

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
11. Januar 2007 (11.01.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2007/003308 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:  
**C07D 215/56** (2006.01) **A61P 31/12** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)

(74) Anwälte: **WELLER, Wolfgang** usw.; Witte, Weller & Partner, Postfach 105462, 70047 Stuttgart (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/006197

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

(22) Internationales Anmeldedatum:  
27. Juni 2006 (27.06.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2005 030 524.5 30. Juni 2005 (30.06.2005) DE

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

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **AICURIS GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Aprather Weg 18a, 42117 Wuppertal (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **SCHOHE-LOOP, Rudolf** [DE/DE]; Arndtstrasse 10a, 42327 Wuppertal (DE). **ZIMMERMANN, Holger** [DE/DE]; Katernberger Schulweg 53, 42113 Wuppertal (DE). **HENNINGER, Kerstin** [DE/DE]; Claudiusweg 7, 42115 Wuppertal (DE). **LANG, Dieter** [DE/DE]; Wimmersbergerstrasse 60, 42553 Velbert (DE). **THEDE, Kai** [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42115 Wuppertal (DE). **FÜRSTNER, Chantal** [CH/DE]; Arnoldstrasse 33, 45478 Mülheim an der Ruhr (DE). **BRÜCKNER, David** [DE/DE]; Fischerstr. 15, 45128 Essen (DE).

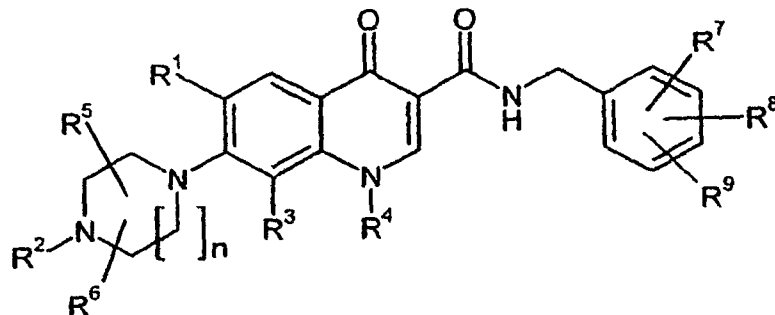
Veröffentlicht:

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

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

(54) Title: SUBSTITUTED QUINOLONES II

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE CHINOLONE II



(I)

(57) Abstract: The invention relates to substituted quinolones of formula (I) and to a method for the production thereof as well as to the use thereof in the manufacture of medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, more particularly the use thereof as an antiviral agent, in particular against cytomegalo viruses.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte Chinolone der Formel (I) und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.

WO 2007/003308 A1

### Substituierte Chinolone II

Die Erfindung betrifft substituierte Chinolone und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.

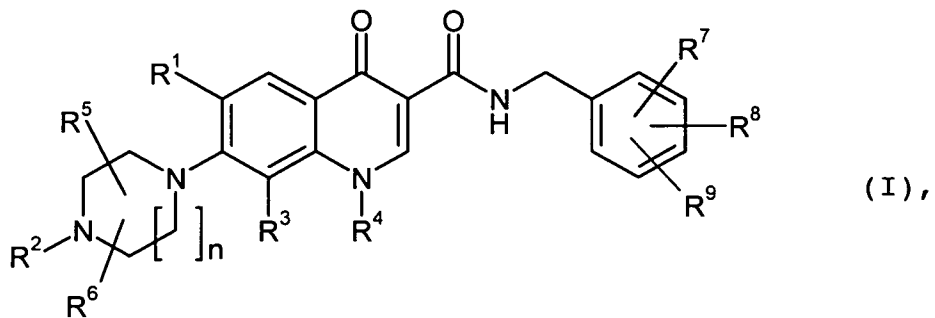
WO 00/040561 und US 4,959,363 beschreiben Chinolone mit Wirkung gegen Viren der Herpes-Familie. EP-A 612731 beschreibt Chinolone als antivirale Mittel, besonders gegen HIV. WO 02/009758, WO02/085886 und WO03/050107 beanspruchen Chinolone als Breit-spektrum Antibiotika. In WO 97/004775 und WO 97/004779 werden Chinolone als Inhibitoren von PDE4 und TNF $\alpha$  unter anderem für die Behandlung von antiinflammatorischen Erkrankungen und HIV beschrieben. EP-A 276700 beschreibt 8-Cyano-Chinolone als Antibiotika. WO02/026713 beschreibt Chinolone als antiparasitäre Verbindungen.

Auf dem Markt sind strukturell andersartige, antiviral wirkende Mittel vorhanden, deren Anwendungsbreite aufgrund eines ausgeprägten Nebenwirkungsprofils und möglicher Resistenzentwicklung stark eingeschränkt ist. Neue Mittel für eine bessere und wirksamere Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antiviraler Wirkung zur Behandlung von viralen Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen substituierten Chinolone antiviral wirksam sind.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher

n für eine Zahl 1 oder 2 steht,

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Trifluormethyl steht,

R<sup>2</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl oder -C(=O)-R<sup>10</sup> steht,

wobei Alkyl und Alkylaminocarbonyl substituiert sind mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxycarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl,

und

R<sup>10</sup> für Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonylmethyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonylmethyl steht,

R<sup>3</sup> für Halogen, Cyano, Methoxy, Trifluormethyl, Monofluor-methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder Ethinyl steht,

R<sup>4</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl,

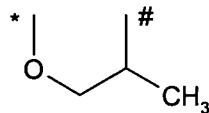
und

wobei Cycloalkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen,

Hydroxy, Amino, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl,

oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> bilden gemeinsam mit den Atomen an die sie gebunden sind einen Ring durch eine Gruppe der Formel



wobei

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

und

# die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen,

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander für Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy stehen,

R<sup>9</sup> für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I), (Ia) und (Ib) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze; die von Formel (I), (Ia) und (Ib) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I), (Ia) und (Ib) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I), (Ia) und (Ib) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonensäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und *N*-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkyl-carbonyl, Alkoxy-carbonyl und Alkylaminocarbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, *tert*-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, *tert*-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, *tert*-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N-tert*-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino. C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetyl und Propanoyl.

Alkoxy-carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, *tert*-Butoxy-carbonyl, n-Pentoxy-carbonyl und n-Hexoxy-carbonyl.

Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubsti-

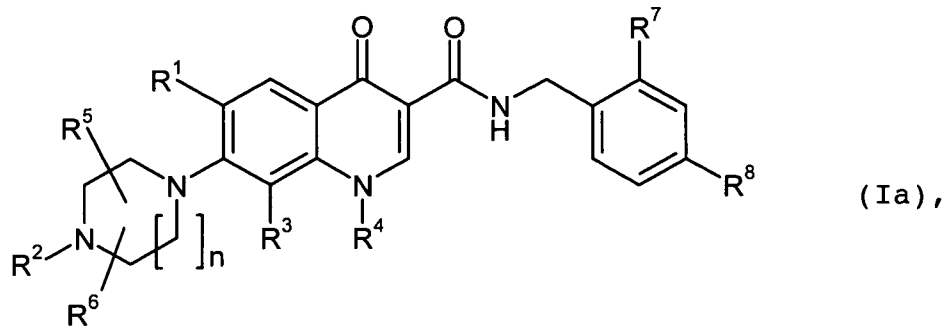
tuenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, *tert*-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N-tert*-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylaminocarbonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl. C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminocarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminocarbonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkyl sind genannt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, bevorzugt Fluor und Chlor.

In der Formel der Gruppe, die für R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein \* oder # steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH<sub>2</sub>-Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Atom, an das R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gebunden sind.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (I), welche der Formel



entsprechen,

in welcher

n für die Zahl 1 steht,

R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder Fluor steht,

R<sup>2</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxycarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl,

R<sup>3</sup> für Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methoxy, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder Ethinyl steht,

R<sup>4</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Cycloalkyl steht,

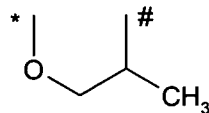
wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Hydroxy und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy,

und

wobei Cycloalkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy,

oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> bilden gemeinsam mit den Atomen an die sie gebunden sind einen Ring durch eine Gruppe der Formel



wobei

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

und

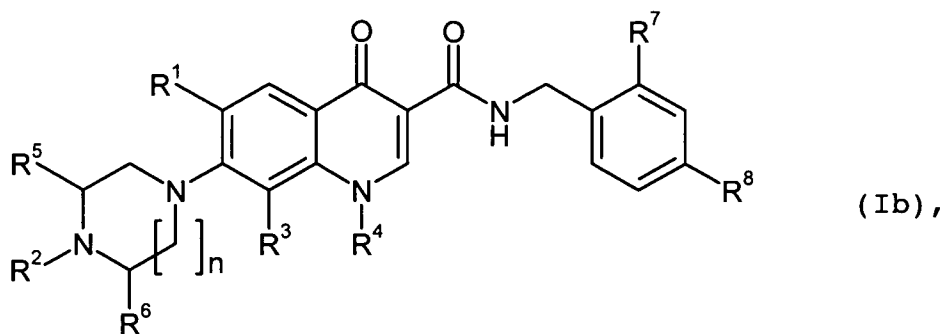
# die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander für Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy stehen,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind besonders solche Verbindungen der Formel (I) oder (Ia), welche der Formel



entsprechen,

in welcher

n für die Zahl 1 steht,

R<sup>1</sup> für Fluor steht,

R<sup>2</sup> für Methyl oder Ethyl steht,

wobei Methyl und Ethyl substituiert sind mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl,

R<sup>3</sup> für Chlor, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht,

R<sup>4</sup> für Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

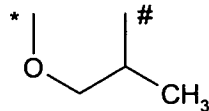
wobei Ethyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten Fluor,

und

wobei Cyclopropyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten Fluor,

oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> bilden gemeinsam mit den Atomen an die sie gebunden sind einen Ring durch eine Gruppe der Formel



wobei

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

und

# die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander für Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Methyl stehen,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), (Ia) und (Ib), in welcher  $R^1$  für Fluor steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), (Ia) und (Ib), in welcher  $R^2$  für Methylen steht, wobei Methylen substituiert ist mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), (Ia) und (Ib), in welcher  $R^3$  für Chlor, Methoxy oder Difluormethoxy steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), (Ia) und (Ib), in welcher  $R^4$  für Cyclopropyl oder 2-Fluor-cyclopropyl steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), (Ia) und (Ib), in welcher  $R^4$  für 2,2,2-Trifluorethyl steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), (Ia) und (Ib), in welcher  $R^7$  und  $R^8$  für Chlor stehen.

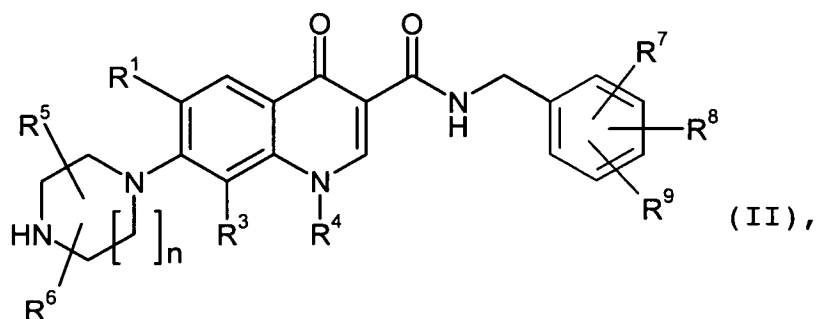
Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), (Ia) und (Ib), in welcher  $R^7$  für Chlor oder Methyl und  $R^8$  für Trifluormethyl oder Trifluormethoxy steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welcher  $R^9$  für Wasserstoff steht.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombination ersetzt.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

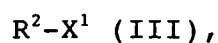
Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei Verbindungen der Formel



in welcher

$n$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  und  $R^9$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

nach Verfahren [A] mit Verbindungen der Formel



in welcher

$R^2$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten  
 $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-carbonyl,

und

$X^1$  für Halogen, bevorzugt Iod, Chlor oder Brom, oder  
Mesylat, Tosylat oder Triflat steht,

oder

nach Verfahren [B] mit Verbindungen der Formel



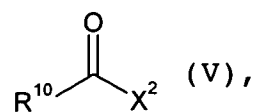
in welcher

$R^{2a}$  für das Alkyl von Alkylaminocarbonyl des Restes  $R^2$   
steht,

wobei Alkylaminocarbonyl substituiert ist mit einem  
Substituenten  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-carbonyl,

oder

nach Verfahren [C] mit Verbindungen der Formel



in welcher

$R^{10}$  die oben angegebene Bedeutung aufweist, und

$X^2$  für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom steht,

umgesetzt werden,

oder

wobei Verbindungen, die durch die Umsetzung von Verbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formeln (III) oder (IV) entstehen,

nach Verfahren [D] mit einer Base zu der entsprechenden Säure verseift werden.

Die Umsetzung nach Verfahren [A] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von  $-30^{\circ}\text{C}$  bis  $120^{\circ}\text{C}$  bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Acetonitril, Dichlormethan oder Dimethylformamid.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische

Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Die Umsetzung nach Verfahren [B] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -30°C bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dichlormethan oder Dimethylformamid.

Die Umsetzung nach Verfahren [C] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -30°C bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dichlormethan oder Dimethylformamid.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Pyridin oder Trialkylamine z.B. Triethylamin,

*N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Die Verseifung nach Verfahren [D] erfolgt im Allgemeinen in Wasser oder inerten Lösungsmitteln oder Mischungen von Wasser und inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -30°C bis 100°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Dioxan, Methanol, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dioxan, Methanol, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid.

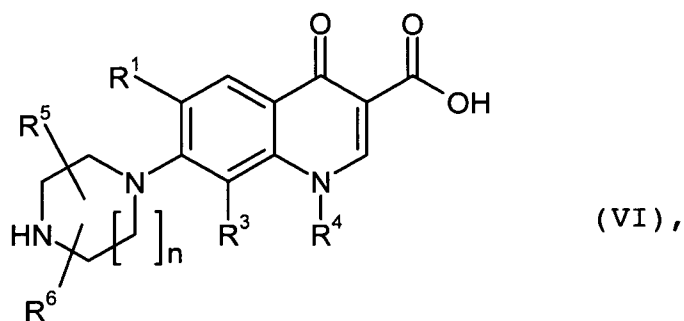
Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide oder -carbonate, wie z.B. Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat.

Die Verbindungen der Formeln (III), (IV) und (V) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>2</sup> für ein substituiertes Ethyl steht, können auch durch die Umsetzung der Verbindungen der Formel (II) mit einem Michael-Akzeptor, wie z. B. Acrylsäureethylester, hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

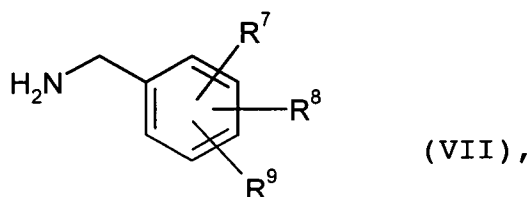
19



in welcher

$n$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel



in welcher

$R^7$ ,  $R^8$  und  $R^9$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart eines Dehydratisierungsreagenzes, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von  $-30^{\circ}\text{C}$  bis  $50^{\circ}\text{C}$  bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid oder Aceto-

nitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dichlormethan oder Dimethylformamid.

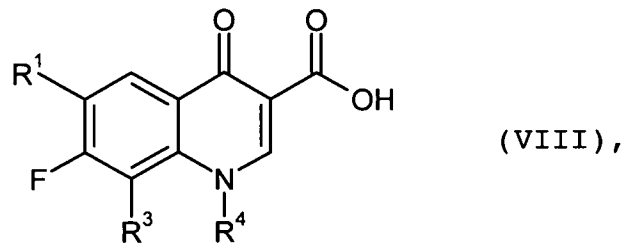
Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N,N'*-Dipropyl-, *N,N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert*-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxy-carbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid, oder *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)-phosphoniumhexafluorophosphat (PyBOP), oder *N*-Hydroxysuccinimid, oder Mischungen aus diesen, mit Basen.

Vorzugsweise wird die Kondensation mit HATU, Benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)-phosphoniumhexafluorophosphat (PyBOP) oder mit EDC in Gegenwart von HOBt durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

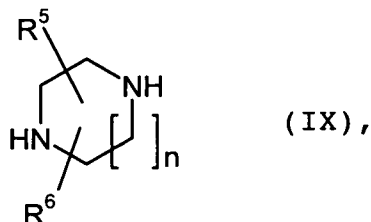
Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

$R^1$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel



in welcher

n, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung aufweisen,  
umgesetzt werden.

Die Umsetzung kann nach den in A. Da Silva, M. De Almeida, V. De Souza, M. Couri, *Current Medicinal Chemistry*, 2003, 10, 21-39 beschriebenen Verfahren durchgeführt werden.

Bei der Umsetzung der Verbindungen der Formel (VIII) mit Verbindungen der Formel (IX) ist gegebenenfalls eines der Stickstoffatome mit einer Schutzgruppe, wie z. B. Fmoc oder Boc geschützt, die nach der Umsetzung nach dem Fachmann bekannten Bedingungen abgespalten wird.

