosteron

[0222] Für V79 MZh11B2 ergab sich die Konversion entsprechend Gleichung 3:

$$\text{Gleichung 3: } \%P = \frac{[\text{PSL}_B + \text{PSL}_{18\text{OHB}} + \text{PSL}_{\text{Aldo}}] - 3 \times \text{PSL}_{\text{HG}}}{[\text{PSL}_{\text{DOC}} + \text{PSL}_B + \text{PSL}_{18\text{OHB}} + \text{PSL}_{\text{Aldo}}] - 4 \times \text{PSL}_{\text{HG}}} \times 100$$

$\%P$ Konversion (Anteil des Produktes an Gesamtsteroid)
 PSL Photone-stimulierte Lumineszenz (Lumineszenzwert)
 PSL_B PSL für Corticosteron (B)
 $\text{PSL}_{18\text{OHB}}$ PSL für 18-Hydroxycorticosteron (18OHB)
 PSL_{Aldo} PSL für Aldosteron
 PSL_{DOC} PSL für 11-Deoxycorticosteron (DOC)
 $\text{PSL}_{\text{H G}}$ PSL des Hintergrundes

[0223] Die prozentuale Hemmung, die durch einen Hemmstoff in der jeweils eingesetzten Konzentration verursacht wurde, errechnete sich nach Gleichung 2.

[0224] Bestimmung des IC_{50} -Wertes: Der IC_{50} -Wert ist definiert als die Konzentration des Hemmstoffes, bei der das Enzym zu 50% gehemmt wird. Er wurde durch Bestimmung der prozentualen Hemmung bei mindestens 3 verschiedenen Hemmstoff-Konzentrationen, die alle im linearen Bereich der sigmoiden IC_{50} -Kurve (log C/% Hemmung) liegen müssen, berechnet. Die Berechnung erfolgte durch lineare Regression. Die bestimmten Werte wurden nur verwendet, wenn sie mit einer Wahrscheinlichkeit von $r > 0,95$ eine Gerade bildeten.

HPTLC-Analyse und Phospho-Imaging der radioaktiv markierten Steroide:

[0225] Der resuspendierte Rückstand aus Beispiel A) oder B) – enthaltend die radioaktiv markierten Steroide – wurde auf eine HPTLC-Platte ($20 \times 10 \text{ cm}$, Silicagel 60F₂₅₄) mit Konzentrationszone (Merck, Darmstadt, Deutschland) aufgetragen. Die Platte wurde zweimal mit dem Laufmittel Chloroform:Methanol:Wasser (300:20:1) entwickelt. Unmarkiertes 11-Deoxycorticosteron und Corticosteron wurden als Referenz für die CYP11B1-Reaktion aufgetragen. Für die CYP11B2-Reaktion wurden 11-Deoxycorticosteron, Corticosteron, 18-Hydroxycorticosteron und Aldosteron als Referenz verwendet. Die Detektion der unmarkierten Referenzen erfolgte bei 260 nm. Anschliessend wurden Imaging-Platten (BAS MS2340, für ^{14}C -Proben, Raytest, Straubenhardt, Deutschland) 48 h mit den HPTLC-Platten belichtet. Die Imaging-Platten wurden mit dem Phosphoimager-System Fuji FLA 3000 (Raytest, Straubenhardt, Deutschland) gescannt und die Steroide werden quantifiziert.

[0226] Beispielhafte Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen mit den oben beschriebenen in vitro Testsystemen (A, B) inhibitorische Effekte der humanen Aldosteronsynthese (CYP11B2) im Bereich von $> 80\%$ bis $> 98\%$ Hemmung [Hemmstoffkonzentration = $2,5 \mu\text{M}$, Tetssystem A (transgene Spaltheife *S. pombe* PE1); Hemmstoffkonzentration = $0,5 \mu\text{M}$, Testsystem B (V79 MZh 11B2)].

[0227] Die ermittelten IC_{50} -Werte der Verbindungen der vorliegenden Erfindung unter Verwendung des oben beschriebenen in vitro Testsystems B (V79 MZh 11B2) liegen in einem Konzentrationsbereich von 10^{-3} mol/l

bis 10^{-10} mol/l. Für beispielhafte Verbindungen sind die biologischen Testdaten in Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 1:

	%	IC ₅₀ ($\times 10^{-9}$ mol/l) ^b	
	(0,5 μ M) ^a	V79 11B2	V79 11B1
Beispiel	hCYP11B2	hCYP11B2	hCYP11B1
1	88	28	6746
2	92	2.6	742
6	94	0.2	87
9	93	21	5972
12	97	3.8	1671