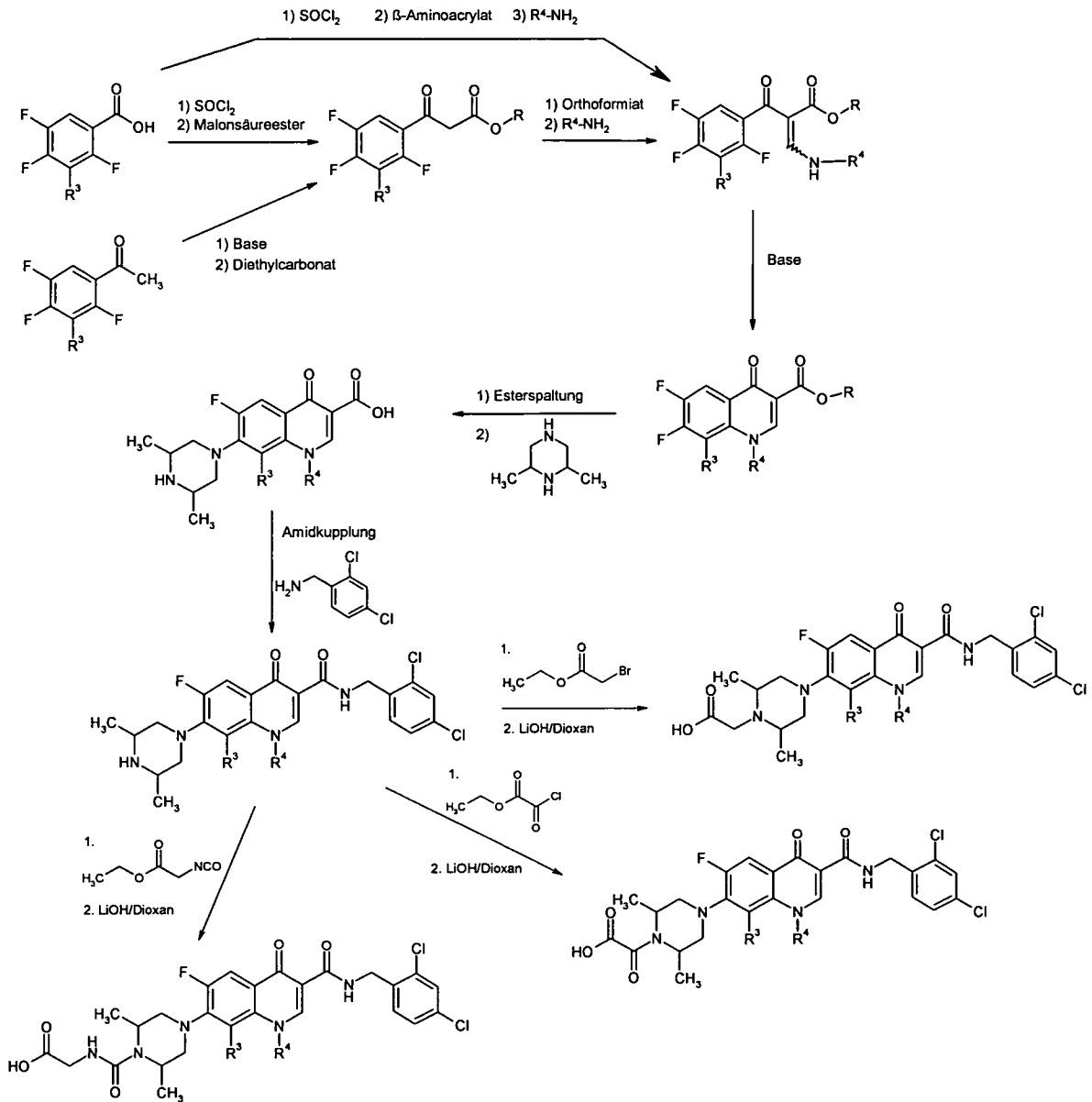
Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren, wie z.B. in A. Da Silva, M. De Almeida, V. De Souza, M. Couri, *Current Medicinal Chemistry*, 2003, 10, 21-39 beschrieben.

Die Verbindungen der Formel (IX) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

In einem alternativen Verfahren können zur Herstellung der Verbindungen der Formel (II) die nukleophile Substitution an der 7-Position des Chinolons und die Amidbildung in der Reihenfolge der Umsetzung vertauscht werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch das folgende Syntheschema verdeutlicht werden.

**Syntheseschema:**



Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung gegenüber Vertretern der Gruppe der Herpes viridae (Herpesviren), vor allem gegenüber Cytomegaloviren (CMV), insbesondere gegenüber dem humanen Cytomegalovirus (HCMV).

Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:

- 1) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei AIDS-Patienten (Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinale Infektionen).
- 2) Behandlung und Prophylaxe von Cytomegalovirus-Infektionen bei Knochenmark- und Organtransplantationspatienten, die an einer HCMV-Pneumonitis, -Enzephalitis, sowie an gastrointestinalen und systemischen HCMV-Infektionen oft lebensbedrohlich erkranken.
- 3) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern.
- 4) Behandlung einer akuten HCMV-Infektion bei Schwangeren.
- 5) Behandlung der HCMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten bei Krebs und Krebs-Therapie.
- 6) Behandlung von HCMV-positiven Krebspatienten mit dem Ziel, HCMV-vermittelte Tumorprogression zu verringern (vgl. J. Cinatl , et al., *FEMS Microbiology Reviews* 2004, 28, 59-77).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vor allem von Infektionen mit Viren, insbesondere den vorstehend genannten Viren, und den dadurch hervorgerufenen Infektionskrankheiten. Unter einer Virusinfektion wird nachfolgend sowohl eine Infektion mit einem

Virus als auch eine durch eine Infektion mit einem Virus hervorgerufene Krankheit verstanden.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet, die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen mit einem Vertreter der Gruppe der Herpes viridae, besonders einem Cytomegalovirus, insbesondere dem humanen Cytomegalovirus, geeignet sind.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antiviral wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft

und vorzugsweise genannt: antivirale Wirkstoffe wie Valgancyclovir, Gancyclovir oder Acyclovir.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch, topisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation

eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme, Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitano-*leat*), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen,

pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 25 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprocente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

**A. Beispiele****Abkürzungen:**

ca.	circa
Boc	tert-Butoxycarbonyl
CDCl <sub>3</sub>	Deuteriochloroform
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminoisopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid-hydrochlorid
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
ges.	gesättigt
ggfs.	gegebenenfalls
H	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
HV	Hochvakuum
konz.	konzentriert

LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie	Massen-
LDA	Lithium-Diisopropylamid	
min	Minuten	
MS	Massenspektroskopie	
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether	
NMR	Kernresonanzspektroskopie	
Pd-C	Palladium auf Kohle	
proz.	prozentig	
PyBOP	1-Benzotriazolyl-oxo-tripyrrolidino-phosphoniumhexafluorophosphat	
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC	
RT	Raumtemperatur	
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)	
THF	Tetrahydrofuran	

#### Allgemeine Methoden LC-MS und HPLC:

**Methode 1 (LC-MS):** Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A  $\rightarrow$  2.5 min 30%A  $\rightarrow$  3.0 min 5%A  $\rightarrow$  4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

**Methode 2 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A  $\rightarrow$  2.5 min 30%A  $\rightarrow$  3.0 min 5%A  $\rightarrow$  4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 3 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A  $\rightarrow$  2.5 min 30%A  $\rightarrow$  3.0 min 5%A  $\rightarrow$  4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 4 (präparative HPLC):** Säule: RP18; Gradient unter Zusatz von 0.2% Diethylamin zum Acetonitril: 30% Acetonitril / 70% Wasser  $\rightarrow$  95% Acetonitril / 5% Wasser.

**Methode 5 (präparative HPLC, Ameisensäure):** Säule: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10  $\mu$ m, SNr. 3331, 250 mm x 30 mm. Eluent A: Ameisensäure 0.1% in Wasser, Eluent B: Acetonitril; Fluss: 50 ml/min. Programm: 0-3 min: 10% B; 3-27 min: Gradient bis 95% B; 27-34 min: 95% B; 34.01-38 min: 10% B.

**Methode 6 (präparative HPLC, Salzsäure):** Säule: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10  $\mu$ m, SNr. 3331, 250 mm x 30 mm. Eluent A: Salzsäure 0.1% in Wasser, Eluent B: Acetonitril; Fluss: 50 ml/min. Programm: 0-2 min 10% B, 3-43 min: Gradient bis 100% B, 43.01-45 min: 100% B.

**Methode 7 (präparative HPLC):** Säule: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10  $\mu\text{m}$ , SNr. 3331, 250 mm x 30 mm. Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril, Fluss: 50 ml/min. Programm: 0-3 min: 10% B; 3-27 min: Gradient bis 95% B; 27-34 min: 95% B; 34.01-38 min: 10% B.

**Methode 8 (präparative HPLC, Trifluoressigsäure):** Säule: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10  $\mu\text{m}$ , SNr. 3331, 250 mm x 30 mm. Eluent A: Trifluoressigsäure 0.1% in Wasser, Eluent B: Acetonitril. Fluss: 50 ml/min. Programm: 0-3 min: 10% B; 3-27 min: Gradient bis 95% B; 27-34 min: 95% B; 34.01-38 min: 10% B.

**Methode 9 (analytische HPLC):** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ ; Eluent A: 5 ml Perchlorsäure (70%ig) / 1 Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 9 min 90%B, 9.2 min 2%B, 10 min 2%B; Fluss: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 10 (analytische HPLC):** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ ; Eluent A: 5 ml Perchlorsäure (70%ig) / 1 Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%B, 6.7 min 2%B, 7.5 min 2%B; Fluss: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 11 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4.6 mm; Eluent A: Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure / 1; Eluent B: Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure / 1; Gradient: 0.0 min 10%B  $\rightarrow$  7.0 min 95%B  $\rightarrow$  9.0 min 95%B; Fluss: 0.0

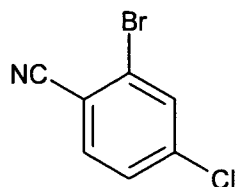
min 1.0 ml/min → 7.0 min 2.0 ml/min → 9.0 min 2.0 ml/min;  
Ofen: 35°C; UV-Detektion: 210 nm.

Die Beispiel-Verbindungen, die einen basischen Stickstoff enthalten, können abhängig von der Reinigungsmethode als freie Base oder in verschiedenen Salzformen isoliert werden. Die Herstellungsmethode beschreibt oft die Reinigung durch HPLC unter Ameisensäure-Zusatz (Methode 5), was zum Hydroformiat führt oder unter Zusatz von anderen Säuren, wie z.B. Salzsäure (Methode 6) statt Ameisensäure, wobei das Produkt als Hydrochlorid isoliert wird. Alternativ kann das Produkt auch durch Verrühren in Acetonitril oder durch präparative HPLC ohne Säure-Zusatz (Methode 7) gereinigt werden, wobei das Produkt als freie Base isoliert wird. Sowohl aus der freien Base wie auch aus dem Hydroformiat kann durch anschließende Versetzung mit Chlorwasserstoff in Dioxan und Abdampfen am Rotationsverdampfer wiederum das Hydrochlorid der Verbindung erhalten werden.

### Ausgangsverbindungen

#### Beispiel 1A

2-Brom-4-chlor-benzonitril



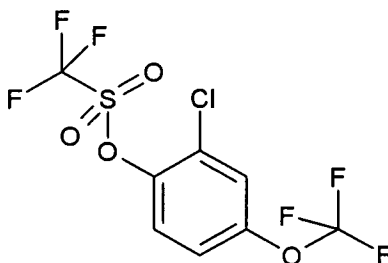
588 mg 2-Brom-4-chlorbenzoesäure und 300 mg Harnstoff werden in Dichlormethan / Methanol gelöst und auf 364 mg Aluminiumoxid

einrotiert. Der Rückstand wird in der Mikrowelle bei 150°C insgesamt 60 min bestrahlt. Nach Abkühlung wird mit Ethylacetat und Wasser verrührt, abfiltriert und die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, einrotiert und dann im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wird ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.72$  (d, 1H),  $7.60$  (d, 1H),  $7.42$  (dd, 1H).

### Beispiel 2A

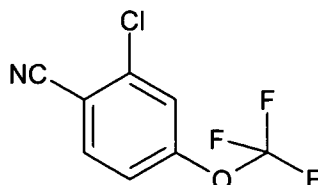
2-Chlor-4-(trifluormethoxy)-phenyl-trifluormethylsulfonat



4.00 g 2-Chlor-4-trifluormethoxy-phenol in 50 ml Toluol und 50 ml einer 30%igen Kaliumphosphat-Lösung in Wasser werden bei 0°C vorgelegt, langsam mit 3.82 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid versetzt und 1.5 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung zu Beispiel 3A weiter umgesetzt.

**Beispiel 3A**

2-Chlor-4-trifluormethoxy-benzonitril



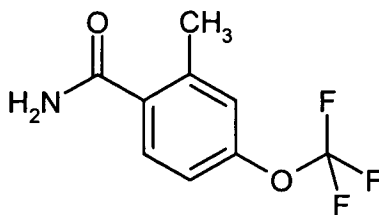
3.00 g der Verbindung aus Beispiel 2A werden in 12 ml entgastem DMF mit 2.04 g Zinkcyanid und 1.00 g Tetraakis(triphenylphosphin)palladium gelöst und unter Argon bei 120°C 2 h erhitzt. Nach Abkühlung wird die Reaktionsmischung mit Ethylacetat verdünnt und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dann mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Kieselgel-Chromatographie (Cyclohexan / Ethylacetat 10:1) gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.62 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.18 (d, 1H).

**Beispiel 4A**

2-Methyl-4-(trifluormethoxy)benzamid

36



795 mg (3.61 mmol) 2-Methyl-4-(trifluoromethoxy)benzoesäure werden mit 4 ml (54.8 mmol) Thionylchlorid und einem Tropfen DMF 30 min unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung langsam in eisgekühlte konz. wässrige Ammoniaklösung getropft. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, in 30 ml Wasser aufgenommen und 1 h bei 60°C gerührt. Man lässt abkühlen, filtriert den Feststoff ab und trocknet ihn im Vakuum. Ausbeute: 562 mg (71% d. Th.)

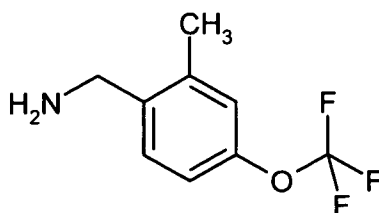
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.61$  min.

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 220$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7.79$  (bs, 1H), 7.42–7.50 (m, 2H), 7.19–7.28 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

### Beispiel 5A

2-Methyl-4-(trifluoromethoxy)-benzylamin



18.8 ml (18.8 mmol) Boran-THF-Komplex (1M) wird unter Argon und Eiskühlung vorgelegt. Es wird eine Lösung von 823 mg (3.76 mmol) 2-Methyl-4-(trifluormethoxy)benzamid (Beispiel 4A) in 80 ml THF zugetropft und anschließend 8 h unter Rückfluss gerührt. Unter Eiskühlung werden 80 ml 1N Salzsäure (bis zur Beendigung der Gasentwicklung) zugetropft und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 1N Natronlauge alkalisch gestellt, dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält ein Öl, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird. Ausbeute: 732 mg (95% d. Th.).

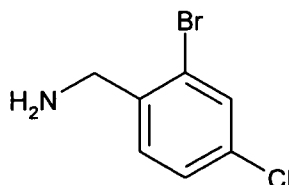
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.41$  min.

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 206$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.32-7.40$  (m, 1H), 6.99-7.11 (m, 2H), 3.95-4.01 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

### Beispiel 6A

2-Brom-4-chlor-benzylamin



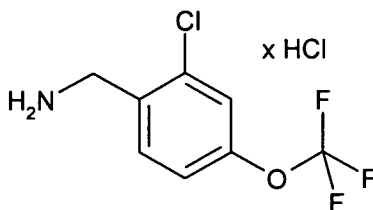
13.9 ml Boran-THF Komplex werden unter Eiskühlung vorgelegt. Langsam wird eine Lösung von 2.0 g 2-Brom-4-chlorbenzonitril

(Beispiel 1A) in 60 ml THF dazugegeben. Danach wird die Reaktionsmischung 1 h unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und unter Eiskühlung mit 20 ml 1N Salzsäure tropfenweise versetzt. Man erhitzt 1 h unter Rückfluss und lässt abkühlen. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit 1N Natronlauge alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.89(\text{s}, 2\text{H}), 7.35\text{--}7.45$  (m [ABM], 2H), 7.55 (d, 1H).

### Beispiel 7A

2-Chlor-4-trifluormethoxy-benzylamin – Hydrochlorid

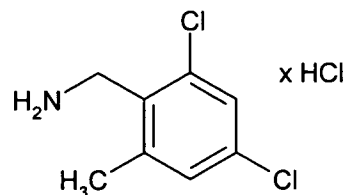


Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 6A aus der Verbindung aus Beispiel 3A mit anschließender Behandlung mit 4N Salzsäure in Dioxan.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 4.15$  (s, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.56 (bs, 3H).

**Beispiel 8A**

2,4-Dichlor-6-methyl-benzylamin – Hydrochlorid



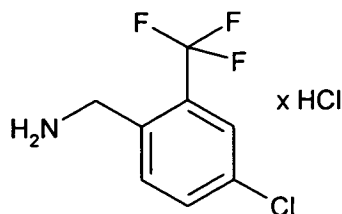
Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 6A aus 2,4-Dichlor-6-methyl-benzonitril mit anschließender Behandlung mit 4N Salzsäure in Dioxan.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.5 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.40 (bs, 3H).

LC-MS (Methode 13): R<sub>t</sub> = 2.44 min, MS (ES+) = 190 (M+H)<sup>+</sup>.

**Beispiel 9A**

4-Chlor-2-trifluormethyl-benzylamin – Hydrochlorid

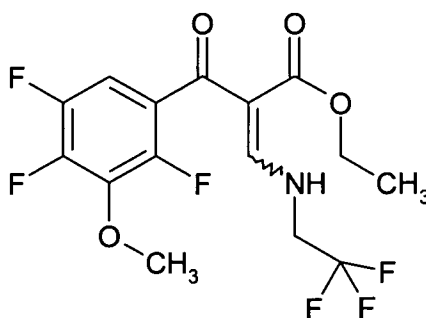


Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 6A aus 4-Chlor-2-trifluormethyl-benzonitril mit anschließender Behandlung mit 4N Salzsäure in Dioxan.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 4.18$  (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.88–7.98 (m, 2H), 8.58 (bs, 3H).