^a eingesetzte Hemmstoffkonzentration (Testsystem B)

^b Testsystem B, die Selektivität der Testsubstanzen gegenüber CYP11B1 ergibt sich aus dem Verhältnis IC₅₀(11B1)/IC₅₀(11B2)

Tabelle 2:

	%	%
	(0,5 μ M) ^a	(0,5 μ M) ^a
Beispiel	hCYP11B2	hCYP11B1
7	99	97
8	97	49
14	92	49
19	95	51
28	87	24

^a eingesetzte Hemmstoffkonzentration (Testsystem B)

C) Test auf selektive CYP11B2-Inhibitoren (NCI-H295R Zellen):

[0228] Die NCI-H295R-Zelllinie ist kommerziell erhältlich und wird häufig als Modell für den humanen adrenalen Kortex verwendet. Die Zelllinie wurde 1980 erstmals aus einem invasiven NNR-Tumor einer Patientin isoliert (Gazdar, A. F. et al., Cancer Res. 50: 5488–5496 (1990)). Die Zellen enthalten 5 steroidogene CYP450-Enzyme, darunter CYP11B2 und CYP11B1. Da in dieser Zelllinie sämtliche steroidogenen CYP-Enzyme, die im adrenalen Cortex vorkommen, exprimiert werden, stellt sie ein wichtiges Instrument bei der Abschätzung der Selektivität von Hemmstoffen in vitro dar.

[0229] Die NCI-H295R-Zellen wurden über LGC-Promchem (Wesel) bezogen. Das verwendete DMEM:Ham's F12-Medium, Glutamin sowie Penicillin/Streptomycin wurden von c. c. pro, Neustadt/W. erhalten. IST⁺Permixon stammt von BD Biosciences, Heidelberg und Ultrosor SF von der Firma Pall BioSeptra SA, (Cergy Saint Christophe, Frankreich).

[0230] Die NCI-H295R-Zellen wurden in DMEM:Ham's F12-Medium (1:1), 1,25% Glutamin, 1% Penicillin/Streptomycin, 1% IST⁺Permixon, 2% Ultrosor SF bei 37°C und 5% CO₂ im CO₂-Inkubator in 90 mm-Schalen (NUNC International, Wiesbaden) kultiviert. Der Mediumwechsel erfolgte alle 48 Stunden. Anzucht und Passagieren der Zelllinien erfolgte, bis ein konfluenter Zellrasen ausgebildet war. Durch Trypsinbehandlung wurde das Zellmaterial gewonnen und die Zellzahl mit Hilfe eines CASY[®]TT-Zellzählgerätes (150 μ l-Kapillare) bestimmt. Durch Verdünnen der Zellsuspension mit DMEM:Ham's F12 wurde eine Zelldichte von 1×10^6 Zellen/ml eingestellt. Von der so erhaltenen Zellsuspensionen wurde jeweils 1 ml auf ein Loch einer 24-Loch-Plat-

te gegeben. Mit dem Zellmaterial von zwei konfluent bewachsenen Kulturschalen konnten zwei 24-Loch-Platten beschichtet werden. Nach 24 Stunden waren die Zellen angewachsen und nach einer weiteren 24-stündigen Stimulationsphase mit Kaliumionen-haltiger Lösung (Endkonzentration: 20 mM KCl) für den Test einsetzbar.

Durchführung des CYP11B2-Tests (NCI-H295R):

[0231] Präinkubation: Das vorhandene Medium wurde abgesaugt und durch 450 µl DMEM:Ham's F12 ersetzt, in dem der Hemmstoff in der entsprechenden Konzentration zugesetzt war (Endkonzentration des Hemmstoffes im Endvolumen (500 µl) des Tests: 2,5 µM), danach wurde 1 h präinkubiert. Die Kontrollansätze enthielten 1% Ethanol. Teststart: Die Reaktion wurde durch Zugabe des Substrats, gelöst im 50 µl DMEM:Ham's F12 (Deoxycorticosteron (DOC) oder Corticosteron (B), Endkonzentration des Substrats: 0,5 µM), eingeleitet. Bei den Substratlösungen handelte es sich jeweils um eine Mischung von unmarkiertem und [³H]-markiertem Substrat. Die 24-Loch-Platte wurde dann bei 37°C und 5% CO₂ im CO₂-Inkubator aufbewahrt. Die Inkubationszeit betrug bei Verwendung von DOC als Substrat 3 h, bei Verwendung von B 24 h.

[0232] Teststop: Nach Ablauf der Inkubationszeiten wurde der Inhalt der Lochs entnommen und durch Mischen mit 1000 µl Dichlormethan in einem 2 ml-Eppendorfgefäß inaktiviert. Nach 10-minütigem Schütteln wurde zur Phasentrennung zentrifugiert und die organische Phase wurde in ein 1,5 ml-Eppendorf-Gefäß überführt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels über Nacht wurde der Rückstand in 20 µl Acetonitril:Wasser (50:50) resuspendiert. Die Trennung der Steroide wurde mit einer Agilent 1000 HPLC mit Radioaktivitäts- und UV-Detektor durchgeführt. Als stationäre Phase diente eine C18-Umkehrphasen-Säule (Nucleodur C18ec, 100-3, 2 × 125 mm, Macherey-Nagel). Die Steroide wurden mittels eines Wasser-Acetonitril-Gemisches (Durchsatz 0,7–0,8 ml/min) eluiert. Zur Verstärkung der Radioaktivitätssignale erfolgte die Zumischung einer Szintillationsflüssigkeit (Quickszint Flow 302, Zinsser) im Verhältnis 1:2. Durch Integration der Peakflächen unter den resultierenden Chromatogrammen (Bestimmung mit der HPLC-Auswertesoftware ChemStation®) konnte die Konversion der Enzymreaktion bestimmt werden.

[0233] Die prozentuale Hemmung, die durch einen Hemmstoff in der jeweils eingesetzten Konzentration verursacht wird, errechnet sich nach Gleichung 2:

$$\text{Gleichung 2: } \% H = \left[1 - \frac{\% P_H}{\% P_K} \right] \times 100$$

% H = prozentuale Hemmung

% P = Prozentwert der Konversion des Substrates zu Produkten

% P_H = Prozentuale Konversion mit Hemmstoff

% P_K = Prozentuale Konversion der Kontrolle

[0234] Der IC₅₀-Wert wurde durch Bestimmung der prozentualen Hemmung bei mindestens 3 verschiedenen Hemmstoff-Konzentrationen, die alle im linearen Bereich der sigmoiden IC₅₀-Kurve (% Hemmung/log C) liegen müssen, berechnet. Die Berechnung erfolgte durch lineare Regression. Die bestimmten Werte wurden nur verwendet, wenn die Regression der Gerade > 0,95 betrug.

[0235] Die Durchführung des CYP11B1-Tests erfolgte in Analogie zum CYP11B2-Test wie oben beschrieben. Bei der Substratlösung handelte es sich um eine Mischung von unmarkiertem und [³H]-markiertem Deoxycortisol (RSS). Die Inkubationszeit betrug 12 h.

[0236] Die gesamte Offenbarung aller in der vorliegenden Anmeldung genannten Dokumente, wie z. B. Zeitschriftenaufsätze, Bücher sowie Patente und Patentanmeldungen, wird hiermit durch Bezugnahme in die Beschreibung aufgenommen.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- US 2002/0013303 [0007]
- US 6150347 [0007]
- US 6608047 [0007]
- WO 01/34132 [0010]
- WO 96/40255 [0011]
- US 2002/0123485 [0011]
- US 2003/0220312 [0011]
- US 2003/0220310 [0011]
- US 2533203 [0098]
- WO 2007097937 [0098, 0098]
- US 2525515 [0098]
- WO 9523141 [0103]
- US 5256799 [0103]
- DE 2843192 [0103]
- US 2007072897 [0103, 0103]
- WO 2007052843 [0106]
- WO 2003011862 [0106]
- JP 55040616 [0106, 0106]
- US 2004116388 [0106, 0106]
- US 5696133 [0106]
- US 5696130 [0106]
- WO 9902502 [0106]
- US 5380857 [0114]
- EP 257583 [0114]
- WO 2002004440 [0114]
- US 2003069245 [0114]
- FR 2675801 [0115]
- WO 2003103398 [0117]
- WO 2003022785 [0118]
- WO 2007028789 [0118, 0118]
- JP 54132597 [0120, 0135, 0135]
- WO 2003027090 [0120]
- US 2007032469 [0121]
- EP 146370 [0121]
- WO 2004108672 [0124]
- WO 2004033419 [0124, 0124]
- WO 9532205 [0124]
- WO 9518097 [0124]
- WO 2007148093 [0124]
- WO 2006099379 [0124]
- WO 2008019372 [0124]
- WO 2005113509 [0124]
- EP 635498 [0125]
- EP 602851 [0125]
- WO 9622991 [0125]
- US 5792767 [0125]
- JP 2007204458 [0126]
- US 4677219 [0126]
- WO 2006088919 [0126]
- JP 59134770 [0128]
- DE 2137719 [0128]
- GB 1411913 [0128]