### Beispiel 10A

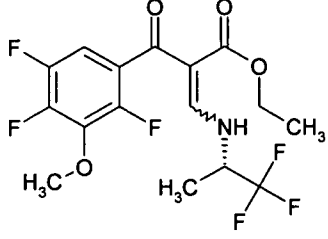
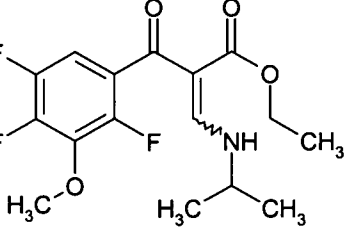
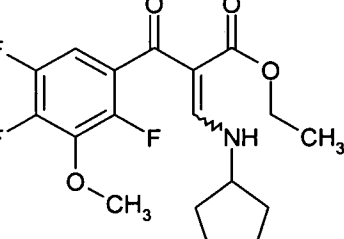
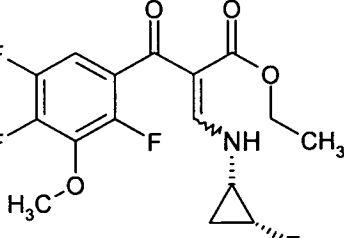
3-[(2,2,2-Trifluorethyl)amino]-2-(2,4,5-trifluor-3-methoxybenzoyl)acrylsäureethylester (E + Z)



2.00 g (5.79 mmol) 3-Oxo-3-(2,4,5-trifluor-3-methoxyphenyl)-propansäureethylester (Herstellung siehe Journal of Medicinal Chemistry (1995), 38 (22), 4478–87) werden in 3.8 ml (4.14 g, 40.55 mmol) Essigsäureanhydrid und 4.82 ml (4.29 g, 28.96 mmol) Orthoameisen-säuretriethylester für 2 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und der Rückstand in 10 ml Ethanol gelöst. Zur eisgekühlten Lösung werden 1.03 g (10.43 mmol) 2,2,2-Trifluor-1-aminoethan zugetropft, auf Raumtemperatur gebracht und bei dieser Temperatur wird über Nacht nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand ohne Reinigungsschritte als Rohprodukt weiter umgesetzt.

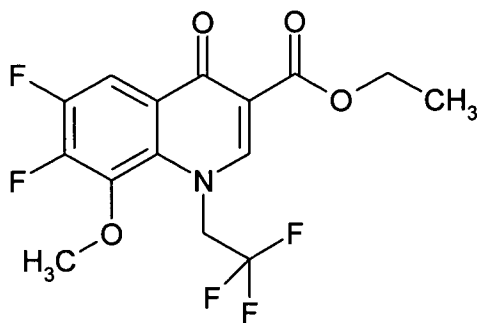
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.37$  min, MS (ES+) = 386 (M+H)<sup>+</sup>.

Die folgenden Beispiele 11A bis 14A werden analog zu Beispiel 10A aus den entsprechenden Aminen hergestellt.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte
11A (S-Enantiomer)		LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.47$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 400$ (M+H) <sup>+</sup>
12A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.56$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 346$ (M+H) <sup>+</sup>
13A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.77$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 372$ (M+H) <sup>+</sup>
14A (1S,2R)-Enantiomer		LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.40$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 382$ (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 15A**

6,7-Difluor-8-methoxy-4-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäureethylester



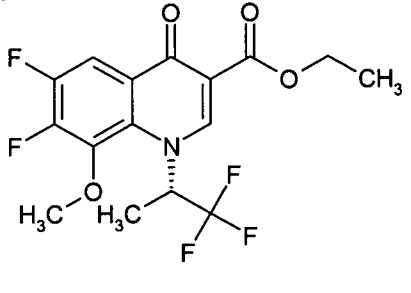
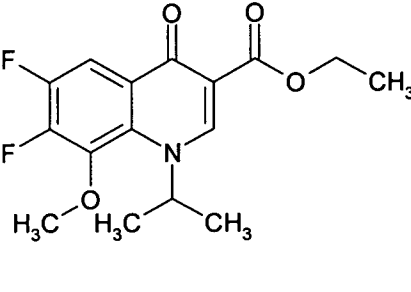
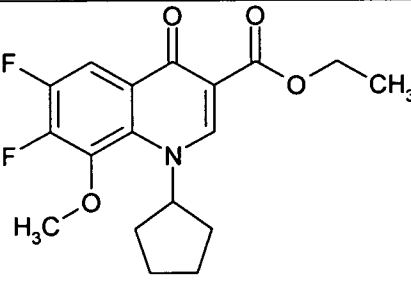
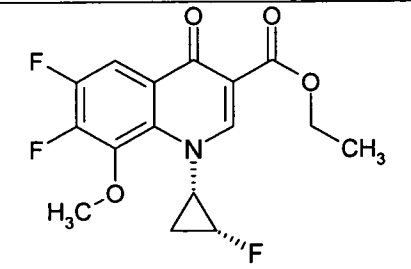
Unter Argon-Atmosphäre und Eiskühlung werden 0.32 g (8.11 mmol) 60%iges Natriumhydrid in 5 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und eine Lösung von 2.23 g (5.79 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A in 15 ml Tetrahydrofuran wird langsam zugetropft. Die Mischung wird anschließend auf Raumtemperatur erwärmt, bei dieser Temperatur 2 h nachgerührt und über Nacht stehen gelassen. Zur Aufarbeitung werden 2 ml Essigsäure zugetropft, 5 min nachgerührt, mit Essigsäure-ethylester verdünnt, mehrmals mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird vollständig am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100/1 → 100/2) vorgereinigt und nach der Feinreinigung über die präparative RP-HPLC (Methode 5) werden 1.8 g Produkt erhalten.

HPLC (Methode 10):  $R_t = 4.34$  min,

MS (DCI ( $\text{NH}_3$ )) = 366 (M+H)<sup>+</sup>.

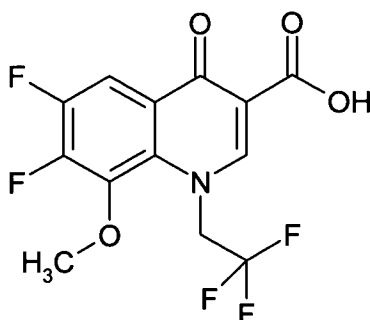
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.41$  (t, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.41 (q, 2H), 5.23 (q, 2H), 8.11 (dd, 1H), 8.33 (s, 1H).

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 16A bis 19A werden analog zu Beispiel 15A hergestellt.

Beispiel-Nr.	Struktur	Edukt Bei- spiel -Nr.	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte
16A (S)- Enantiomer		11A	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.22$ min MS (ES+): $m/z = 380$ (M+H) <sup>+</sup>
17A		12A	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.16$ min MS (ES+): $m/z = 326$ (M+H) <sup>+</sup>
18A		13A	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.46$ min MS (ES+): $m/z = 352$ (M+H) <sup>+</sup>
19A (1S,2R)- Enantiomer		14A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.76$ min MS (ES+): $m/z = 342$ (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 20A**

6,7-Difluor-8-methoxy-4-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure

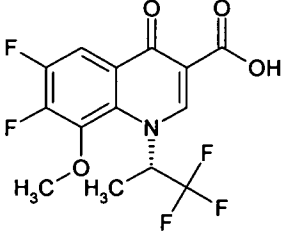
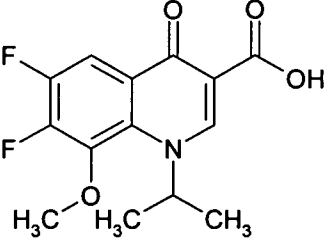
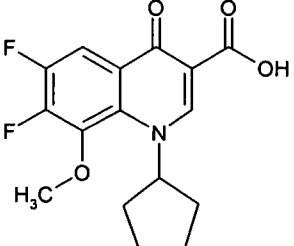
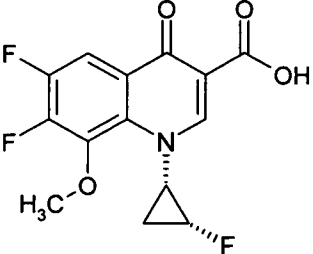


800 mg (2.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15A werden in einer Mischung aus 25 ml Essigsäure-Wasser-Schwefelsäure 12:8:1 vorgelegt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer größtenteils entfernt, der Rückstand unter Eiskühlung vorsichtig mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 3 gestellt, die Suspension mit Wasser verdünnt, der Niederschlag abgesaugt und nach dem Trocknen des Filtrerrückstandes im Hochvakuum werden 575 mg der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.41$  min, MS (ES+) = 338 (M+H)<sup>+</sup>.

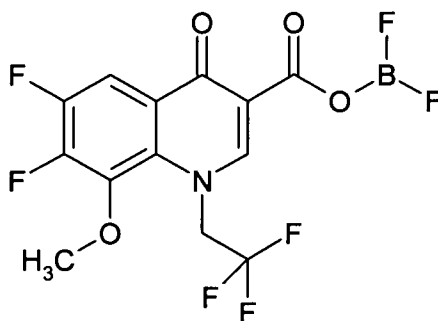
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.21$  (s, 3H), 5.37 (q, 2H), 8.11 (dd, 1H), 8.62 (s, 1H), 14.05 (bs, 1H).

Die folgenden Beispiele 21A bis 24A werden analog zu Beispiel 20A hergestellt.

Beispiel-Nr.	Struktur	Edukt	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte HPLC (Methode)/ Meßwert MS (Methode)/ Meßwert
21A (S)- Enantiomer		16A	HPLC (Methode 10): $R_t = 4.54 \text{ min}$  MS (ESI+): $m/z = 374$ $(M+Na)^+$
22A		17A	LC- MS (Methode 3): $R_t = 2.27$ min  MS (ES+): $m/z = 298 (M+H)^+$
23A		18A	LC- MS (Methode 1): $R_t = 2.40$ min  MS (ES+): $m/z = 324 (M+H)^+$
24A (1S,2R)- Enantiomer		19A	LC- MS (Methode 2): $R_t = 1.84$ min  MS (ES+): $m/z = 313 (M+H)^+$

**Beispiel 25A**

[6,7-Difluor-8-methoxy-4-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-yl]carbonyl-difluorborat



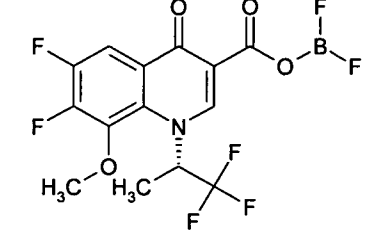
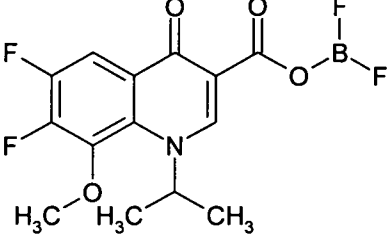
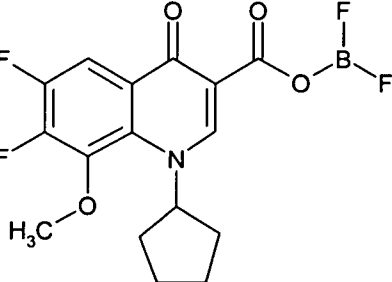
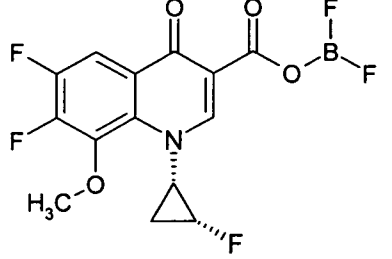
1.5 g (4.30 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20A werden in 10 ml Tetrahydrofuran vorgelegt, anschließend mit 6.81 ml (7.63 g, 53.75 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex versetzt und über Nacht bei 70°C nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird das auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsgemisch mit 50 ml Diethylether versetzt, 20 min verrührt und der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt. Nach dem Trocknen des Rückstandes im Hochvakuum werden 1150 mg der Titelverbindung erhalten und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

HPLC (Methode 9):  $R_t = 4.25$  min,

MS (DCI ( $\text{NH}_3$ )) = 402 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

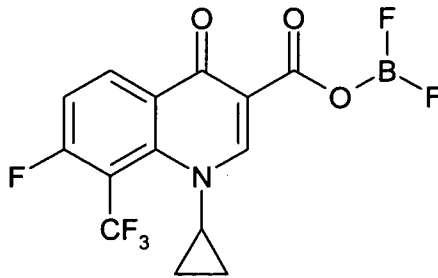
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 4.21$  (s, 3H), 6.12 (q, 2H), 8.38 (dd, 1H), 9.66 (s, 1H).

Die folgenden Beispiele 26A bis 29A werden analog zu Beispiel 25A hergestellt.

Beispiel-Nr.	Struktur	Edukt	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte
26A (S)- Enantiomer		21A	LC- MS (Methode 2): $R_t = 1.98$ min MS (ES+): $m/z = 400 (M+H)^+$
27A		22A	LC- MS (Methode 3): $R_t = 1.83$ min MS (ES+): $m/z = 346 (M+H)^+$
28A		23A	LC- MS (Methode 2): $R_t = 2.02$ min MS (ES+): $m/z = 372 (M+H)^+$
29A (1S,2R)- Enantiomer		24A	LC- MS (Methode 2): $R_t = 1.74$ min MS (ES+): $m/z = 361 (M+H)^+$

**Beispiel 30A**

[1-Cyclopropyl-7-fluor-8-trifluormethyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-yl]carbonyl-difluorborat



Die Verbindung wird analog zu Beispiel 25A aus 1-Cyclopropyl-7-fluor-8-trifluormethyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-yl]carbonsäure (Herstellung: siehe DE 4301246) hergestellt.

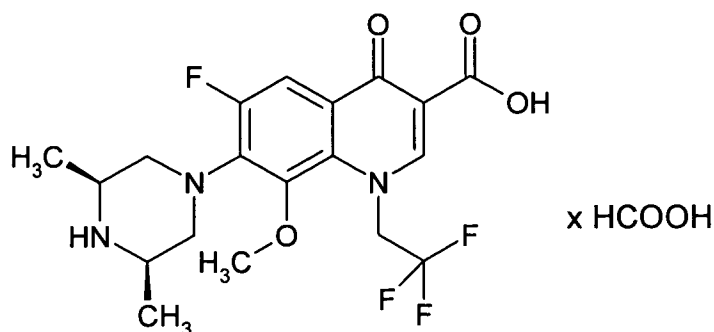
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.13$  min

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z = 364$  (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel 31A**

7-[(3RS,5SR)-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-6-fluor-8-methoxy-4-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure - Hydroformiat

50



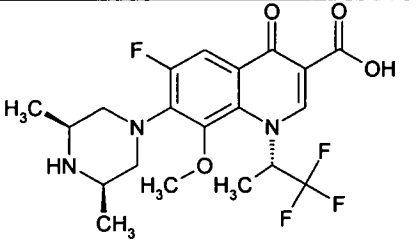
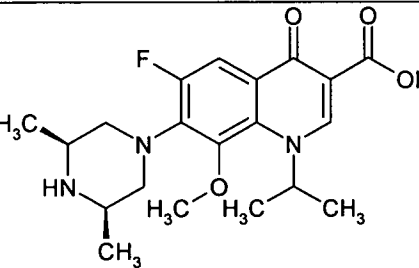
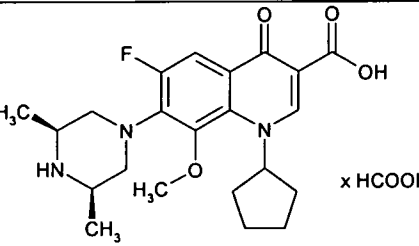
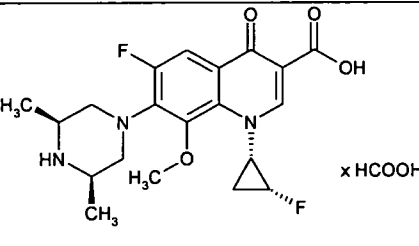
300.0 mg (0.78 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25A und 213.6 mg (1.87 mmol) cis-2,6-Dimethylpiperazin werden in 6 ml Acetonitril über Nacht bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird vollständig am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird mit einer Mischung aus 12 ml Ethanol und 6 ml Triethylamin 1 h unter Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgetrennt. Nach der Feinreinigung über die präparative RP-HPLC (Methode 5) werden 260 mg der Zielverbindung erhalten.

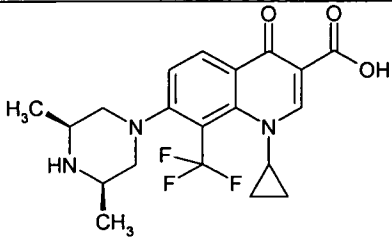
HPLC (Methode 9):  $R_t = 3.76$  min,

MS (ESI+) = 432 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.03$  (d, 6H), 2.82 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.77 (q, 2H), 7.82 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

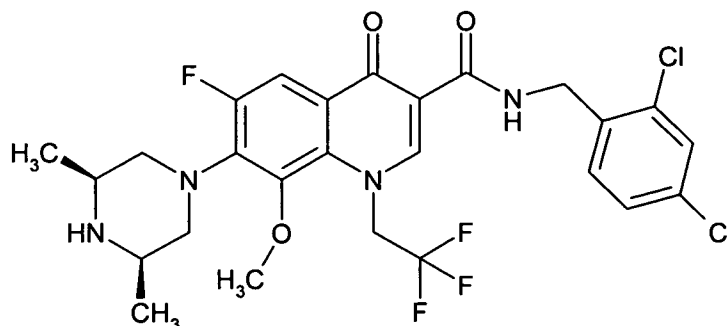
Die folgenden Beispiele 32A bis 36A werden analog zu Beispiel 31A hergestellt.