- US 4582898 [0128]
- DE 3220117 [0128]
- WO 2007020936 [0128]
- WO 9418980 [0128, 0128]
- WO 2008014822 [0129]
- FR 1531330 [0130, 0130]
- US 330502 [0130]
- GB 1046226 [0130]
- US 4482560 [0130, 0130]
- DE 3034237 [0130, 0130]
- DE 2912105 [0130, 0130]
- WO 2004110986 [0130]
- DE 1289051 [0130]
- JP 54032481 [0130]
- JP 51016679 [0130]
- DE 2825048 [0130]
- WO 2006027684 [0131]
- US 3303190 [0133]
- JP 53062829 [0135]
- WO 2006040182 [0137]
- WO 2002036588 [0137]
- WO 2001032631 [0137]

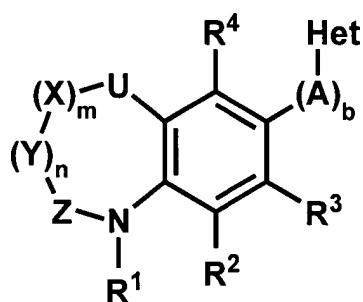
Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Weber, K. T. & Brilla, C. G., Circulation 83: 1849–1865 (1991) [0003]
- Kawamoto, T. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 1458–1462 (1992) [0004]
- Brilla, C. G., Herz 25: 299–306 (2000) [0004]
- Young, M., Funder, J. W., Trends Endocrinol. Metab. 11: 224–226 (2000) [0004]
- Brilla, C. G., Cardiovasc. Res. 47: 1–3 (2000) [0004]
- Lijnen, P. & Petrov, V. J. Mol. Cell. Cardiol. 32: 865–879 (2000) [0004]
- "Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)" (Pitt, B. et al., New Engl. J. Med. 341: 709–717 (1999) [0008]
- Kulbertus, H., Rev. Med. Liege 54: 770–772 (1999) [0008]
- Piff, B. et al., New Eng. J. Med. 341: 709–717 (1999) [0008]
- MacFadyen, R. J. et al., Cardiovasc. Res. 35: 30–34 (1997) [0008]
- Soberman, J. E. & Weber, K. T., Curr. Hypertens. Rep. 2: 451–456 (2000) [0008]
- Losert, W. et al., Drug Res. 36: 1583–1600 (1986) [0009]
- Nickisch, K. et al., J Med Chem 30(8): 1403–1409 (1987) [0009]
- Nickisch, K. et al., J. Med. Chem. 34: 2464–2468 (1991) [0009]
- Agarwal, M. K., Lazar, G., Renal Physiol. Biochem. 14: 217–223 (1991) [0009]
- Weindel, K. et al., Arzneimittelforschung 41(9): 946–949 (1991) [0009]
- "Eplerenone's Heart Failure Efficacy and Survival Study", 2003 [0012]
- Pitt, B. et al., N. Eng. J. Med. 348: 1390–1382 (2003) [0012]
- Kawamoto, T. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 1458–1462 (1992) [0015]
- Taymans, S. E. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 83: 1033–1036 (1998) [0015]
- The Practice of Medicinal Chemistry, Kap. 31–32 (Hrsg. Wermuth, Academic Press, San Diego, Kalifornien, 2001) [0075]
- The Practice of Medicinal Chemistry, Kap. 31–32, Hrsg. Wermuth, Academic Press, San Diego, Kalifornien, 2001 [0076]
- Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989) [0077]
- Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985) [0077]
- J. Am. Chem. Soc. 1941, 63, 308–11 [0098]
- J. Org. Chem. 1962, 27 [0098]
- J. Am. Chem. Soc. 1919, 41, 1450–72 [0098]
- J. Org. Chem. 1950, 15, 1108–12 [0098]
- J. Med. Chem. 1995, 38, 4157–60 [0098]
- J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 2180–81 [0100]
- Arch. Pharm. 1990, 323, 145–155 [0103]
- Tetrahedron Lett. 1986, 27, 4565–68 [0103]

- Heterocycles 1998, 48, 2481–84 [0103]
- Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 3105–09 [0103]
- Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 3105–09 [0104]
- J. Med. Chem. 2004, 47, 5451–66; Synth. Commun. 1983, 13, 489–93 [0104]
- Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 2005–21; Chem. Commun. (Cambridge, UK) 2005, (29), 3664–66 [0104]
- Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 4533–36 [0106]
- Tetrahedron Lett. 1986, 27, 4565–68 [0106]
- Chemistry & Industry (London) 1970, 45, 1435 [0106]
- Yakugaku Zasshi 1952, 72, 905–08 [0106]
- New Journal of Chemistry 1987, 11, 605–09 [0106]
- Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 387–90 [0106]
- Yakugaku Zasshi 1952, 72, 905–08 [0106]
- New Journal of Chemistry 1987, 11, 605–09 [0106]
- Organic & Biomolecular Chemistry 2006, 4, 2529–31 [0107]
- J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 2125–35 [0107]
- Synlett 2004, (15), 2827–29 [0107]
- J. Org. Chem. 2004, 69, 2871–73 [0107]
- Advanced Synthesis & Catalysis 2003, 345, 275–79 [0107]
- Tetrahedron Lett. 2001, 42, 2763–66 [0107]
- Synlett 1998, (9), 1029–30 [0107]
- Heterocycles 2001, 55, 1151–59 [0114]
- J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 4061–68 [0114]
- J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 4061–68 [0115]
- J. Med. Chem. 1996, 39, 4692–03 [0117]
- J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 4061–68 [0117]
- Synthesis 1979, 2, 99–100 [0118]
- J. Org. Chem. 2002, 67, 7890–93 [0118]
- J. Org. Chem. 1963, 28, 2581–7 [0121]
- Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 1911, 20, 183–200 [0121]
- Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 2817–22 [0124]
- Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 2817–22 [0124]
- Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 2817–22 [0124]
- Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 2817–22 [0124]
- Tetrahedron 1963, 19, 1911–17 [0124]
- Zhurnal Oshchei Khimii 1957, 27, 1554–57 [0124]
- Tetrahedron Lett. 2005, 46, 7381–84 [0125]
- J. Org. Chem. 1961, 26, 4967–74 [0126]
- J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 3152–57 [0126]
- J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 3152–57 [0126]
- J. Med. Chem. 1985, 28, 1387–93 [0126]
- Chem. Pharm. Bull. 1996, 44, 547–51 [0128]
- Organic Preparation & Procedures International 1993, 25, 223–28 [0130]
- J. Med. Chem. 1992, 35, 3607–12 [0130]
- J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 1279–81 [0130]
- J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1978 [0130]
- Chem. Pharm. Bull. 2001, 49, 822–29 [0130]
- Heterocycles 1991, 32, 1681–85 [0131]
- J. Med. Chem. 1987, 30, 580–83 [0131]
- J. Org. Chem. 1965, 30, 3163–66 [0133]
- J. Org. Chem. 1984, 49, 9124–39 [0133]
- J. Org. Chem. 1965, 30, 3111–14 [0134]
- Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 701–04 [0135]
- Org. Lett. 2003, 5, 2251–53 [0136]
- Org. Lett. 2008, 10, 997–1000 [0137]
- Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (3rd Edition, John Wiley & Sons Inc. 1999) [0142]
- Philip J. Kocienski, Protecting Groups (3rd Edition, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 2005) [0142]
- Ehmer et al. (Ehmer, P. B. et al., J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 81, 173–179 (2002)) [0215]
- Denner, K. et al., Pharmacogenetics 5: 89–96 (1995) [0217]
- Gazdar, A. F. et al., Cancer Res. 50: 5488–5496 (1990) [0228]

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel I:



(II)

in der

Z für C = O, C = S oder SO₂ steht;

U unabhängig für CR⁵R⁶, NR⁷, O, S, SO oder SO₂ steht;

X unabhängig für CR⁵R⁶, NR⁷, O oder S steht;

Y unabhängig für CR⁵R⁶, NR⁷, O oder S steht;

A für CR⁸R⁹, C=O, C=S, NR¹⁰, O, S oder SO₂ steht;

b = 0 oder 1;

n = 0 oder 1;

m = 0 oder 1;

mit der Maßgabe, dass höchstens eines von U, X und Y für NR⁷, O oder S steht; und X und Y nicht für O oder S stehen und X oder Y nur in Nachbarstellung zu U für NR⁷ steht, wenn U für SO oder SO₂ steht,

wobei, wenn mindestens eines von n oder m nicht gleich null ist, die Bindung zwischen U und X bzw. U und Y oder X und Y eine C=C- oder C=N-Doppelbindung sein kann;