Beispiel-Nr.	Struktur	Edukt	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte HPLC (Methode)/ Meßwert MS (Methode)/ Meßwert
32A (S)- Enantiomer	 <p style="text-align: center;">x HCOOH</p>	26A	HPLC (Methode 10): $R_t = 3.76 \text{ min}$  MS (ESI+): $m/z = 446 (M+H)^+$
33A		27A	HPLC (Methode 9): $R_t = 3.54 \text{ min}$  MS (ESI+): $m/z = 392 (M+H)^+$
34A	 <p style="text-align: center;">x HCOOH</p>	28A	HPLC (Methode 9): $R_t = 3.84 \text{ min}$  MS (DCI (NH <sub>3</sub> )): $m/z = 418 (M+H)^+$
35A (1S,2R)- Enantiomer	 <p style="text-align: center;">x HCOOH</p>	29A	LC- MS (Methode 2): $R_t = 1.02 \text{ min}$  MS (ES+): $m/z = 407 (M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Edukt	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte HPLC (Methode)/ Meßwert MS (Methode)/ Meßwert
36A		30A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.08$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 410$ (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 37A**

N-(2,4-Dichlorbenzyl)-7-[(3RS,5RS)-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-6-fluor-8-methoxy-1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäureamid



5.20 g (10.58 mmol) 7-(cis-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-6-fluor-8-methoxy-1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure-Hydroformiat (Beispiel 31A) und 3.73 g (21.2 mmol) 2,4-Dichlorbenzylamin in 10.7 ml Dimethylformamid werden unter Argon mit 7.52 g (58.2 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 7.71

g (14.81 mmol) PyBOP versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1500 ml Essigsäureethylester verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden einmal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mit 30 ml Acetonitril verrührt. Der Feststoff wird dann abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 6.80 mg der Zielverbindung als Cokristallisat mit 1 Äq. Acetonitril. Für kleinere Mengen kann man nach der Extraktion den Rückstand über präparative HPLC reinigen (nach einer der Methoden 5 bis 8).

HPLC (Methode 9):  $R_t = 4.59$  min.

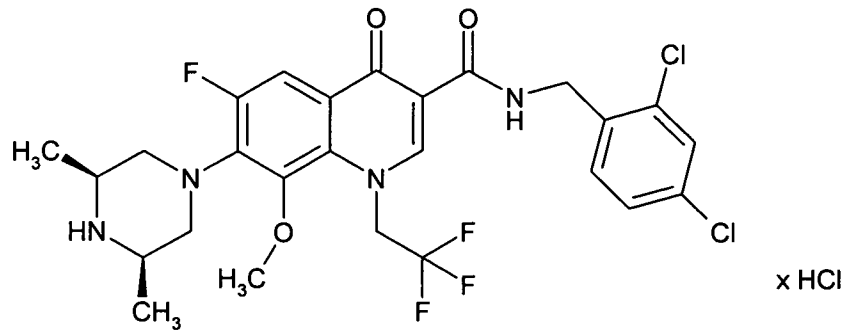
MS (ESI) = 589 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.11$  (d, 6H), 2.01 (3H, CH<sub>3</sub>CN), 2.82 (br.t, 2H), 3.03-3.16 (m, 2H), 3.29 (br.d, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.69 (d, 2H), 5.25 (q, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.24 (t, 1H).

### **Beispiel 38A**

N-(2,4-Dichlorbenzyl)-7-[(3RS,5RS)-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-6-fluor-8-methoxy-1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäureamid - Hydrochlorid

54



6780 mg der Verbindung aus Beispiel 37A (enthält 1 Äq. Acetonitril) werden in 4.3 ml 4N Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst, am Rotationsverdampfer eingeengt und dann im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 6730 mg (quantitativ).

HPLC (Methode 9):  $R_t = 4.57$  min

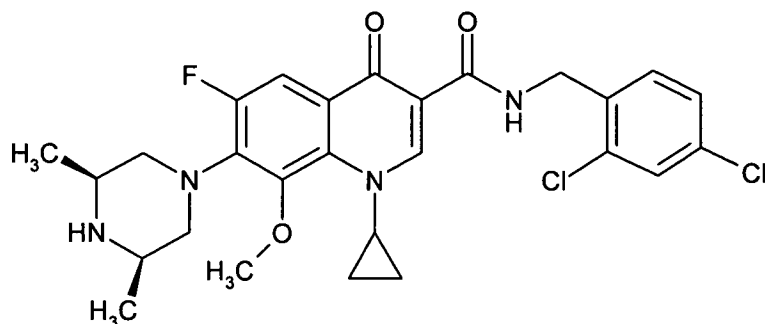
MS (ESI):  $m/z = 589$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.38$  (d, 6H), 3.222 (br.t, 2H), 3.38-3.52 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.60 (d, 2H), 5.71 (q, 2H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.76 (br.s, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.35 (br.s, 1H), 10.10 (t, 1H).

### **Beispiel 39A**

1-Cyclopropyl-N-(2,4-dichlorbenzyl)-7-[(3RS,5SR)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-6-fluor-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäureamid

55



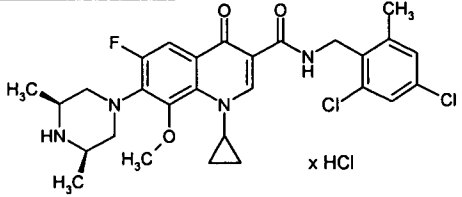
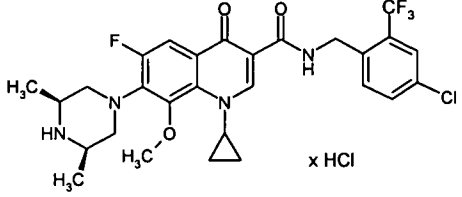
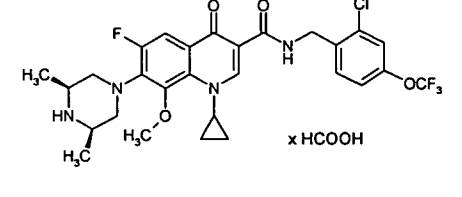
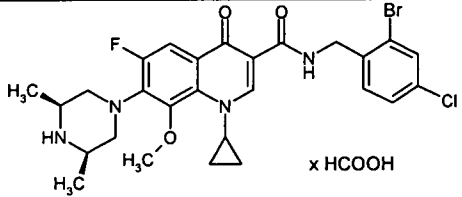
Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 37A aus 1-Cyclopropyl-7-(cis-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-6-fluor-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure (Herstellung siehe: Journal of Medicinal Chemistry, (1995), 38(22), 4478-87).

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.77$  min,

MS (ES+) = 547 (M+H)<sup>+</sup>

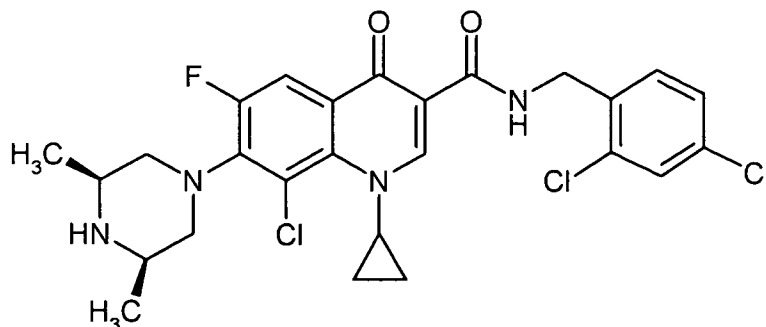
Aus der gleichen Säure wie in Beispiel 39A und analog zur Herstellungsvorschrift von Beispiel 37A werden die Beispiele 40A bis 44A hergestellt.

Beispiel-Nr.	Struktur	Amin-Edukt Bsp-Nr.	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte
40A		4-Chlor-2-methylbenzylamin	LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.85$ min MS (ES+): $m/z = 527$ (M+H) <sup>+</sup>

Bei- spiel- Nr.	Struktur	Amin- Edukt  Bsp-Nr.	Analytikdaten  LC-MS (Methode)/ Meßwerte
41A		8A	LC- MS (Methode 3): $R_t = 1.91$ min  MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 561$ (M+H) <sup>+</sup>
42A		9A	LC- MS (Methode 3): $R_t = 1.91$ min  MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 581$ (M+H) <sup>+</sup>
43A		7A	LC- MS (Methode 2): $R_t = 1.86$ min  MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 597$ (M+H) <sup>+</sup>
44A		6A	LC- MS (Methode 2): $R_t = 1.74$ min  MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 591$ (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 45A**

8-Chlor-1-cyclopropyl-N-(2,4-dichlorbenzyl)-7-[(3RS,5SR)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäureamid



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 37A aus 8-Chlor-1-cyclopropyl-7-[(3RS,5SR)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure (Herstellung siehe: DE 3635218) mit Hydroxybenzotriazol und EDC statt PyBOP.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.86$  min,

MS (ES+) = 551 (M+H)<sup>+</sup>

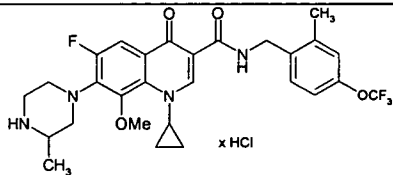
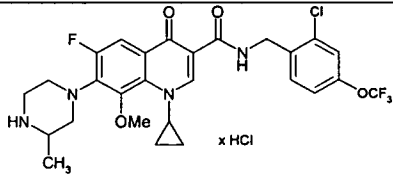
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.9$  (m, 2H), 1.1 (d, 6H), 1.2-1.3 (m, 2H), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 4H), 4.3 (m, 1H), 4.7 (d, 2H), 7.2 (dd, 2H), 7.4 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 8.9 (s, 1H), 10.2 (t, 1H).

Aus der gleichen Säure wie in Beispiel 45A und analog zur Herstellungsvorschrift von Beispiel 37A werden die Beispiele 46A und 47A hergestellt.

Bei- spiel- Nr.	Struktur	Amin- Edukt  Bsp-Nr.	Analytikdaten  LC-MS (Methode)/ Meßwerte
46A		5A	LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.91 \text{ min}$  MS (ES+): $m/z = 581$ (M+H) <sup>+</sup>
47A		7A	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.02 \text{ min}$  MS (ES+): $m/z = 601$ (M+H) <sup>+</sup>

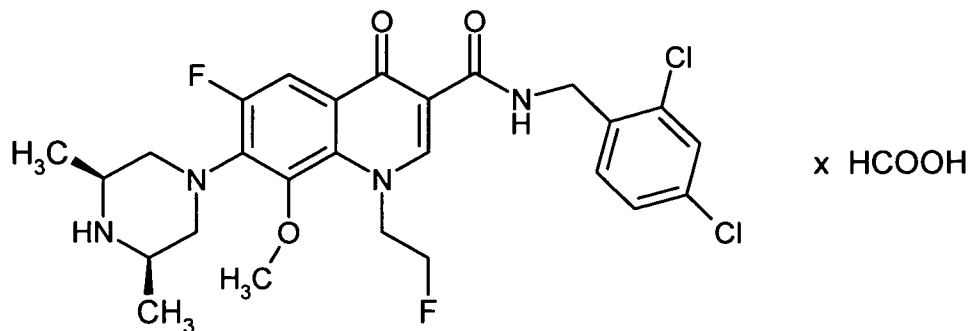
Aus 1-Cyclopropyl-6-fluor-8-methoxy-7-(3-methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure (Herstellung: siehe Journal of Medicinal Chemistry 1995, 38(22) 4478) und analog zur Herstellungsvorschrift von Beispiel 37A werden die Beispiele 48A bis 50A hergestellt.

Bei- spiel- Nr.	Struktur	Amin- Edukt  Bsp-Nr.	Analytikdaten  LC-MS (Methode)/ Meßwerte
48A		Dichlor- benzyla- min	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.05 \text{ min}$  MS (ES+): $m/z = 542$ (M+H) <sup>+</sup>

Bei- spiel- Nr.	Struktur	Amin- Edukt  Bsp-Nr.	Analytikdaten  LC-MS (Methode)/ Meßwerte
49A		5A	LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.86 \text{ min}$  MS (ES+): $m/z = 563$ (M+H) <sup>+</sup>
50A		7A	LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.98 \text{ min}$  MS (ES+): $m/z = 583$ (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 51A**

N-(4-Brom-2-chlorbenzyl)-7-[(3RS,5RS)-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-6-fluor-1-(2-fluorethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäureamid - Hydroformiat



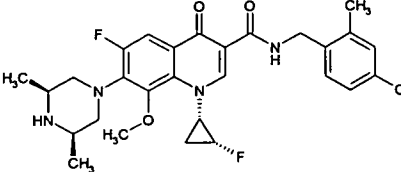
Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 37A aus 7-(cis-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-6-fluor-1-(2-fluorethyl)-8-methoxy-4-

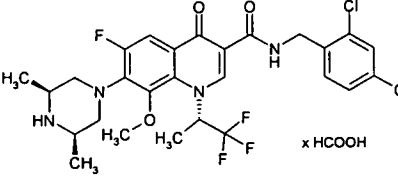
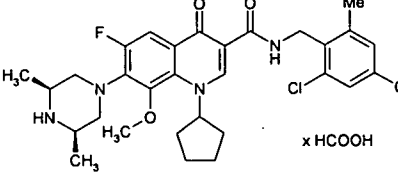
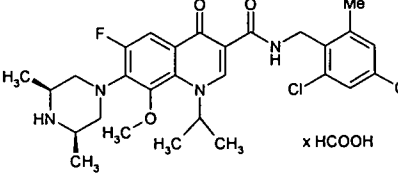
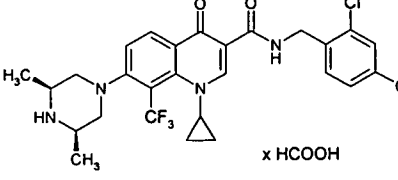
oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure (Herstellung siehe: EP 0241206) und 2,4-Dichlorbenzylamin.

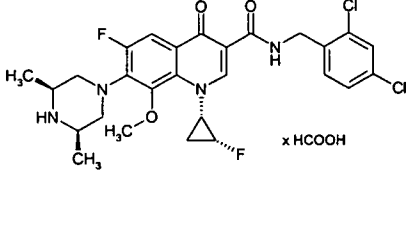
HPLC (Methode 9):  $R_t = 4.46$  min, MS (ESI) = 553 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.15$  (d, 6H), 2.88–3.07 (m, 2H), 3.11–3.56 (m, 4H unter dem Wassersignal des DMSO), 3.78 (s, 3H), 4.59 (d, 2H), 4.76 (dd, 2H), 4.95 (d, 2H), 7.35–7.50 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.27 (t, 1H).

Analog zur Herstellungsvorschrift von Beispiel 37A werden aus verschiedenen Carbonsäuren und Benzylaminen die Beispiele 52A bis 57A hergestellt.

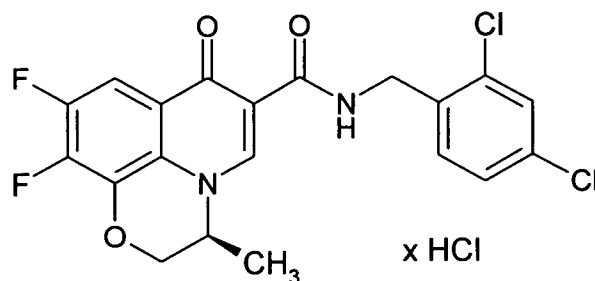
Beispiel-Nr.	Struktur	Edukte Bsp.-Nr.	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte HPLC (Methode)/ Meßwert MS (Methode)/ Meßwert NMR-Spektrum
52A  (1S,2R)- Enantio- mer		35A und 4-Chlor-2- methylben- zylamin	LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.97$ min  MS (ES <sup>+</sup> ): m/z = 545 (M+H) <sup>+</sup>  <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 1.06$ (d, 6H), 1.43–1.68 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.72–2.91 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.51 (d, 2H), 4.93/5.10 (2m, 1H), 7.19–7.32 (m, 3H),

Beispiel-Nr.	Struktur	Edukte Bsp.-Nr.	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte HPLC (Methode)/ Meßwert MS (Methode)/ Meßwert NMR-Spektrum
			7.71 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.08 (t, 1H)
53A (S)- Enantiomer		32A und 2,4-Di- chlor- benzylamin	HPLC (Methode 9): $R_t = 4.75$ min MS (ESI): $m/z = 603$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
54A		34A und 8A	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.18$ min MS (ES+): $m/z = 589$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
55A		33A und 8A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.72$ min MS (ES+): $m/z = 563$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
56A		36A und 2,4-Di- chlor- benzylamin	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.13$ min MS (ES+): $m/z = 567$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

Beispiel-Nr.	Struktur	Edukte Bsp.-Nr.	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte HPLC (Methode)/ Meßwert MS (Methode)/ Meßwert NMR-Spektrum
57A (1S,2R)- Enantiomer		35A und 2,4-Di- chlor- benzylamin	LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.97$ min  MS (ES+): $m/z = 565$ (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 58A**

(3S)-N-(2,4-Dichlorobenzyl)-9,10-difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]-chinolin-6-carboxamid



Die Verbindung wird analog zur Vorschrift von Beispiel 37A aus (3S)-9,10-Difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carbonsäure (Herstellung: siehe Journal of Medicinal Chemistry 1987, 30(12), 2283-2286) und 2,4-Dichlorobenzylamin hergestellt.

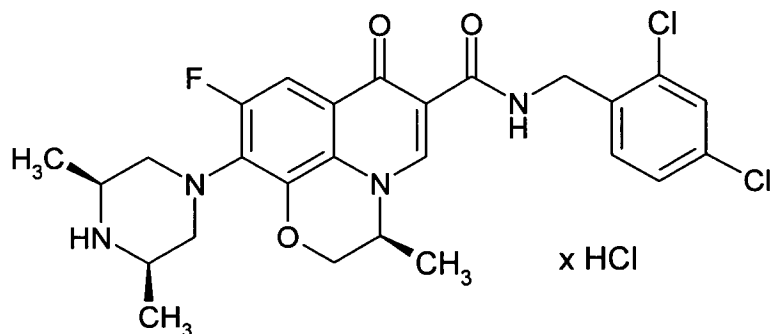
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.59$  min

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z = 439$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.62$  (d, 3H), 4.38-4.54 (m, 3H), 4.71 (dd, 2H), 7.11 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.71 (1H), 10.47 (t, 1H).

### Beispiel 59A

(3S)-N-(2,4-Dichlorbenzyl)-10-((3RS,5SR)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid - Hydrochlorid



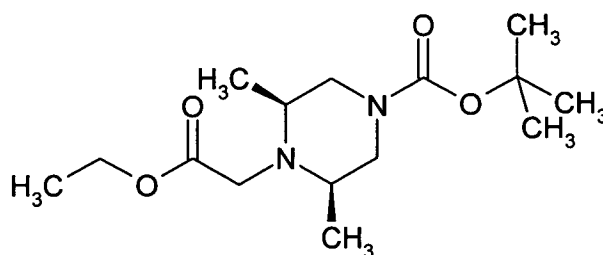
100 mg der Verbindung aus Beispiel 58A werden in 2 ml DMSO mit 39 mg cis-Dimethylpiperazin und 69 mg Triethylamin über Nacht auf 100°C erhitzt und anschließend weitere 15 min. auf 150°C. Nach Abkühlung wird die Reaktionsmischung direkt durch präparative HPLC (Methode 6) getrennt. Man erhält 54 mg (41% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.66$  min

MS (ES+):  $m/z = 533 (M+H)^+$ .

### Beispiel 60A

(3RS,5SR)-4-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



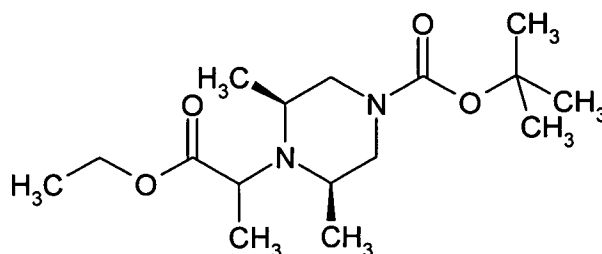
2.0 g (9.33 mmol) (3RS,5SR)-3,5-Dimethylpiperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (Herstellung: Helvetica Chimica Acta 1990, 73 (4), 839-855), 2.3 g (18.67 mmol) Chlor-essigsäureethylester, 3.9 g (28.00 mmol) Kaliumcarbonat und 0.5 g (2.80 mmol) Kaliumiodid werden in 80 ml Acetonitril über Nacht unter Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Acetonitril teilweise am Rotationsverdampfer eingeengt, mit Essigsäureethylester verdünnt, anschließend zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden einmal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird vollständig am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit Cyclohexan aufgenommen und nach anschließender Eluierung über Kieselgel 60 mittels Unterdruck (Cyclohexan/Essigsäureethylester 100/10 → 80/10 → 40/10) werden 2.5 g (88% d. Th.) Produkt erhalten.

MS (ESI+):  $m/z = 301 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.08 (d, 6H), 1.28 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.53 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.70-4.06 (m, 2H), 4.17 (q, 2H).

### Beispiel 61A

(3RS,5SR)-4-(2-Ethoxy-1-methyl-2-oxoethyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



0.5 ml (377.2 mg, 3.73 mmol) Diisopropylamin werden in 2 ml Tetrahydrofuran bei  $-10^\circ\text{C}$  vorgelegt, langsam mit 2.3 ml (238.8 mg, 3.73 mmol) 1.6 M n-Butyllithium-Lösung in Tetrahydrofuran versetzt und es wird nach erfolgter Zugabe für 10 min bei  $5^\circ\text{C}$  nachgerührt. 400.0 mg (1.33 mmol) der Verbindung aus Beispiel 60A werden in einer Mischung aus 4 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid bei  $-78^\circ\text{C}$  vorgelegt, langsam die Hälfte der frisch hergestellten Lithiumdiisopropylamid-Lösung zugegeben, 45 min bei  $-78^\circ\text{C}$  nachgerührt, die Reaktion auf  $-15^\circ\text{C}$  erwärmt und bei dieser Temperatur 15 min nachgerührt. Die Mischung wird nochmals auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt, anschließend 0.1 ml (245.7 mg, 1.73 mmol) Iodmethan, gelöst in 1 ml Tetrahydrofuran, zugetropft und die Reaktion unter Rühren auf Raumtemperatur über Nacht erwärmt. Es wird nochmals auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt, mit der restlichen Lithiumdiisopropylamid-Lösung versetzt, 45 min bei  $-78^\circ\text{C}$  nachgerührt, 20 min bei  $-15^\circ\text{C}$  gerührt, noch-

mals mit 0.1 ml (245.7 mg, 1.73 mmol) Iodmethan bei  $-78^{\circ}\text{C}$  tropfenweise versetzt und über Nacht wird die Mischung langsam unter Rühren auf Raumtemperatur gebracht. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit 10%iger Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigsäureethylester verdünnt, anschließend nacheinander einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Der Rückstand wird zur Feinreinigung über Kieselgel 60 mittels Unterdruck (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester 40/10) chromatographiert und es werden 265 mg (58% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 10):  $R_t = 3.70$  min;

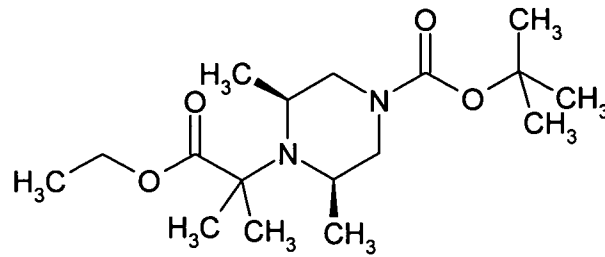
MS (ESI+):  $m/z = 315$  (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.01$  (d, 3H), 1.09 (d, 3H), 1.27 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 2.78–2.95 (m, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.53–3.83 (m, 3H: darin 3.78 (q, 1H)), 4.18 (q, 2H).

### **Beispiel 62A**

(3RS,5SR)-4-(2-Ethoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

67



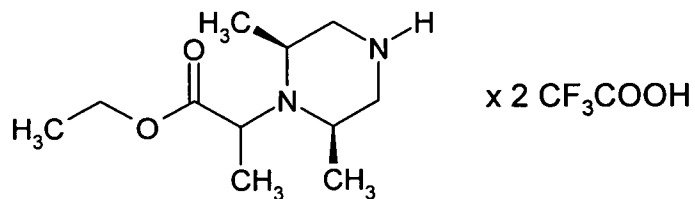
Aus dem Experiment beschrieben unter Beispiel 61A erhält man als zweites Produkt 70 mg der Titelverbindung.

HPLC (Methode 10):  $R_t = 4.02$  min;

MS (ESI+):  $m/z = 329$  (M+H)<sup>+</sup>

### Beispiel 63A

2-[(2RS,6SR)-2,6-Dimethylpiperazin-1-yl]propansäureethylester –  
Bistrifluoracetat



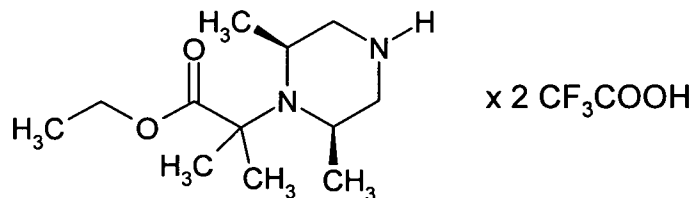
120.0 mg (0.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 61A werden in 2 ml einer Mischung aus Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1/1) gelöst und 20 min bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel vollständig am Rotationsverdampfer entfernt und nach dem Trocknen im Hochvakuum werden 155 mg (92% d. Th.) Produkt erhalten.

MS (ESI+):  $m/z = 214 (M+H)^+$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.31\text{--}1.43$  (m, 6H), 1.57 (d, 3H), 1.69 (d, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.92–4.48 (m, 7H).

### Beispiel 64A

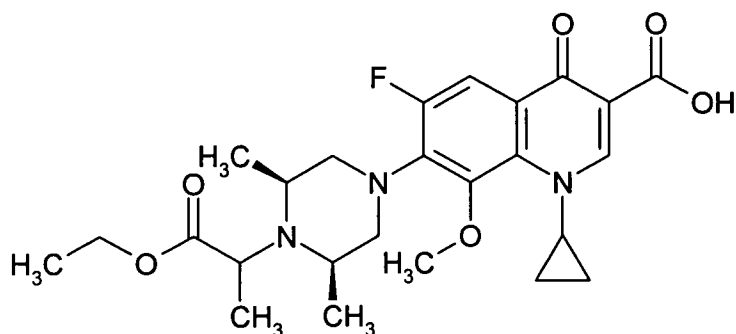
2-[(2RS,6SR)-2,6-Dimethylpiperazin-1-yl]-2-methylpropansäureethylester - Bistrifluoracetat



Analog zu Beispiel 63A wird aus Beispiel 62A die Titelverbindung gewonnen. Sie wird direkt weiter zu Beispiel 66A umgesetzt.

### Beispiel 65A

1-Cyclopropyl-7-[(3RS,5SR)-4-(2-ethoxy-1-methyl-2-oxoethyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-6-fluor-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure



Zur Freisetzung der Base aus der Verbindung aus Beispiel 63A werden 120.2 mg (0.35 mmol) der Verbindung aus Beispiel 63A in 2 ml Dichlormethan/Acetonitril (1/1) vorgelegt, anschließend mit 400 mg Tris-(2-aminoethyl)amin-Polystyrol versetzt, 20 min bei Raumtemperatur nachgerührt, filtriert, der Rückstand mit Dichlormethan gewaschen und das Dichlormethan wird am Rotationsverdampfer bei einem Unterdruck von 500 mbar abdestilliert. Zu dieser Lösung werden 155.0 mg (0.35 mmol) (1-Cyclopropyl-6-7-difluor-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-yl)-carbonyl-Difluoridoborat (Herstellung: siehe Journal of Medicinal Chemistry 1995, 38(22), 4478-4487) zugegeben und die Reaktion wird über Nacht bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird vollständig am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit 2.5 ml Triethylamin und 5.0 ml Ethanol versetzt, und es wird für 1 h unter Rückfluss gerührt. Die Lösungsmittel werden abrotiert und nach der Feinreinigung des Rückstandes über die präparative RP-HPLC (Methode 5) werden 45 mg (26% d. Th.) Produkt erhalten.

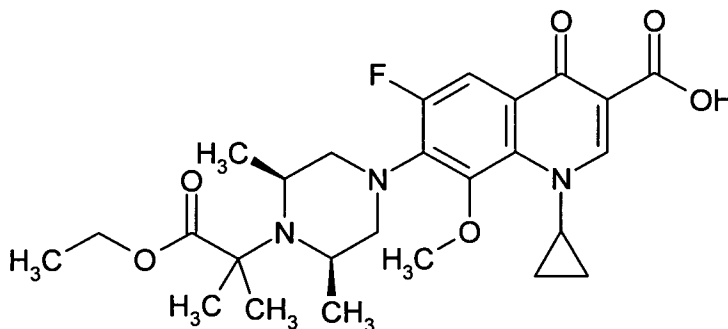
HPLC (Methode 9):  $R_t = 3.85$  min;

MS (ESI+):  $m/z = 490$  (M+H)<sup>+</sup>;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.93-1.10 (m, 5H: darin 1.08 (d, 3H)), 1.12-1.24 (m, 5H: darin 1.18 (d, 3H)), 1.28-1.39 (m, 6H), 3.10 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (q, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.22 (q, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.81 (s, 1H).

### Beispiel 66A

1-Cyclopropyl-7-[(3RS,5SR)-4-(2-ethoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-6-fluor-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure



Analog zu Beispiel 65A wird aus der Verbindung aus Beispiel 64A die Titelverbindung hergestellt.

LC-MS (Methode 1):  $R_t$  = 2.13 min;

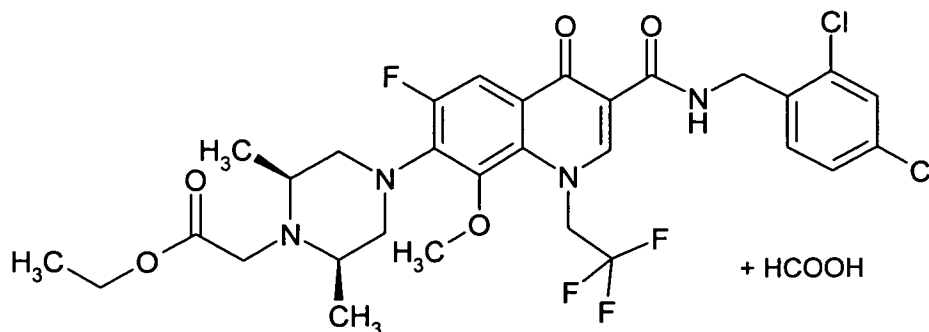
MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 504 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ausführungsbeispiele****Allgemeine Arbeitsvorschrift 1: Alkylierung der Piperazinderivate**

Das Piperazinderivat (1 Äq.), 2.5 Äq. Alkylierungsmittel, 4.5 Äq. Kaliumcarbonat und 0.3 Äquivalente Kaliumiodid werden in Acetonitril über Nacht unter Rückfluss gerührt. Der abgekühlte Ansatz wird mit Dichlormethan verdünnt, anschließend zweimal mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Aus dem Rückstand wird nach der Trennung über die präparative RP-HPLC die Zielverbindung erhalten. Als Alkylierungsmittel werden Chloressigsäureethylester, Bromessigsäureethylester oder 2-Brompropansäureethylester eingesetzt.

**Beispiel 1**

{(2RS,6SR)-4-[3-{{(2,4-Dichlorbenzyl)amino}carbonyl}-6-fluor-8-methoxy-4-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1,4-dihydrochinolin-7-yl]-2,6-dimethylpiperazin-1-yl}ethansäureethylester - Hydroformiat



810.0 mg (1.29 mmol) N-(2,4-Dichlorbenzyl)-7-[(3RS,5SR)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-6-fluor-8-methoxy-4-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäureamid - Hydrochlorid (Beispiel 38A), 396.5 mg (3.24 mmol) Chloressigsäureethylester, 64.5 mg (0.39 mmol) Kaliumiodid und 804.9 mg (5.82 mmol) Kaliumcarbonat werden in 20 ml Acetonitril über Nacht unter Rückfluss gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und nach der Reinigung über die präparative RP-HPLC (Methode 5) werden 1050 mg der Zielverbindung erhalten.

HPLC (Methode 9):  $R_t = 4.87$  min,

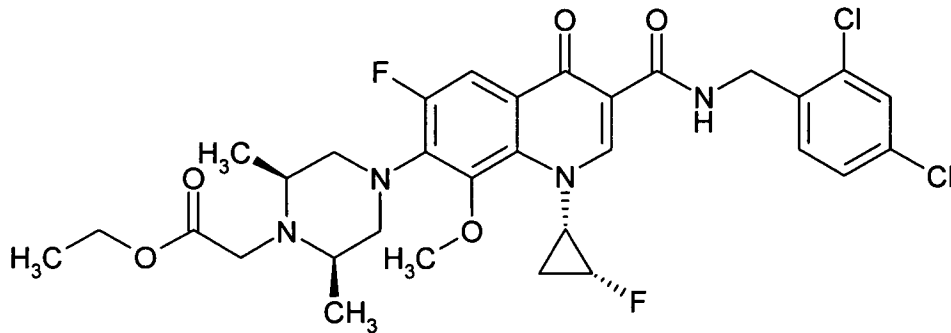
MS (ESI+) = 675 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.15$  (d, 6H), 1.41 (t, 3H), 2.99-3.14 (m, 2H), 3.18-3.37 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.69 (d, 2H), 5.26 (q, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.28 (t, 1H).

### Beispiel 2

((2RS,6SR)-4-{3-[(2,4-Dichlorbenzyl)amino]carbonyl}-6-fluor-1-[(1S,2R)-2-fluorcyclopropyl]-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-7-yl}-2,6-dimethylpiperazin-1-yl)ethansäureethylester

73

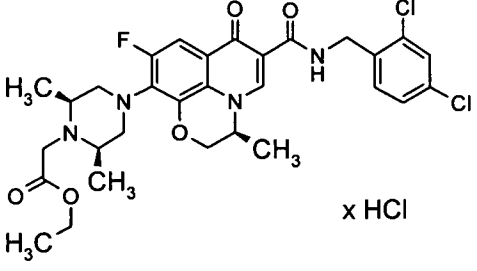
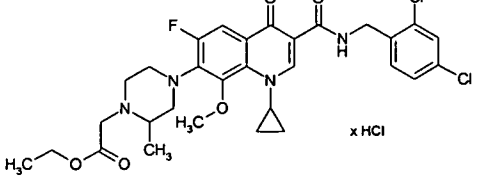
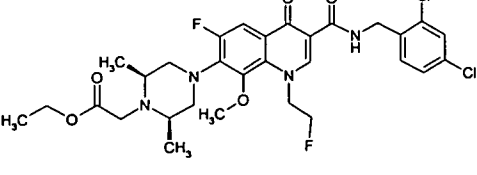
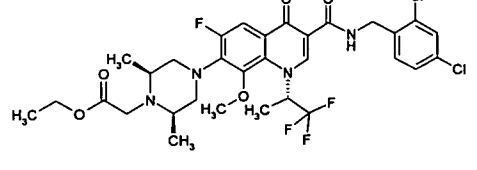


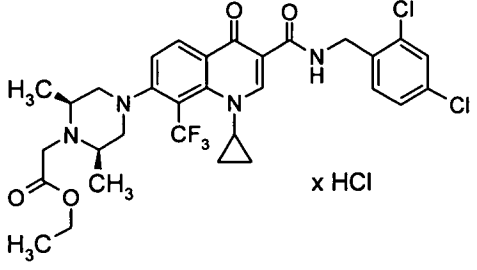
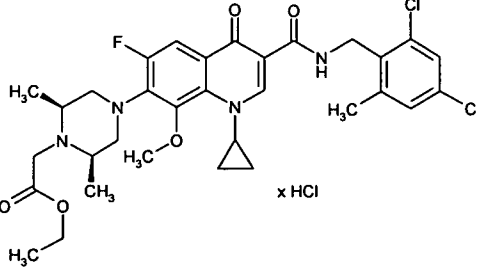
Aus 40 mg (0.05 mmol) N-(2,4-Dichlorobenzyl)-7-[(3RS,5SR)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-6-fluor-1-[(1S,2R)-2-fluorocyclopropyl]-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäureamid (Beispiel 57A), 7  $\mu$ l (11.1 mg, 0.07 mmol) Bromessigsäureethylester, 17.3 mg (0.10 mmol) Kaliumiodid, 8  $\mu$ l (6.1 mg, 0.05 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 16.4 mg (0.12 mmol) Kaliumcarbonat werden, wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 zur Alkylierung der Piperazinderivate beschrieben wird, ohne weitere Reinigungsverfahren 10 mg vom Zielprodukt erhalten.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.41$  min,

MS (ES+) = 651 (M+H)<sup>+</sup>

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 werden aus den angegebenen Edukten die folgenden Beispiele 3 bis 8 hergestellt.

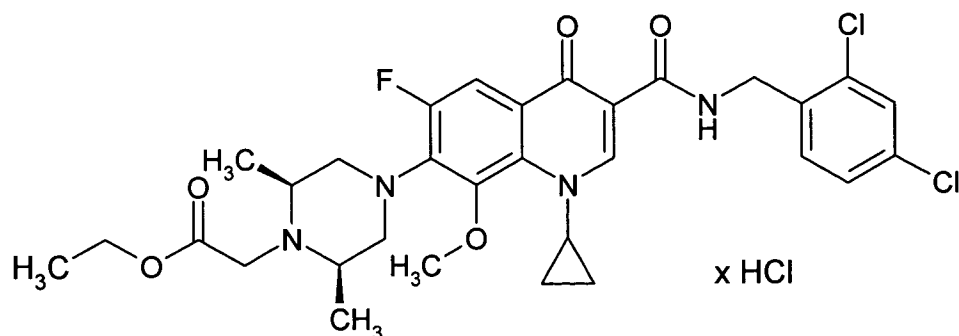
Beispiel-Nr.	Struktur	Edukte Bsp.-Nr.	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte  HPLC (Methode)/ Meßwert  MS (Methode)/ Meßwert  NMR-Spektrum
3	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	59A	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.19 \text{ min}$  MS (ES+): $m/z = 619 \text{ (M+H)}^+$
4	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	48A	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.21 \text{ min}$  MS (ES+): $m/z = 619 \text{ (M+H)}^+$
5	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	51A	HPLC (Methode 9): $R_t = 4.66 \text{ min}$  MS (ESI): $m/z = 639 \text{ (M+H)}^+$
6	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	53A	HPLC (Methode 9): $R_t = 4.93 \text{ min}$  MS (ESI): $m/z = 689 \text{ (M+H)}^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Edukte Bsp.-Nr.	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte  HPLC (Methode)/ Meßwert  MS (Methode)/ Meßwert  NMR-Spektrum
7		56A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.78 \text{ min}$  MS (ES+): $m/z = 653 (M+H)^+$
8		41A	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.56 \text{ min}$  MS (ES+): $m/z = 647 (M+H)^+$

**Beispiel 9**

4-[3-{1-Cyclopropyl-[(2,4-dichlorobenzyl)amino]carbonyl}-1-fluor-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-7-yl]-(2RS,6SR)-2,6-dimethylpiperazin-1-ylethansäureethylester - Hydrochlorid

76

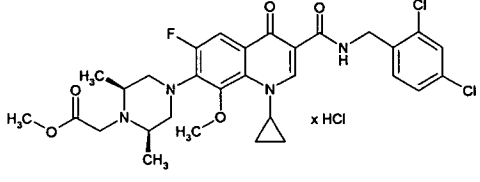
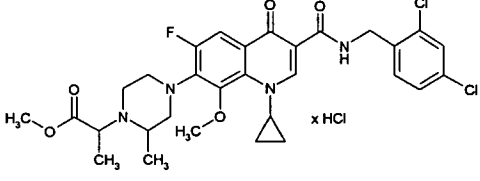
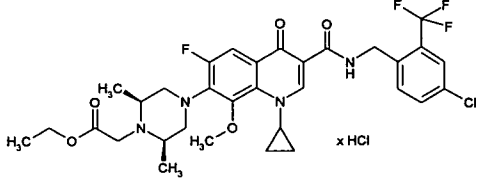
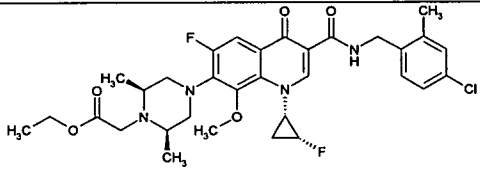
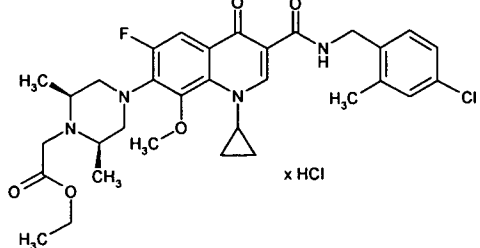


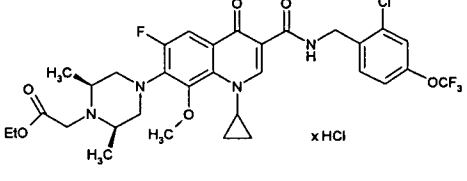
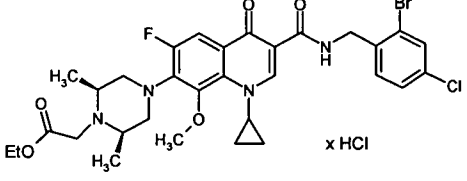
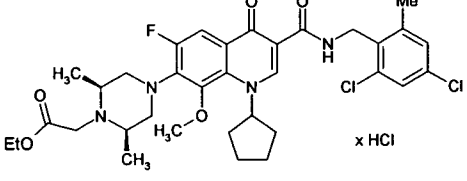
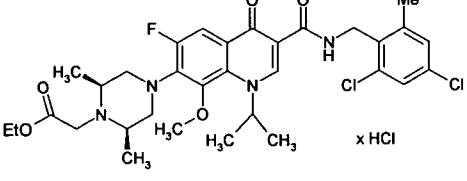
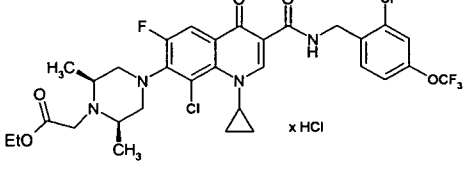
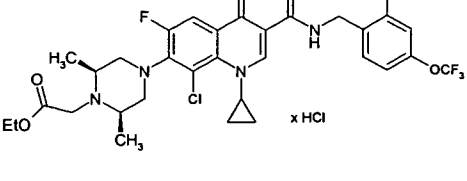
1 g der Verbindung aus Beispiel 39A wird mit 343 mg Ethylbromacetat, 312 mg Kaliumiodid und 590 mg Kaliumcarbonat in 60 ml Acetonitril für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wird die Reaktionsmischung über präparative HPLC (Methode 6) getrennt. Man erhält 862 mg (75% d. Th.) der Titelverbindung.

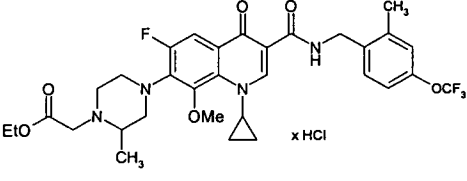
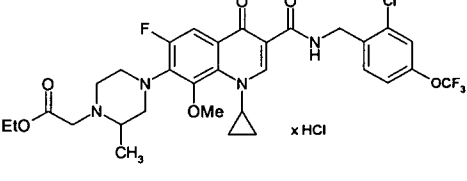
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.39$  min, MS (ESI):  $m/z = 633$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0.98$  (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 1.29 (t, 3H), 1.33 (d, 6H), 3.35-3.69 (m, 4H), 3.72-3.90 (m, 5H: darin 3.79 (s, 3H)), 4.11 (m, 1H), 4.23-4.51 (m, 4H: darin 4.29 (q, 2H)), 4.59 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.22 (t, 1H).

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 werden aus den angegebenen Edukten die folgenden Beispiele 10 bis 22 hergestellt.

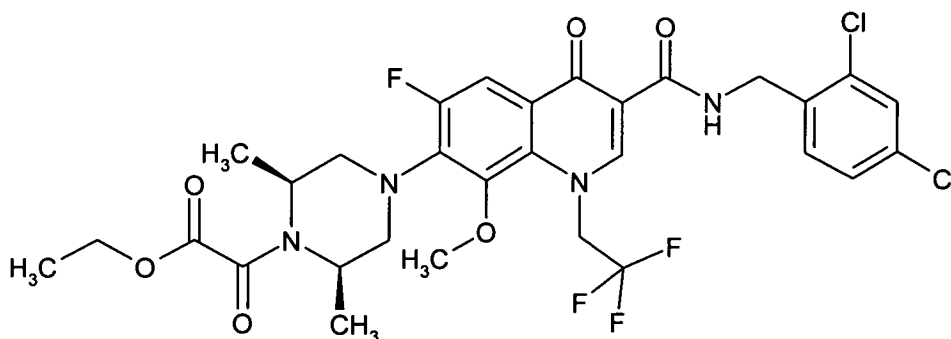
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Edukte Bsp.-Nr.	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte HPLC (Methode)/ Meßwert MS (Methode)/ Meßwert NMR-Spektrum
10		39A	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.31$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 619$ (M+H) <sup>+</sup>
11		48A	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.16/2.47$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 619$ (M+H) <sup>+</sup>
12		42A	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.55$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 667$ (M+H) <sup>+</sup>
13		52A	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.35$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 631$ (M+H) <sup>+</sup>
14		40A	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.41$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 613$ (M+H) <sup>+</sup>

Bei- spiel- Nr.	Struktur	Edukte Bsp.-Nr.	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte HPLC (Methode)/ Meßwert MS (Methode)/ Meßwert NMR-Spektrum
15	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	43A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.46$ min MS (ES+): $m/z = 683$ $(M+H)^+$
16	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	44A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.38$ min MS (ES+): $m/z = 677/679$ $(M+H)^+$
17	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	54A	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.91$ min MS (ES+): $m/z = 675$ $(M+H)^+$
18	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	55A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.54$ min MS (ES+): $m/z = 649$ $(M+H)^+$
19	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	47A	LC-MS (Methode 11): $R_t = 2.58$ min MS (ES+): $m/z = 687$ $(M+H)^+$
20	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	46A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.52$ min MS (ES+): $m/z = 667$ $(M+H)^+$

Bei- spiel- Nr.	Struktur	Edukte Bsp.-Nr.	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte HPLC (Methode)/ Meßwert MS (Methode)/ Meßwert NMR-Spektrum
21		49A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.27$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 649$ $(M+H)^+$
22		50A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.32$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 669$ $(M+H)^+$

**Beispiel 23**

{(2RS,6SR)-4-[3-[(2,4-Dichlorbenzyl)amino]carbonyl]-6-fluor-8-methoxy-4-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1,4-dihydrochinolin-7-yl]-2,6-dimethylpiperazin-1-yl}(oxo)ethansäureethylester



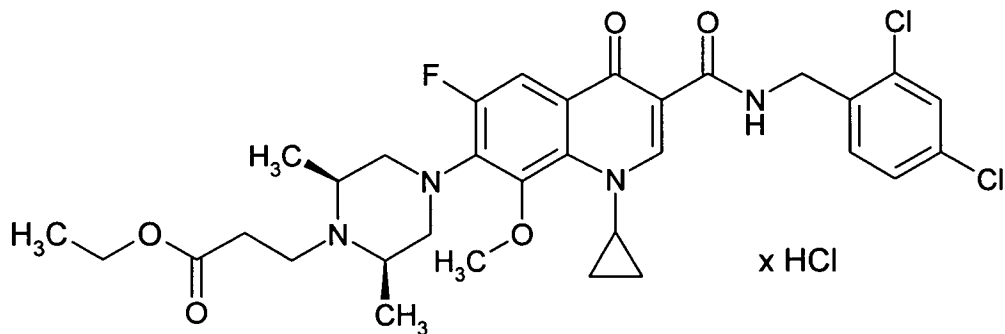
200 mg der Verbindung aus Beispiel 37A werden in 3 ml Dichlormethan und 0.26 ml Pyridin gelöst, dann mit 71  $\mu$ l Oxalsäureethylesterchlorid versetzt. Man lässt die Mischung 3 h bei RT rühren. Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit Essigsäureethylester verdünnt, zweimal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, in Vakuum eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 220 mg der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 3.19$  min

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z = 689$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Beispiel 24**

1-Cyclopropyl-N-(2,4-dichlorbenzyl)-7-[(3RS,5SR)-3,5-dimethyl-4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)piperazin-1-yl]-6-fluor-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäureamid - Hydrochlorid



150 mg der Verbindung aus Beispiel 39A werden mit 4 Äq. Lithiumperchlorat vorgelegt und mit Acrylsäureethylester im Überschuss (ca. 400  $\mu$ l) versetzt. Die Suspension wird 12 h bei RT gerührt und dann direkt über die präparative HPLC (Methode 6) gereinigt. Man erhält 79 mg (42% d. Th.) der Titelverbindung.

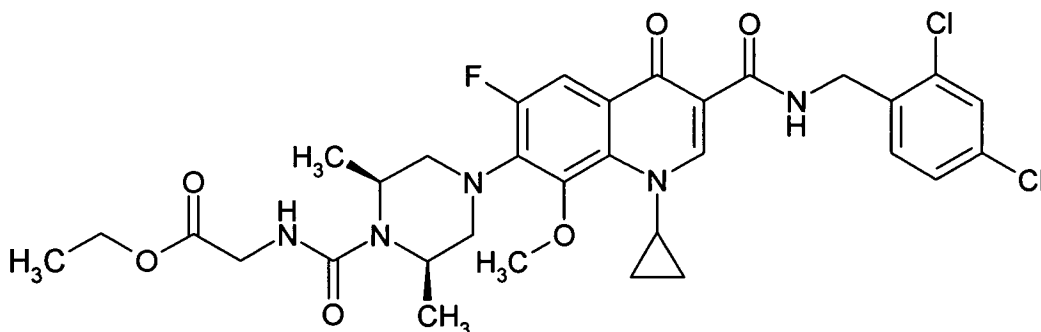
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.09$  min

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z = 647$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0.97$  (m, 2H), 1.11 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 1.37 (d, 6H), 2.94 (m, 2H), 3.43-3.68 (m, 8H), 3.71 (s, 3H), 4.09 (m, 1H), 4.14 (q, 2H), 4.58 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.21 (t, 1H).

**Beispiel 25**

N-[[ (2RS,6SR)-4-(1-Cyclopropyl-3-[[ (2,4-dichlorobenzyl)-amino]carbonyl]-6-fluor-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-7-yl)-2,6-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl]glycinethylester



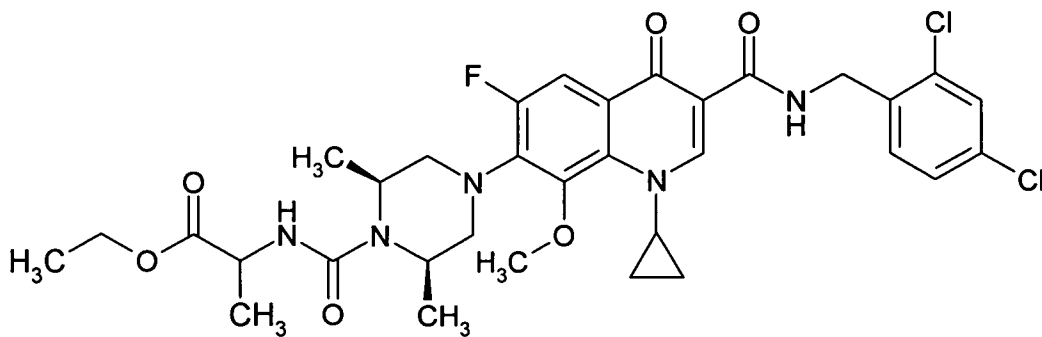
100 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A werden zu einer Lösung von 28 mg (0.22 mmol) Isocyanatoessigsäureethylester in 5 ml Dichlormethan gegeben. Man läßt die Reaktionsmischung über Nacht bei RT rühren. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand durch RP-HPLC (Methode 6) gereinigt. Man erhält 73 mg (59% d.Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.88$  min

MS (ESI):  $m/z = 676$  (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel 26**

N-{[(2RS,6SR)-4-(1-Cyclopropyl-3-[(2,4-dichlorobenzyl)amino]carbonyl)-6-fluor-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-7-yl)-2,6-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}alaninsäureethylester



Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 25 aus der Verbindung aus Beispiel 39A und 1-Ethoxycarbonylethylisocyanat hergestellt.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.80$  min

MS (ESI):  $m/z = 690$  (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel 27**

2-[(2RS,6SR)-4-(1-Cyclopropyl-3-[(2,4-dichlorobenzyl)amino]carbonyl)-6-fluor-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-7-yl)-2,6-dimethylpiperazin-1-yl]propansäureethylester

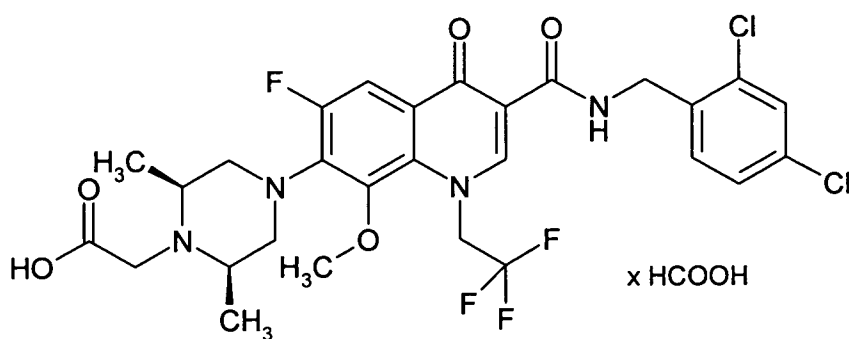


### Allgemeine Arbeitsvorschrift 2: Verseifung der Ester zu Carbon-säuren

1.0 Äquivalent Ester und 5.0 Äquivalent 1M Lithiumhydroxid-Lösung werden über Nacht in Dioxan bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit Wasser verdünnt, anschließend mit 1M Salzsäure auf pH 3 gestellt, dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Nach der Feinreinigung über die präparative RP-HPLC (Methode 5 oder 6) wird die Zielverbindung erhalten.

### Beispiel 28

{(2RS,6SR)-4-[3-[(2,4-Dichlorbenzyl)amino]carbonyl]-6-fluor-8-methoxy-4-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1,4-dihydrochinolin-7-yl]-2,6-dimethylpiperazin-1-yl}ethansäure - Hydroformiat



45.0 mg (0.06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 werden in 1 ml Dioxan gelöst, anschließend mit 0.31 ml (0.31 mmol) 1M Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel am Rotati-

onsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit 1M Salzsäure angesäuert (pH 3) und der ausfallende Niederschlag wird mit wenig Dimethylsulfoxid aufgelöst. Aus der Lösung wird nach der Feinreinigung über die präparative RP-HPLC (Methode 5) die Zielverbindung mit 38 mg erhalten.

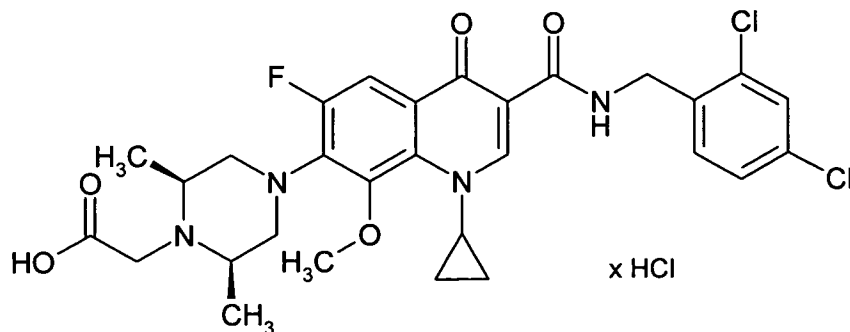
HPLC (Methode 9):  $R_t = 4.62$  min,

MS (ESI+) = 647 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.04$  (m, 6H), 2.90–3.85 (m, 11H: darin 3.78 (s, 3H)), 4.69 (d, 2H), 5.70 (m, 2H), 7.36–7.48 (m, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 10.14 (t, 1H).

### Beispiel 29

4-[3-{1-Cyclopropyl-[(2,4-dichlorbenzyl)amino]carbonyl}-1-fluor-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-7-yl]-(2RS,6SR)-2,6-dimethylpiperazin-1-yl}ethansäure - Hydrochlorid



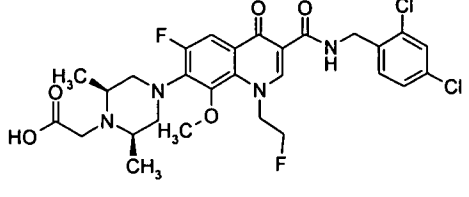
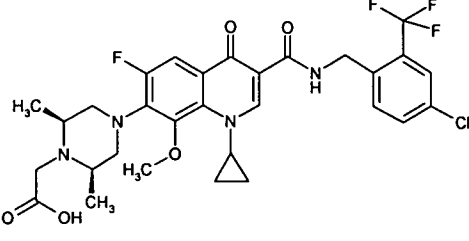
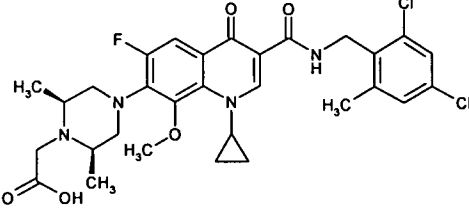
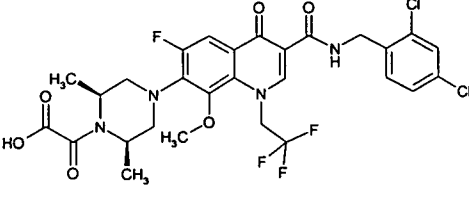
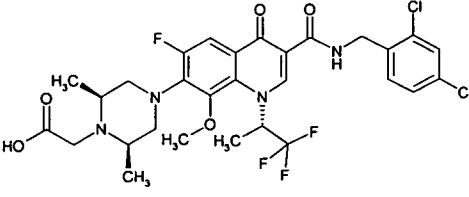
200 mg der Verbindung aus Beispiel 9 werden in 5 ml Dioxan gelöst, anschließend mit 5 ml 1M Lithiumhydroxid-Lösung ver-

setzt und 2 h bei 50°C nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit 1M Salzsäure angesäuert (pH 3-4). Der ausfallende Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 140 mg (73% d. Th.) der Titelverbindung.

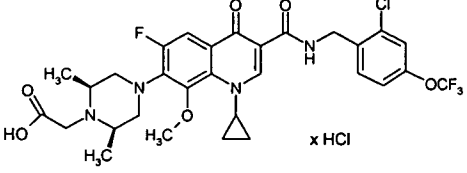
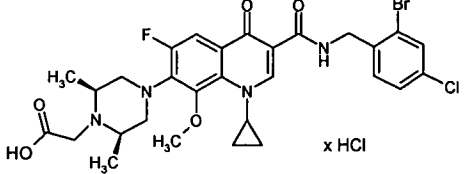
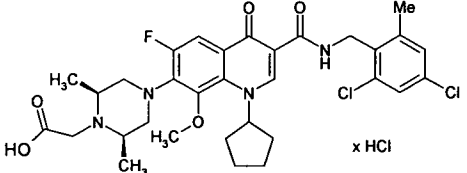
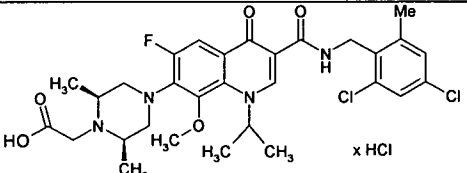
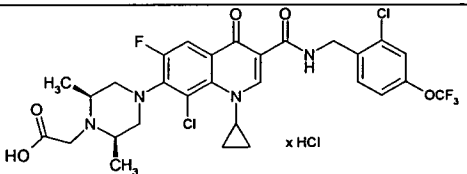
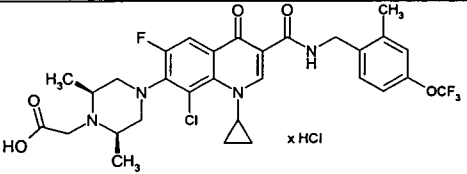
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.10$  min, MS (ESI):  $m/z = 605$  (M+H)<sup>+</sup>.

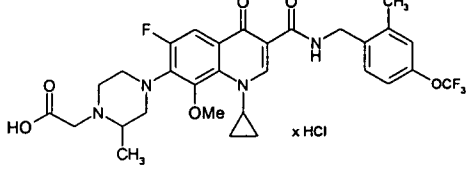
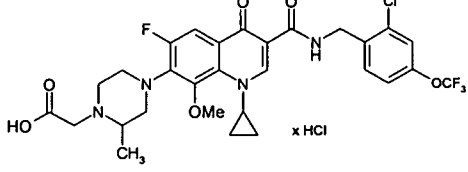
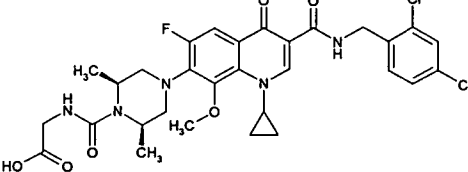
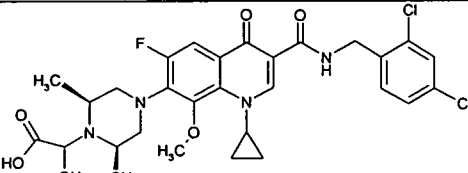
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0.99$  (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 1.38 (d, 6H), 3.46 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.78 (m, 4H), 3.95 (m, 1H), 4.68 (d, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 1H), 8.84 (s, 1H), 10.28 (t, 1H).

Analog zu Beispiel 28 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 30 bis 49 erhalten.

Bei- spiel- Nr.	Struktur	Edukte Bsp.-Nr.	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte HPLC (Methode)/ Meßwert MS (Methode)/ Meßwert
30		5	HPLC (Methode 9): $R_t = 4.41$ min MS (ESI): $m/z = 611$ $(M+H)^+$
31		12	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.20$ min MS (ESI): $m/z = 639$ $(M+H)^+$
32		8	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.20$ min MS (ESI): $m/z = 619$ $(M+H)^+$
33		23	LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.19$ min MS (ESI): $m/z = 689$ $(M+H)^+$
34		6	HPLC (Methode 9): $R_t = 4.69$ min MS (ESI+): $m/z = 662$ $(M+H)^+$

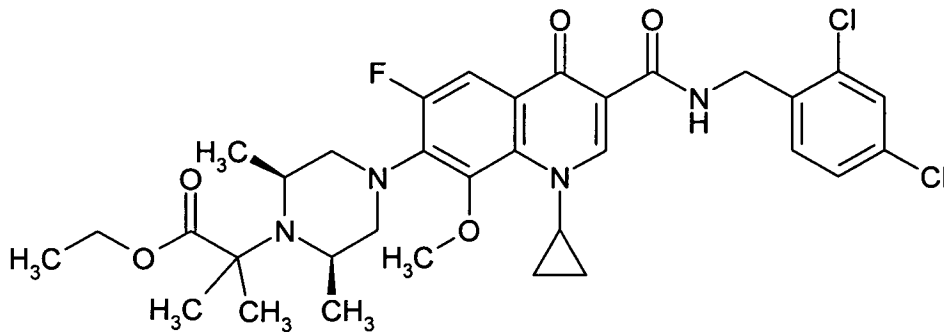
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Edukte Bsp.-Nr.	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte HPLC (Methode)/ Meßwert MS (Methode)/ Meßwert
35		14	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.07$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 585$ (M+H) <sup>+</sup>
36		13	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.07$ min MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z = 602$ (M+H) <sup>+</sup>
37		3	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.19$ min MS (ESI): $m/z = 619$ (M+H) <sup>+</sup>
38		24	LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.93$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 619$ (M+H) <sup>+</sup>
39		26	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.64$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 662$ (M+H) <sup>+</sup>

Bei- spiel- Nr.	Struktur	Edukte Bsp.-Nr.	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte HPLC (Methode)/ Meßwert MS (Methode)/ Meßwert
40		15	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.21$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 655$ (M+H) <sup>+</sup>
41		16	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.13$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 649/651$ (M+H) <sup>+</sup>
42		17	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.36$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 647$ (M+H) <sup>+</sup>
43		18	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.22$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 621$ (M+H) <sup>+</sup>
44		19	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.23$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 659$ (M+H) <sup>+</sup>
45		20	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.18$ min MS (ES <sup>+</sup> ): $m/z = 639$ (M+H) <sup>+</sup>

Bei- spiel- Nr.	Struktur	Edukte Bsp.-Nr.	Analytikdaten LC-MS (Methode)/ Meßwerte HPLC (Methode)/ Meßwert MS (Methode)/ Meßwert
46		21	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.13 \text{ min}$  MS (ES+): $m/z = 621$ $(M+H)^+$
47		22	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.17 \text{ min}$  MS (ES+): $m/z = 641$ $(M+H)^+$
48		25	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.88 \text{ min}$  MS (ES+): $m/z = 676$ $(M+H)^+$
49		27	HPLC (Methode 9): $R_t = 4.31 \text{ min}$  MS (ESI): $m/z = 619$ $(M+H)^+$

**Beispiel 50**

2-[(2RS,6SR)-4-(1-Cyclopropyl-3-[[2,4-dichlorobenzyl)amino]carbonyl]-6-fluor-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-7-yl)-2,6-dimethylpiperazin-1-yl]-2-methylpropansäureethylester



Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 27 aus der Verbindung aus Beispiel 66A und 2,4-Dichlorbenzylamin hergestellt.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 3.02$  min.

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z = 661$  (M+H)<sup>+</sup>.

**B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

**Anti-HCMV- (Anti-Humanes Cytomegalo-Virus) Zytopathogenitätstests**

Die Testverbindungen werden als 50 millimolare (mM) Lösungen in Dimethylsulfoxid (DMSO) eingesetzt. Ganciclovir<sup>®</sup>, Foscarnet<sup>®</sup> und Cidofovir<sup>®</sup> dienen als Referenzverbindungen. Nach der Zugabe von jeweils 2 µl der 50, 5, 0.5 und 0.05 mM DMSO-Stammlösungen zu je 98 µl Zellkulturmedium in der Reihe 2 A-H in Doppelbestimmung werden 1:2-Verdünnungen mit je 50 µl Medium bis zur Reihe 11 der 96-Well-Platte durchgeführt. Die Wells in den Reihen 1 und 12 enthalten je 50 µl Medium. In die Wells werden dann je 150 µl einer Suspension von  $1 \times 10^4$  Zellen (humane Vorhautfibroblasten [NHDF]) pipettiert (Reihe 1 = Zellkontrolle) bzw. in die Reihen 2-12 ein Gemisch von HCMV-infizierten und nicht-infizierten NHDF-Zellen (M.O.I. = 0.001 - 0.002), d.h. 1-2 infizierte Zellen auf 1000 nicht-infizierte Zellen. Die Reihe 12 (ohne Substanz) dient als Viruskontrolle. Die End-Testkonzentrationen liegen bei 250 - 0.0005 µM. Die Platten werden 6 Tage bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> inkubiert, d.h. bis in den Viruskontrollen alle Zellen infiziert sind (100% cytopathogener Effekt [CPE]). Die Wells werden dann durch Zugabe eines Gemisches von Formalin und Giemsa's Farbstoff fixiert und gefärbt (30 Minuten), mit aqua bidest. gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Danach werden die Platten mit einem Overhead-Mikroskop (Plaque Multiplier der Firma Technomara) visuell ausgewertet.

Die folgenden Daten können von den Testplatten ermittelt werden:

CC<sub>50</sub> (NHDF) = Substanzkonzentration in  $\mu\text{M}$ , bei der im Vergleich zur unbehandelten Zellkontrolle keine sichtbaren cytotostatischen Effekte auf die Zellen erkennbar sind;

EC<sub>50</sub> (HCMV) = Substanzkonzentration in  $\mu\text{M}$ , die den CPE (cytopathischen Effekt) um 50% im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle hemmt;

SI (Selektivitätsindex) = CC<sub>50</sub> (NHDF) / EC<sub>50</sub> (HCMV).

Repräsentative in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

**Tabelle A**

Bei- spiel- Nr.	NHDF CC <sub>50</sub> [ $\mu\text{M}$ ]	HCMV EC <sub>50</sub> [ $\mu\text{M}$ ]	SI HCMV
1	11.0	0.019	579
28	18.0	0.0023	8032
29	47.0	0.01	4700
30	47.0	0.008	5875
36	24.0	0.005	6402
49	94.0	0.018	5222

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von HCMV-Infektionen kann im folgenden Tiermodell gezeigt werden:

#### HCMV Xenograft-Gelfoam<sup>®</sup>-Modell

##### Tiere:

5-6 Wochen alte immundefiziente Mäuse (16 - 20 g), Fox Chase SCID.NOD oder NOD.CB17-Prkdc/J werden von kommerziellen Züchtern (Taconic M&B, Dänemark; Jackson, USA) bezogen. Die Tiere werden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in Isolatoren gehalten.

##### Virusanzucht:

Humanes Cytomegalovirus (HCMV), Stamm Davis oder AD169, wird *in vitro* auf humanen embryonalen Vorhautfibroblasten (NHDF-Zellen) angezüchtet. Nach Infektion der NHDF-Zellen mit einer Multiplizität der Infektion (M.O.I) von 0.01-0.03 werden die virusinfizierten Zellen 5-10 Tage später geerntet und in Gegenwart von Minimal Essential Medium (MEM), 20% foetalem Kälberserum (FKS) (v/v), 1% Glutamin (v/v), 1% Pen/Strep (v/v) mit 10% DMSO bei -80°C aufbewahrt. Nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten erfolgt die Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenten NHDF-Zellen nach Fixierung und Färbung mit einer Giemsa-Formaldehyd-Lösung.

Vorbereitung der Schwämme, Transplantation, Behandlung und Auswertung:

1x1x1 cm große Kollagenschwämme (Gelfoam<sup>®</sup>; Fa. Peasel & Lorey, Best.-Nr. 407534; K.T. Chong et al., Abstracts of 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, S. 439) werden zunächst mit Phosphat-gepufferter Saline (PBS) benetzt, die eingeschlossenen Luftblasen durch Entgasen entfernt und dann in MEM, 10% FKS (v/v), 1% Glutamin (v/v), 1% Pen/Strep (v/v) aufbewahrt.  $1 \times 10^6$  virusinfizierte NHDF-Zellen (Infektion mit HCMV-Davis oder HCMV AD169 M.O.I = 0.03) werden 3 Stunden nach Infektion abgelöst und in 20  $\mu$ l MEM, 10% FKS (v/v), 1% Glutamin (v/v), 1% Pen/Strep (v/v) auf einen feuchten Schwamm getropft. Die Schwämme werden 3-4 Stunden inkubiert, um das Adhärenzieren der Zellen zu ermöglichen. Anschließend werden die Schwämme nach Zugabe von Medium (MEM, 10% FKS) (v/v), 1% Glutamin (v/v), 1% Pen/Strep (v/v) über Nacht inkubiert. Zur Transplantation werden die immundefizienten Mäuse mit Avertin oder mit einer Ketamin/Xylazin/Azepromazin Mischung narkotisiert, das Rückenfell mit Hilfe eines Rasierers entfernt, die Oberhaut 1-2 cm geöffnet, entlastet und die feuchten Schwämme unter die Rückenhaut transplantiert. Die Operationswunde wird mit Gewebekleber oder Klammern verschlossen. 4 - 6 Stunden nach der Transplantation können die Mäuse zum ersten Mal behandelt werden (am Tag der Operation wird einmal behandelt). An den folgenden Tagen wird über einen Zeitraum von 8 Tagen dreimal täglich (7.00 Uhr und 14.00 Uhr und 19.00 Uhr), zweimal täglich (8 Uhr und 18 Uhr) oder einmal täglich (9 Uhr) peroral mit Substanz behandelt. Die Tagesdosis beträgt beispielsweise 1 oder 3 oder 10 oder 30 oder 100 mg/kg Körpergewicht, das Applikationsvolumen ist 10 ml/kg Körpergewicht. Die Formulierung der

Substanzen erfolgt in Form einer 0.5%-igen Tylosesuspension / PBS mit 2% DMSO oder einer anderen geeigneten Mischung, die die Löslichkeit der Substanzen unterstützt, z. B. 2 % Ethanol, 2.5% Solutol, 95.5% PBS. 10 Tage nach Transplantation und ca. 16 Stunden nach der letzten Substanzapplikation werden die Tiere schmerzlos getötet und der Schwamm entnommen. Die virusinfizierten Zellen werden durch Kollagenaseverdau (330 U/1.5 ml) aus dem Schwamm freigesetzt und in Gegenwart von MEM, 10% FKS (v/v), 1% Glutamin (v/v), 1% Pen/Strep (v/v), 10% DMSO bei -140°C aufbewahrt. Die Auswertung erfolgt nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten durch Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenten NHDF-Zellen nach Fixierung und Färbung mit einer Giemsa-Formaldehyd-Lösung. Ermittelt wird die Anzahl infizierter Zellen bzw. infektiöser Viruspartikel (infectious center assay) nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe. Die statistische Auswertung erfolgt mittels geeigneter Computerprogramme, z. B. GraphPad Prism.

**C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

**Tablette:****Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

**Herstellung:**

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

**Oral applizierbare Suspension:****Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

**Herstellung:**

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

**Intravenös applizierbare Lösung:****Zusammensetzung:**

10-500 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

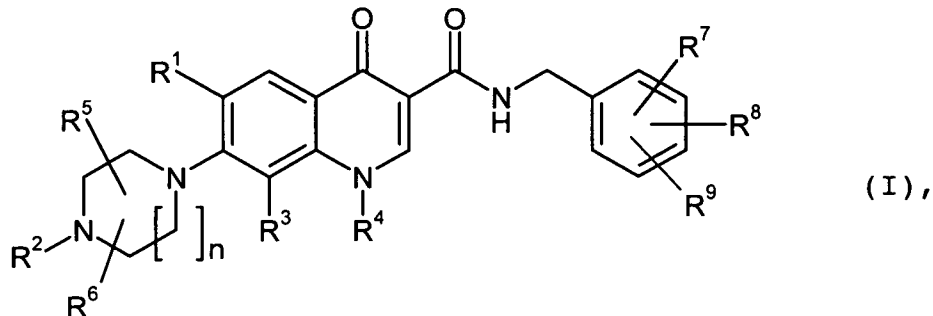
**Herstellung:**

Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0.22  $\mu\text{m}$ ) und unter asepti-

schen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördelkappen verschlossen.

Patentansprüche

## 1. Verbindung der Formel



in welcher

n für eine Zahl 1 oder 2 steht,

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Trifluormethyl steht,

R<sup>2</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl oder -C(=O)-R<sup>10</sup> steht,

wobei Alkyl und Alkylaminocarbonyl substituiert sind mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxycarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl,

und

R<sup>10</sup> für Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl, Hydroxycarbonylmethyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonylmethyl steht,

R<sup>3</sup> für Halogen, Cyano, Methoxy, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder Ethinyl steht,

R<sup>4</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl,

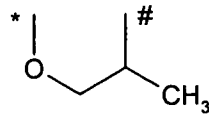
und

wobei Cycloalkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl,

oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> bilden gemeinsam mit den Atomen an die sie gebunden sind einen Ring durch eine Gruppe der Formel

103



wobei

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

und

# die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen,

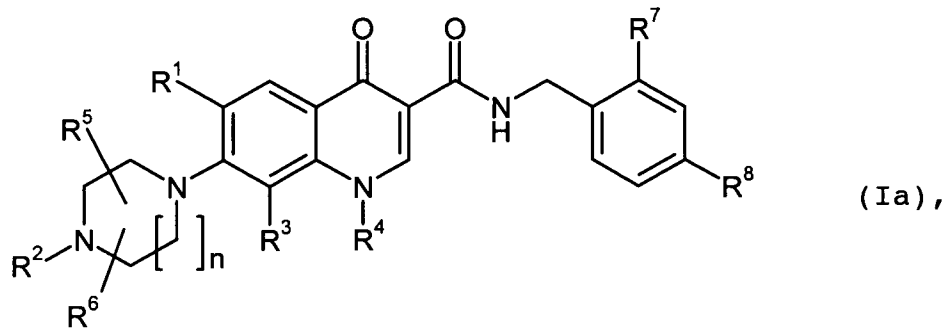
R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander für Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy stehen,

R<sup>9</sup> für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy steht,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel

104



(Ia),

entspricht,

in welcher

n für die Zahl 1 steht,

R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder Fluor steht,R<sup>2</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten,  
wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe,  
bestehend aus Hydroxycarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkoxy-carbonyl,

R<sup>3</sup> für Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methoxy, Monofluor-  
methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder Ethinyl  
steht,

R<sup>4</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Cycloalkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Sub-  
stituenten, wobei die Substituenten unabhängig von-

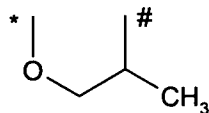
einander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Hydroxy und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy,

und

wobei Cycloalkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy,

oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> bilden gemeinsam mit den Atomen an die sie gebunden sind einen Ring durch eine Gruppe der Formel



wobei

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

und

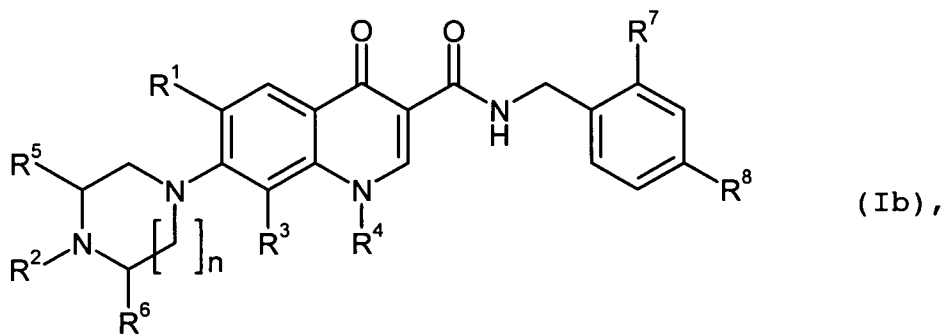
# die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

$R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander für Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy stehen,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel



entspricht

in welcher

$n$  für die Zahl 1 steht,

$R^1$  für Fluor steht,

$R^2$  für Methyl oder Ethyl steht,

wobei Methyl und Ethyl substituiert sind mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl,

R<sup>3</sup> für Chlor, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht,

R<sup>4</sup> für Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

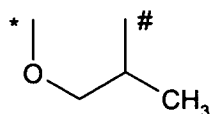
wobei Ethyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten Fluor,

und

wobei Cyclopropyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten Fluor,

oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> bilden gemeinsam mit den Atomen an die sie gebunden sind einen Ring durch eine Gruppe der Formel



wobei

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

und

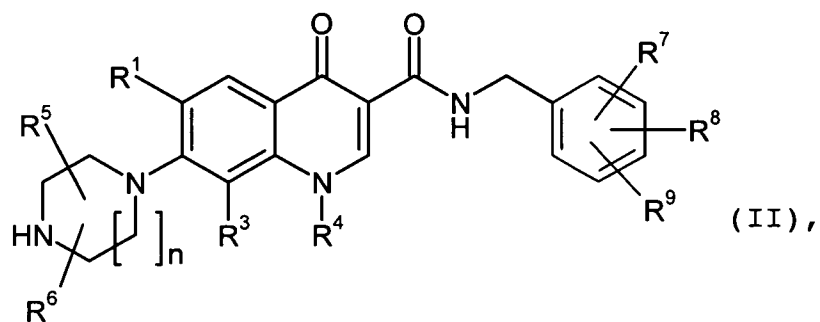
# die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

$R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander für Chlor, Trifluor-  
methyl, Trifluormethoxy oder Methyl stehen,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ih-  
rer Salze.

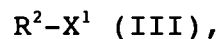
4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I)  
nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbin-  
dung der Formel



in welcher

$n$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  und  $R^9$  die in Anspruch 1 ange-  
gebene Bedeutung aufweisen,

nach Verfahren [A] mit einer Verbindung der Formel



in welcher

$R^2$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht,

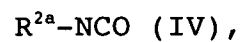
wobei Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl,

und

X<sup>1</sup> für Halogen, bevorzugt Iod, Chlor oder Brom, oder Mesylat, Tosylat oder Triflat steht,

oder

nach Verfahren [B] mit einer Verbindung der Formel



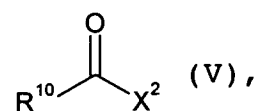
in welcher

R<sup>2a</sup> für das Alkyl von Alkylaminocarbonyl des Restes R<sup>2</sup> steht,

wobei Alkylaminocarbonyl substituiert ist mit einem Substituenten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl,

oder

nach Verfahren [C] mit einer Verbindung der Formel



in welcher

$R^{10}$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist,

und

$X^2$  für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom steht,

umgesetzt wird,

oder

wobei eine Verbindung, die durch die Umsetzung von einer Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formeln (III) oder (IV) entsteht,

nach Verfahren [D] mit einer Base zu der entsprechenden Säure verseift wird.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
6. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.
8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Virusinfektion eine Infektion mit dem humanen Cytome-

galovirus (HCMV) oder einem anderen Vertreter der Gruppe der Herpes viridae ist.

9. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.
10. Verfahren zur Bekämpfung von Virusinfektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, eines Arzneimittels nach Anspruch 6 oder eines nach Anspruch 7 oder 8 erhaltenen Arzneimittels.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/EP2006/006197

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
INV. C07D215/56 A61K31/47 A61P31/12

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

**B. FIELDS SEARCHED**  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 612 731 A1 (BAYER AG [DE]) 31 August 1994 (1994-08-31) cited in the application examples	1-10
A	EP 0 276 700 A (BAYER AG [DE]) 3 August 1988 (1988-08-03) cited in the application examples	1-10
A	WO 00/40561 A (UPJOHN CO [US]; TURNER STEVEN RONALD [US]; STROHBACH JOSEPH WALTER [US]) 13 July 2000 (2000-07-13) cited in the application examples	1-10
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search <b>7 November 2006</b>	Date of mailing of the international search report <b>15/11/2006</b>
---	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  <b>Menegaki, Fotini</b>
---	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/006197

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/085886 A2 (DE SOUZA NOEL J [IN]; PATEL MAHESH V [IN]; DESHPANDE PRASAD K [IN]; AG) 31 October 2002 (2002-10-31) cited in the application examples	1-10
X,P	----- WO 2006/008046 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; SCHOHE-LOOP RUDOLF [DE]; ZIMMERMANN HOLGER []) 26 January 2006 (2006-01-26) examples -----	1-10

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claims 7, 8 and 10 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.**
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/006197

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0612731	A1	31-08-1994	AT 157088 T 15-09-1997
			AU 670470 B2 18-07-1996
			AU 5314894 A 11-08-1994
			CA 2115021 A1 10-08-1994
			DE 4303657 A1 11-08-1994
			DK 612731 T3 23-03-1998
			ES 2105362 T3 16-10-1997
			GR 3024686 T3 31-12-1997
			HU 70044 A2 28-09-1995
			JP 6271570 A 27-09-1994
			NZ 250823 A 27-04-1995
			ZA 9400841 A 05-09-1994
			EP 0276700
DE 3702393 A1 11-08-1988			
JP 63201170 A 19-08-1988			
US 4908366 A 13-03-1990			
US 5051418 A 24-09-1991			
WO 0040561	A	13-07-2000	AU 760207 B2 08-05-2003
			AU 2348600 A 24-07-2000
			BR 9916772 A 15-06-2004
			CA 2353636 A1 13-07-2000
			CN 1333753 A 30-01-2002
			CZ 20012454 A3 13-03-2002
			EA 3945 B1 30-10-2003
			EP 1140850 A1 10-10-2001
			HU 0200308 A2 29-06-2002
			ID 29550 A 06-09-2001
			JP 2002534416 T 15-10-2002
			NO 20013383 A 07-09-2001
			NZ 512824 A 26-09-2003
			SK 8302001 A3 04-04-2002
			TR 200101906 T2 21-12-2001
			WO 02085886
EP 1392677 A2 03-03-2004			
JP 2005504729 T 17-02-2005			
WO 2006008046	A	26-01-2006	DE 102004035203 A1 16-02-2006

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2006/006197

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
INV. C07D215/56 A61K31/47 A61P31/12

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

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 612 731 A1 (BAYER AG [DE]) 31. August 1994 (1994-08-31) in der Anmeldung erwähnt Beispiele	1-10
A	EP 0 276 700 A (BAYER AG [DE]) 3. August 1988 (1988-08-03) in der Anmeldung erwähnt Beispiele	1-10
A	WO 00/40561 A (UPJOHN CO [US]; TURNER STEVEN RONALD [US]; STROHBACH JOSEPH WALTER [US]) 13. Juli 2000 (2000-07-13) in der Anmeldung erwähnt Beispiele	1-10
	----- -/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen  Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
7. November 2006	15/11/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5318 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Menegaki, Fotini</b>
---	--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2006/006197

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/085886 A2 (DE SOUZA NOEL J [IN]; PATEL MAHESH V [IN]; DESHPANDE PRASAD K [IN]; AG) 31. Oktober 2002 (2002-10-31) in der Anmeldung erwähnt Beispiele -----	1-10
X,P	WO 2006/008046 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; SCHOHE-LOOP RUDOLF [DE]; ZIMMERMANN HOLGER []) 26. Januar 2006 (2006-01-26) Beispiele -----	1-10

## Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl die Ansprüche 7,8, und 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/006197

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0612731	A1	31-08-1994	AT	157088 T	15-09-1997
			AU	670470 B2	18-07-1996
			AU	5314894 A	11-08-1994
			CA	2115021 A1	10-08-1994
			DE	4303657 A1	11-08-1994
			DK	612731 T3	23-03-1998
			ES	2105362 T3	16-10-1997
			GR	3024686 T3	31-12-1997
			HU	70044 A2	28-09-1995
			JP	6271570 A	27-09-1994
			NZ	250823 A	27-04-1995
			ZA	9400841 A	05-09-1994
			EP 0276700	A	03-08-1988
DE	3702393 A1	11-08-1988			
JP	63201170 A	19-08-1988			
US	4908366 A	13-03-1990			
US	5051418 A	24-09-1991			
WO 0040561	A	13-07-2000	AU	760207 B2	08-05-2003
			AU	2348600 A	24-07-2000
			BR	9916772 A	15-06-2004
			CA	2353636 A1	13-07-2000
			CN	1333753 A	30-01-2002
			CZ	20012454 A3	13-03-2002
			EA	3945 B1	30-10-2003
			EP	1140850 A1	10-10-2001
			HU	0200308 A2	29-06-2002
			ID	29550 A	06-09-2001
			JP	2002534416 T	15-10-2002
			NO	20013383 A	07-09-2001
			NZ	512824 A	26-09-2003
			SK	8302001 A3	04-04-2002
			TR	200101906 T2	21-12-2001
WO 02085886	A2	31-10-2002	CA	2445888 A1	31-10-2002
			EP	1392677 A2	03-03-2004
			JP	2005504729 T	17-02-2005
WO 2006008046	A	26-01-2006	DE 102004035203	A1	16-02-2006