Het ein Ringsystem mit 1 oder 2 Ringen ist, wobei mindestens einer der Ringe aromatisch ist und 5 oder 6 Ringatome aufweist, von denen mindestens eines Stickstoff ist, und der andere Ring gesättigt oder ungesättigt sein kann und 5 bis 7 Ringatome aufweist; wobei das Ringsystem weitere 1 bis 5 Heteroatome aufweisen kann, die aus N, S und O ausgewählt sind, mit der Maßgabe, dass höchstens zwei Heteroatome aus S und O ausgewählt sind; und das Ringsystem mit einem bis vier Substituenten R¹¹ substituiert sein kann,

mit den folgenden Maßgaben:

wenn R¹ und R² nicht zusammen Teil eines Ringsystems sind,

1) weist 3-Pyridyl an der Position 6 keinen von H verschiedenen Substituenten auf, wenn Het für 3-Pyridyl steht; und

2) ist Het nicht substituiertes oder unsubstituiertes Pyridyl oder Pyrimidyl, wenn Z für C=O steht, n = 0, m = 1, X = CR⁵R⁶, U = CR⁵R⁶ und R² ungleich NO₂ ist;

R¹ ausgewählt ist aus H; C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio und C₁₋₄-Alkylsulfonyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a unabhängig aus gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniertem C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio und C₁₋₄-Alkylsulfonyl sowie Hydroxy, Nitro und Cyano ausgewählt ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl-C₁₋₄-alkyl und Heterocycl-C₁₋₄-alkyl, die jeweils an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b ausgewählt ist aus C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, deren Alkylteil partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein kann, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, -NR^c, -CONR^c und -SO₂NR^c, worin R^c unabhängig aus H und C₁₋₄-Alkyl ausgewählt ist;

R² ausgewählt ist aus H; C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl-C₁₋₄-alkyl, Aryl-C₀₋₄-alkylsulfonyl, Heterocycl-C₁₋₄-alkyl, die jeweils an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist; Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, -NR^c, -CONR^c und -SO₂NR^c, worin R^c wie vorstehend definiert ist;

oder R¹ und R² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen ungesättigten stickstoffhaltigen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der 1 oder 2 ungesättigte Bindungen aufweist und zusätzlich zu dem Stickstoffatom, an das R¹ gebunden ist, noch ein Heteroatom oder eine Heteroatomgruppe enthalten kann, das bzw. die aus O, S und NR⁷ ausgewählt ist, und mit einem bis vier Substituenten R¹² substituiert sein kann;

R³ und R⁴ unabhängig wie R² definiert sind;

R⁵ und R⁶ unabhängig ausgewählt sind aus H; C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, C₁₋₄-Alkylthio, deren Alkylteil partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein kann; Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, -NR^c₂ und NR^cCOR^d, worin R^c wie vorstehend definiert ist und R^d aus C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₁₋₄-Alkoxy, deren Alkylteil partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein kann, ausgewählt ist, wobei R⁵ oder R⁶ an ein C-Atom gebunden sein kann, das Teil einer Doppelbindung ist,

R⁷ ausgewählt ist aus H; C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; und Aryl-C₁₋₄-alkyl, das an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein kann, wobei R^b wie vorstehend definiert ist;

R⁸ und R⁹ unabhängig ausgewählt sind aus H; C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Halogen, Hydroxy; Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, die an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist;

oder R⁸ und R⁹ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropanring bilden;

R¹⁰ ausgewählt ist aus H; C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, die jeweils am Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist;

R¹¹ unabhängig ausgewählt ist aus C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl, Heterocyclyl, Aryl-C₀₋₄-alkylsulfonyl, Aryl-C₁₋₄-alkyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, die jeweils an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, -NR^c₂, -CONR^c₂ und -SO₂NR^c₂, worin R^c wie vorstehend definiert ist; und

R¹² unabhängig ausgewählt ist aus C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl, Heterocyclyl, Aryl-C₁₋₄-alkyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, die jeweils an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist,

und weiter aus gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniertem C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano und NR^c₂ ausgewählt ist, wenn R¹² an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, wobei R^c wie vorstehend definiert ist;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

2. Verbindung nach Anspruch 1, bei der die Bindung zwischen U und X bzw. U und Y oder X und Y eine Einfachbindung ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, in der Z für C=O steht, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in der R¹ für H oder C₁₋₄-Alkyl steht, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in der R¹ und R² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen ungesättigten stickstoffhaltigen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der 1 oder 2 ungesättigte Bindung(en) aufweist und zusätzlich zu dem Stickstoffatom, an das R¹ gebunden ist, noch ein Heteroatom oder eine Heteroatomgruppe enthalten kann, das bzw. die aus O, S und NR⁷ ausgewählt ist, und mit einem bis vier Substituenten R¹² substituiert sein kann, wobei R¹² wie in Anspruch 1 definiert ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

6. Verbindung nach Anspruch 5, in der der ungesättigte stickstoffhaltige Ring ein unsubstituierter 5- oder 6-gliedriger Ring ist, der 1 oder 2 ungesättigte Bindung(en) und kein weiteres Heteroatom aufweist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der U für S oder CR⁵R⁶ steht, wobei R⁵ und R⁶ unabhängig aus H und C₁₋₄-Alkyl ausgewählt sind, X für CH₂ steht und n = 0, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei der A für C=O oder CR⁸R⁹ steht, wobei R⁸ und R⁹ unabhängig für H oder C₁₋₄-Alkyl stehen, oder A fehlt, d. h. b = 0, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, bei der Het für gegebenenfalls mit einem Substituenten R¹¹ substituiertes Pyridyl, Isochinoliny, Pyrimidyl oder Imidazolyl steht, wobei R¹¹ die in Anspruch 1 definierte Bedeutung aufweist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

10. Verbindung nach Anspruch 1, die ausgewählt ist aus:

5-Pyridin-3-yl-1,3-dihydroindol-2-on
 6-Isochinolin-4-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on
 6-Isochinolin-4-yl-1-methyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on
 6-Pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-thion
 6-Pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-thion
 8-Pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-Nitro-6-Pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on
 7-Pyridin-3-yl-4H-benzo[1,4]thiazin-3-on
 8-Chlor-6-Pyridin-3-yl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-thion
 9-Pyridin-3-yl-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolin-3-on
 8-(5-Methoxypyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-Isochinolin-4-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 9-(5-Methoxypyridin-3-yl)-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolin-3-on
 9-Isochinolin-4-yl-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]chinolin-3-on
 8-Pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-thion
 8-Pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-thion
 6,6-Dimethyl-8-Pyridin-3-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-(5-Ethoxypyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-(5-Trifluormethylpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-(5-Fluorpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-Imidazol-1-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on.
 8-Pyridin-4-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-Pyrimidin-5-yl-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-(Pyridin-4-carbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-(Pyridin-3-carbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-(5-Phenylpyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-(5-Isopropoxypyridin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-(1-Imidazol-1-yl-ethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-[5-(4-Fluorphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-[5-(3-Fluorphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-[5-(4-Methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-[5-(3-Methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-[5-(2-Fluorphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-[5-(3-Trifluormethylphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-[5-(3,4-Difluorphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-[5-(3-Trifluormethoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 8-[5-(2-Methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydropyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on
 oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz derselben.

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben als Arzneistoff.

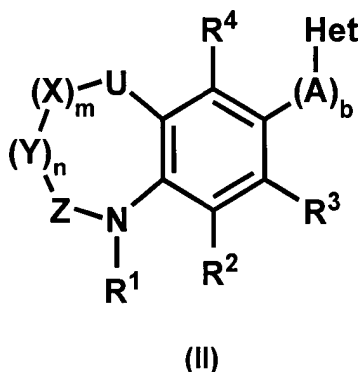
12. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff.

13. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 oder einer pharmazeutischen Zu-

sammensetzung nach Anspruch 12 zur Behandlung von Hyperaldosteronismus.

14. Verwendung nach Anspruch 13, bei der die Behandlung von Hyperaldosteronismus die Behandlung der Symptome Hypokaliämie, Hochdruck, dekompensierte Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Nierenversagen einschließlich chronischen Nierenversagens, Restenose, Atherosklerose, Syndrom X, Fettleibigkeit, Nephropathie, Postmyokardinfarktsyndrom, koronare Herzerkrankungen, Entzündung, Vaskulitis, erhöhte Kollagenbildung, Fibrose, einschließlich Herz- oder Myokardfibrose, Gefäß- und Koronargewebeveränderungen aufgrund von Hochdruck, endotheliale Dysfunktion und/oder Ödem beinhaltet.

15. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel II



in der

Z für C=O, C=S oder SO₂ steht;

U unabhängig für CR⁵R⁶, NR⁷, O, S, SO oder SO₂ steht;

X unabhängig für CR⁵R⁶, NR⁷, O oder S steht;

Y unabhängig für CR⁵R⁶, NR⁷, O oder S steht;

A für CR⁸R⁹, C=O, C=S, NR¹⁰, O, S oder SO₂ steht;

b = 0 oder 1;

n = 0 oder 1;

m = 0 oder 1;

mit der Maßgabe, dass höchstens eines von U, X und Y für NR⁷, O oder S steht; und X und Y nicht für O oder S stehen und X oder Y nur in Nachbarstellung zu U für NR⁷ steht, wenn U für SO oder SO₂ steht,

wobei, wenn mindestens eines von n oder m nicht gleich null ist, die Bindung zwischen U und X bzw. U und Y oder X und Y eine C=C- oder C=N-Doppelbindung sein kann;

Het ein gesättigtes oder ungesättigtes Ringsystem mit 1 oder 2 Ringen ist, wobei mindestens einer der Ringe aromatisch ist und 5 oder 6 Ringatome aufweist, von denen mindestens eines Stickstoff ist, und der andere Ring gesättigt oder ungesättigt sein kann und 5 bis 7 Ringatome aufweist; wobei das Ringsystem weitere 1 bis 5 Heteroatome aufweisen kann, die aus N, S und O ausgewählt sind, mit der Maßgabe, dass höchstens zwei Heteroatome aus S und O ausgewählt sind; und das Ringsystem mit einem bis vier Substituenten R¹¹ substituiert sein kann,

R¹ ausgewählt ist aus H; C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a unabhängig aus gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniertem C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio und C₁₋₄-Alkylcarbonyl sowie Hydroxy, Nitro und Cyano ausgewählt ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl-C₁₋₄-alkyl und Heterocycl-C₁₋₄-alkyl, die jeweils an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b ausgewählt ist aus C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, deren Alkylteil partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein kann, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, -NR₂^c, -CONR₂^c und -SO₂NR₂^c, worin R^c unabhängig aus H und C₁₋₄-Alkyl ausgewählt ist;

R² ausgewählt ist aus H; C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a aus gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniertem C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio und C₁₋₄-Alkylcarbonyl sowie Hydroxy, Nitro und Cyano ausgewählt ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl-C₁₋₄-alkyl, Aryl-C₀₋₄-alkylsulfonyl, Heterocycl-C₁₋₄-alkyl, die jeweils an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist; Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, -NR₂^c, -CONR₂^c und -SO₂NR₂^c, worin R^c wie vorstehend definiert ist;

oder R¹ und R² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen ungesättigten stickstoffhaltigen

5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der 1 oder 2 ungesättigte Bindungen aufweist und zusätzlich zu dem Stickstoffatom, an das R¹ gebunden ist, noch ein Heteroatom oder eine Heteroatomgruppe enthalten kann, das bzw. die aus O, S und NR⁷ ausgewählt ist, und mit einem bis vier Substituenten R¹² substituiert sein kann;

R³ und R⁴ unabhängig wie R² definiert sind;

R⁵ und R⁶ unabhängig ausgewählt sind aus H; C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, C₁₋₄-Alkylthio, deren Alkylteil partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein kann; Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, -NR^c₂ und NR^cCOR^d, worin R^c wie vorstehend definiert ist und R^d aus C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₁₋₄-Alkoxy, deren Alkylteil partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein kann, ausgewählt ist, wobei R⁵ oder R⁶ an ein C-Atom gebunden sein kann, das Teil einer Doppelbindung ist,

R⁷ ausgewählt ist aus H; C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; und Aryl-C₁₋₄-alkyl, das an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein kann, wobei R^b wie vorstehend definiert ist;

R⁸ und R⁹ unabhängig ausgewählt sind aus H; C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^c substituiert sein können, wobei R^c wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Halogen, Hydroxy; Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, die an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist;

oder R⁸ und R⁹ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropanring bilden;

R¹⁰ ausgewählt ist aus H; C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, die jeweils am Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist;

R¹¹ unabhängig ausgewählt ist aus C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^c substituiert sein können, wobei R^c wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl, Heterocyclyl, Aryl-C₀₋₄-alkylsulfonyl, Aryl-C₁₋₄-alkyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, die jeweils an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, -NR^c₂, -CONR^c₂ und -SO₂NR^c₂, worin R^c wie vorstehend definiert ist; und

R¹² unabhängig ausgewählt ist aus C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, die jeweils mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert sein können, wobei R^a wie vorstehend definiert ist, oder partiell oder vollständig mit voneinander unabhängigen Halogenatomen halogeniert sein können; Aryl, Heterocyclyl, Aryl-C₁₋₄-alkyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, die jeweils an dem oder mindestens einem Ring mit einem bis vier Substituenten R^b substituiert sein können, wobei R^b wie vorstehend definiert ist,

und weiter aus Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano und NR^c₂ ausgewählt ist, wenn R¹² an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, wobei R^c wie vorstehend definiert ist;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben

zur Behandlung von Hyperaldosteronismus.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen