



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 18 445 T2 2007.11.29**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 379 505 B1**  
(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 18 445.2**  
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/12066**  
(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 725 710.4**  
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/085857**  
(86) PCT-Anmeldetag: **18.04.2002**  
(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **31.10.2002**  
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.01.2004**  
(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **28.02.2007**  
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.11.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 213/40 (2006.01)**  
**C07D 401/12 (2006.01)**  
**C07D 215/38 (2006.01)**  
**A61K 31/44 (2006.01)**  
**A61K 31/4709 (2006.01)**  
**A61K 31/4725 (2006.01)**  
**A61K 31/47 (2006.01)**  
**A61P 43/00 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:  
**838285 20.04.2001 US**

(73) Patentinhaber:  
**Bayer Pharmaceuticals Corp., West Haven, Conn.,  
US**

(74) Vertreter:  
**CBDL Patentanwälte, 47051 Duisburg**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:  
**DUMAS, Jacques, Bethany, CT 06524, US; RIEDL,  
Bernd, D-42329 Wuppertal, DE; KHIRE, Uday,  
Hamden, CT 06518, US; SIBLEY, Robert N., North  
Haven, CT 06437, US; HATOUM-MOKDAD, Holia,  
Hamden, CT 06514, US; MONAHAN,  
Mary-Katherine, Hamden, CT 06517, US; GUNN,  
David E., Hamden, CT 06517, US; LOWINGER,  
Timothy B., D-42117 Wuppertal, DE; SCOTT,  
William J., Guilford, CT 06437, US; SMITH, Roger  
A., Madison, CT 06443, US; WOOD, Jill E., North  
Haven, CT 06473, US**

(54) Bezeichnung: **INHIBIERUNG DER RAF-KINASE DURCH CHINOLIN-, ISOCHINOLIN- ODER PYRIDIN-HARN-  
STOFFE**

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

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

**Beschreibung**

## GEBIET DER ERFINDUNG

**[0001]** Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Gruppe von Arylharnstoffen bei der Behandlung von raf-vermittelten Krankheiten und pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verwendung in einer solchen Therapie.

## HINTERGRUND DER ERFINDUNG

**[0002]** Das p21<sup>ras</sup>-Onkogen ist ein vorwiegender Beitrag zur Entwicklung und zum Fortschreiten von menschlichen soliden Krebsen und ist bei 30% aller menschlichen Krebse mutiert (Bolton et al. Ann. Rep. Med. Chem. 1994, 29, 165-74; Bos. Cancer Res. 1989, 49, 4682-9). In seiner normalen unmutierten Form ist das ras-Protein ein Schlüsselement der Signaltransduktionskaskade, die durch Wachstumsfaktorrezeptoren in fast allen Geweben geleitet wird (Avruch et al. Trends Biochem. Sci. 1994, 19, 279-83). Biochemisch ist ras ein Guaninnukleotidbindeprotein, und das Durchlaufen eines Zyklus zwischen einer GTP-gebundenen aktivierten und einer GDP-gebundenen ruhenden Form wird streng durch endogene GTPase Aktivität des ras und anderer regulatorischer Proteine geregelt. Bei den ras-Mutanten in Krebszellen ist die endogene GTPase Aktivität gemindert, und daher liefert das Protein konstitutive Wachstumssignale an stromabwärts gelegene Effektoren wie das Enzym raf-Kinase. Dies führt zu Krebswachstum von Zellen, welche diese Mutanten tragen (Magnuson et al. Semin. Cancer Biol. 1994, 5,247,53). Es ist gezeigt worden, daß Inhibierung der Wirkung von aktivem ras durch Inhibieren des raf-Kinase-Signalstoffwechselweges durch Verabreichung von deaktivierenden Antikörpern gegen raf-Kinase oder durch Co-Expression von dominant negativer raf-Kinase oder dominant negativem MEK, dem Substrat von raf-Kinase, zur Rückkehr von transformierten Zellen zu normalem Wachstumsphänotyp führt (siehe: Daum et al. Trends Biochem. Sci. 1994, 19, 474-80; Fridman et al. J. Biol. Chem. 1994, 269, 30105-8). Kolch et al. (Nature 1991, 349, 426-28) haben weiterhin angezeigt, daß die Inhibition von raf-Expression durch Antisense-RNA-Zellvermehrung bei membranverbundenen Onkogenen blockiert. Die Inhibition von raf-Kinase (durch Antisense-Oligodeoxynukleotide) ist ähnlich in vitro und in vivo korreliert worden mit Inhibition des Wachstums einer Vielzahl von menschlichen Tumortypen (Monia et al., Nat. Med. 1996, 2, 668-75).

**[0003]** WO 99/32436, WO 99/32106 und WO 0042012 lehren die Verwendung einer Gruppe von Arylharnstoffen bei der Behandlung von raf-vermittelten Krankheiten und pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verwendung in einer solchen Therapie. Hingegen ist keines dieser Dokumente gerichtet auf die spezifische Klasse von Arylharnstoffen mit Formel II hierin, welche eine unsubstituierte Isoquinoliny- oder Quinolinygruppe oder substituierte Isoquinolinygruppe und eine verbrückte zyklische Struktur haben, und kein Beispiel ist auf solche spezifischen Verbindungen gerichtet, welche verwendbar sind zur Behandlung eines Zustandes, wo Inhibition des raf-Kinase-Stoffwechselweges benötigt wird.

## ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0004]** Die vorliegende Erfindung ergibt Verbindungen, welche Inhibitoren des Enzyms raf-Kinase sind. Da das Enzym ein stromabwärts gelegener Effektor von p21<sup>ras</sup> ist, sind die sofortigen Inhibitoren verwendbar bei pharmazeutischen Zusammensetzungen zur menschlichen oder veterinären Anwendung, wo Inhibition des raf-Kinase Stoffwechselweges indiziert ist, zum Beispiel bei der Behandlung von Tumoren und/oder krebsartigem Zellwachstum, das durch raf-Kinase vermittelt ist. Die Verbindungen sind insbesondere verwendbar bei der Behandlung von Mensch oder Tier, zum Beispiel Mauskrebs, da das Fortschreiten dieser Krebsarten abhängig ist von der ras-Proteinsignaltransduktionskaskade und daher geeignet ist zur Behandlung durch Unterbrechung der Kaskade, das heißt durch Inhibieren von raf-Kinase. Die Verbindungen der Erfindung sind dementsprechend verwendbar bei der Behandlung von soliden Krebsen wie zum Beispiel Karzinomen (zum Beispiel der Lungen, Magen, Schilddrüse, Blase oder Dickdarm), myeloiden Fehlsteuerungen (zum Beispiel myeloide Leukämie) oder Adenomen (zum Beispiel Darmzottenadenom).

**[0005]** Die vorliegende Erfindung ergibt daher Verbindungen, die allgemein beschrieben werden als Arylharnstoffe, welche sowohl Aryl- als auch Heteroarylanaloga umfassen, welche den raf-Stoffwechselweg inhibieren. Die Erfindung ergibt auch ein Verfahren zur Behandlung eines raf-vermittelten Krankheitszustandes in Menschen oder Säugetieren. Die Erfindung ist daher gerichtet auf Verbindungen, welche das Enzym raf-Kinase inhibieren und auch auf Verbindungen, Zusammensetzungen und Verfahren zur Behandlung von Krebszellgewebewachstum, das durch raf-Kinase vermittelt ist, wobei eine Verbindung der Formel II oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon verabreicht wird.

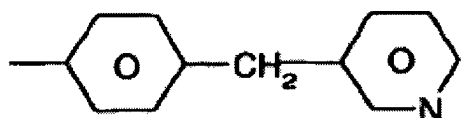
A'-D-B'

(II)

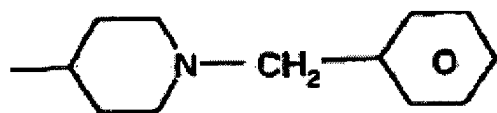
**[0006]** In Formel II

ist D -NH-C(O)-NH-

ist A' eine substituierte Isoquinolinyl-Gruppe oder eine unsubstituierte Isoquinolinyl-Gruppe oder eine unsubstituierte Quinolinyl-Gruppe,

ist B' eine substituierte oder unsubstituierte zyklische Struktur aus bis zu 30 Kohlenstoffatomen der Formel -L-(ML<sup>1</sup>)<sub>q</sub>, wobei L eine zyklische Einheit mit mindestens 5 Gliedern und direkt an D gebunden ist, L<sup>1</sup> eine zyklische Einheit mit mindestens 5 Gliedern umfaßt, M eine Verbrückungsgruppe mit wenigstens einem Atom ist, q ist eine ganze Zahl von 1-3 ist und jede zyklische Struktur von L ist und L<sup>1</sup> enthält 0-4 Glieder, bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, vorausgesetzt, daß B' nicht ist:

oder



**[0007]** Die substituierten Isoquinolinyl-Gruppen von A' sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen bis zu Perhalogen und W<sub>n</sub>, wobei n 0-3 ist und jedes W unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, wenigstens einem fünfgliedrigen C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl mit 0-3 Heteroatomen, C<sub>2-10</sub>-Alkenyl, C<sub>1-10</sub>-Alkenoyl, substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkyl, substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, wenigstens einem substituierten C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl mit wenigstens fünf Ringgliedern und 0-3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O; C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>-Alkaryl, C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>-Aralkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl mit wenigstens 1-3 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S, C<sub>4</sub>-C<sub>23</sub>-Alkheteroaryl mit 1-3 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S, bis zu Perhalogen substituiertem C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, bis zu Perhalogen substituiertem C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl mit wenigstens 5 Gliedern und 1-3 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S, bis zu Perhalogen substituiertem C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>-Aralkyl, bis zu Perhalogen substituiertem C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>-Alkaryl, bis zu Perhalogen substituiertem C<sub>4</sub>-C<sub>23</sub>-Alkheteroaryl mit wenigstens 5 Gliedern und 1-3 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S, C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>-Alkaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>-Aralkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>-Heteroaryl mit wenigstens 5 Ringgliedern und 1-3 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)-R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, wobei jedes R<sup>7</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, C<sub>2-10</sub>-Alkenyl, C<sub>1-10</sub>-Alkenoyl, bis zu Perhalogen substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkyl, bis zu Perhalogen substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, bis zu Perhalogen substituiertem C<sub>2-10</sub>-Alkenyl und bis zu Perhalogen substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkenoyl.

**[0008]** Wo B' substituiert ist, sind die Substituenten gewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen bis zu Perhalogen und J<sub>n</sub>, wobei n 0-3 ist und jedes J unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)-R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl mit wenigstens fünf Ringgliedern und 0-3 Heteroatomen, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenoyl, C<sub>6-12</sub>-Aryl, C<sub>3-12</sub>-Heteroaryl mit wenigstens fünf Ringgliedern und 1-3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, C<sub>7-24</sub>-Aralkyl, C<sub>7-24</sub>-Alkaryl, substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkyl, substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, substituiertem C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl mit wenigstens fünf Ringgliedern und 0-3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, substituiertem C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, substituiertem C<sub>3-12</sub>-Heteroaryl mit wenigstens fünf Ringgliedern und 1-3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, substituiertem C<sub>7-24</sub>-Alkaryl und substituiertem C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>-Aralkyl, und -Q-Ar-, der Bedingung unterliegend, daß, wenn -L-(ML<sup>1</sup>)<sub>q</sub> ist, L<sup>1</sup> nicht substituiert ist durch die Substituenten -C(O)R<sup>a</sup>, -C(NR<sup>2</sup>)R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> und -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, wobei jedes R<sup>a</sup> und R<sup>b</sup> unabhängig Wasserstoff oder eine auf Kohlenstoff basierende Einheit von bis zu 24 Kohlenstoffatomen ist, die optional Heteroatome, ausgewählt aus N, S und O.

**[0009]** R<sup>a</sup> und R<sup>b</sup> sind bevorzugt C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl mit 0-3 Heteroatomen, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenoyl, C<sub>6-12</sub>-Aryl, C<sub>3-12</sub>-Heteroaryl mit 1-3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, C<sub>7-24</sub>-Aralkyl, C<sub>7-24</sub>-Alkaryl, substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkyl, substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, substituiertem C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl mit 0-3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, substituiertem C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, substituiertem C<sub>3-12</sub>-Heteroaryl mit 1-3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, substituiertem C<sub>7-24</sub>-Alkaryl oder substituiertem C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>-Aralkyl. Wo R<sup>a</sup> eine Substituentengruppe ist, ist sie bis zu Perhalogen substituiert.

**[0010]** Wenn J eine substituierte Gruppe ist, ist sie durch Halogen bis zu Perhalogen substituiert oder durch einen oder mehrere Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup> und -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, wobei jedes R<sup>7</sup> und R<sup>7</sup> wie oben unabhängig definiert ist.

**[0011]** Dabei sind die Substituenten B' -Q-Ar, Q ist -O-, -S-, -N(R<sup>7</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -O-[C(R<sup>9</sup>)(R<sup>9</sup>)]<sub>m</sub>-, -CH(OH)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>7</sup>)-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CHX<sup>a</sup>-, -CX<sup>a</sup><sub>2</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- und -N(R<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, wobei m = 1-3, R<sup>9</sup> und R<sup>9</sup> jedes unabhängig Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und Halogen sind und X<sup>a</sup> ein Halogen ist und jedes R<sup>7</sup> wie oben definiert ist und Ar eine 5- oder 6-gliedrige aromatische Struktur ist. Diese aromatische Struktur von Ar

- enthält 0-2 Glieder, die gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel,
- ist frei von den Substituenten -C(O)R<sup>a</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, und -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, wobei R<sup>a</sup> und R<sup>b</sup> wie oben definiert sind,
- ist optional substituiert durch Halogen bis Perhalogen und
- ist optional substituiert durch Mp, wobei p 0 bis 3 ist und M unabhängig gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, mit jedem R<sup>7</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig wie oben definiert, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, C<sub>2-10</sub>-Alkenyl und C<sub>1-10</sub>-Alkenoyl, halogensubstituiertes bis zu perhalogenhalogensubstituiertes C<sub>1-10</sub>-Alkyl, halogensubstituiertes bis zu perhalogenhalogensubstituiertes C<sub>1-10</sub> Alkoxy halogensubstituiertes bis zu perhalogenhalogensubstituiertes C<sub>2-10</sub> Alkenyl und halogensubstituiertes bis zu perhalogenhalogensubstituiertes C<sub>1-10</sub> Alkenoyl.

**[0012]** Die Verbrückungsgruppe M in der Formel -L-(ML<sup>1</sup>)<sub>q</sub> ist gewählt aus der Gruppe, die besteht aus -O-, -S-, -N(R<sup>7</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>7</sup>)-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CHX<sup>a</sup>-, -CX<sup>a</sup><sub>2</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- und -N(R<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, wobei m = 1-3, X<sup>a</sup> ein Wasserstoff ist und R<sup>7</sup> wie oben definiert ist und q 1 ist. Bevorzugter ist M -O-, -CH<sub>2</sub>-, -S-, -NH-, -C(O)-, -O-CH<sub>2</sub>- und -CH<sub>2</sub>O-.

**[0013]** Die Einheiten L und L<sup>1</sup> in der Formel -L-(ML<sup>1</sup>)<sub>q</sub> für B' sind typischerweise jedes unabhängig eine substituierte Aryleinheit mit wenigstens 6 Ringgliedern, eine substituierte Heteroaryleinheit mit 5 Ringgliedern und eine unsubstituierte Aryleinheit mit wenigstens 6 Ringgliedern oder eine unsubstituierte Heteroaryleinheit mit wenigstens 5 Ringgliedern. Die Heteroaryleinheiten für L und L<sup>1</sup> haben typischerweise 1 bis 4 Glieder, die gewählt sind aus der Gruppe von Heteroatomen, bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, wobei der Ausgleich der Heteroaryleinheit Kohlenstoff ist. Typischer sind die Einheiten L<sup>1</sup> und L gewählt aus der Gruppe, die besteht aus Thiophen, Phenyl, substituiertem Phenyl, Pyridinyl, substituiertem Pyridinyl, Pyrimidinyl substituiertem Pyrimidinyl, Quinolyl, substituiertem Quinolyl Isoquinolyl, substituiertem Isoquinolyl, Naphtyl und substituiertem Naphtyl.

**[0014]** Die substituierten Isoquinolinyle von A' haben vorzugsweise 1-3 Substituenten, gewählt aus der Gruppe aus C<sub>1-10</sub> Alkyl, bis zu Perhalogen substituiertem C<sub>1-10</sub> Alkyl, -CN, -OH, Halogen, C<sub>1-10</sub> Alkoxy, bis zu Perhalogen substituiertem C<sub>1-10</sub> Alkoxy und heterozyklischen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Einheiten, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten, gewählt aus der Gruppe, die besteht aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel.

**[0015]** In Formel II umfassen geeignete Heteroarylgruppen, aber sind nicht beschränkt auf, aromatische Ringe mit 5-12 Kohlenstoffatomen oder Ringsysteme, die 1-3 Ringe enthalten, von denen wenigstens einer aromatisch ist, bei welchen einer oder mehrere zum Beispiel 1-4 Kohlenstoffatome in einem oder mehr Ringen ersetzt sein können durch Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatome. Jeder Ring hat typischerweise 3-7 Atome. B kann zum Beispiel sein 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 4-Triazinyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isioxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isythiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranlyl, 2-, 3- oder 4-4H-Thiopyranlyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-1,3-Oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Quinolinylyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-Isoquinolinylyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl, oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Quinazolinylyl, oder zusätzlich optional substituiertes Phenyl, 2- oder 3-Thienyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, 3-Pyrryl, 3-Pyrazolyl, 2-Thiazolyl oder 5-Thiazolyl usw.. Zum Beispiel kann B sein 4-Methyl-Phenyl, 5-Methyl-2-Thienyl, 4-Methyl-2-Thienyl, 1-Methyl-3-Pyrryl, 1-Methyl-3-Pyrazolyl, 5-Methyl-2-Thiazolyl oder 5-Methyl-1,2,4-Thiadiazol-2-yl.

**[0016]** Geeignete Alkylgruppen und Alkylteile von Gruppen, zum Beispiel Alkoxy usw. umfassen durchweg Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, usw. einschließlich aller geradekettigen und verzweigten Isomere wie Isopropyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, usw.

**[0017]** Geeignete Arylgruppen, welche keine Heteroatome enthalten, umfassen zum Beispiel Phenyl und 1- und 2-Naphthyl.

**[0018]** Der Ausdruck "Cycloalkyl", wie hierin verwendet, betrifft zyklische Strukturen mit oder ohne Alkylsubstituenten, so daß zum Beispiel "C<sub>4</sub> Cycloalkyl" methylsubstituierte Cyclopropylgruppen als auch Cyclobutylgruppen einschließt. Der Ausdruck "Cycloalkyl", wie hier verwendet, umfaßt auch gesättigte heterozyklische Gruppen.

**[0019]** Geeignete Halogengruppen umfassen F, Cl, Br und/oder I. Einfache bis per-Substitution (das heißt alle H-Atome an einer Gruppe sind durch ein Halogenatom ersetzt) ist dabei möglich, wobei eine Alkylgruppe substituiert ist durch Halogen, wobei gemischte Substitutionen von Halogenatomtypen auch an einer vorgegebenen Einheit möglich sind.

**[0020]** Die Erfindung betrifft auch Verbindungen von Formel II an sich.

**[0021]** Die vorliegende Erfindung ist auch gerichtet auf pharmazeutisch verträgliche Salze von Formel II. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze sind Fachleuten wohlbekannt und umfassen basische Salze von anorganischen und organischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, 1-Naphthalinsulfonsäure, 2-Naphthalinsulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Oxasäure, Succinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Phenylelessigsäure und Mandelsäure. Pharmazeutisch verträgliche Salze umfassen weiterhin saure Salze von anorganischen Basen wie Salze, die Alkalikationen enthalten (zum Beispiel Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> oder K<sup>+</sup>), Erdalkalikationen (zum Beispiel Mg<sup>+2</sup>, Ca<sup>+2</sup> oder Ba<sup>+2</sup>), das Ammoniumkation sowie saure Salze von organischen Basen, einschließlich aliphatische und aromatische, substituierte Ammonium- und quaternäre Ammoniumkationen, wie jene, die aus der Protonierung oder Peralkylierung kommen von Triethylamin, N,N-Diethylamin, N,N-Dicyclohexylamin, Lysin, Pyridin, N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP), 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]Octan (DABCO), 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]Undec-7-en (DBU).

**[0022]** Eine Vielzahl von Verbindungen mit Formel II besitzt asymmetrische Kohlenstoffatome und kann daher in racemischen und optisch aktiven Formen vorliegen. Verfahren zur Trennung von enantiomeren und diastereomeren Gemischen sind Fachleuten wohlbekannt. Die vorliegende Erfindung umfaßt jede racemische oder optisch aktive Form von Verbindungen, die bei Formel II beschrieben sind, welche Progesteronrezeptorbindungsaktivität besitzt.

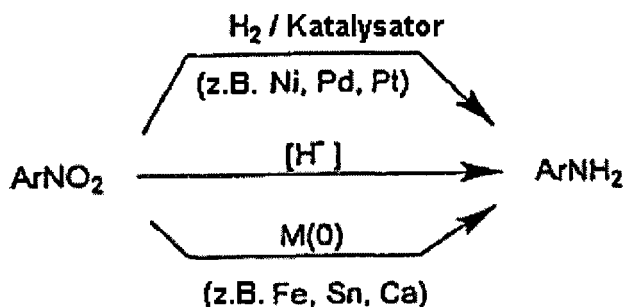
## ALLGEMEINE PRÄPARATIVE VERFAHREN

**[0023]** Die Verbindungen der Formel II können hergestellt werden unter Verwendung bekannter chemischer Reaktionen und Verfahren, von Ausgangsmaterialien, die kommerziell verfügbar sind. Allgemeine präparative Verfahren werden dennoch unten angegeben, um dem Fachmann beim Synthetisieren dieser Verbindungen zu helfen, wobei detailliertere Beispiele im Experimentalabschnitt angegeben werden, welcher folgt.

**[0024]** Substituierte und unsubstituierte Aminoquinoline, Aminoisoquinoline und Aminopyridine können hergestellt werden unter Verwendung von Standardverfahren (siehe zum Beispiel: A.R. Katritzky et al. (Eds.). *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 5. M.H. Palmer. Heterocyclic Compounds; Arnold Ltd., London (1967). C.K. Esser et al. WO 96/18616. C.J. Donahue et al. *Inorg. Chem.* 30, 1991, 1588. E.Cho et al. WO 98/00402. A.Cordi et al. *Bioorg. Med. Chem.* 3, 1995, 129). Zusätzlich sind viele Aminoquinoline, Aminoisoquinoline und Aminopyridine kommerziell verfügbar.

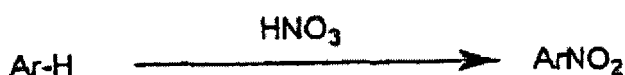
**[0025]** Substituierte Aniline können erzeugt werden unter Verwendung von Standardverfahren (March. *Advanced Organic Chemistry*, 3<sup>rd</sup> Ed.; John Wiley: New York (1985). Larock. *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers: New York (1989)). Wie gezeigt im Schema I, werden Arylamine gewöhnlich synthetisiert durch Reduktion von Nitroarylen unter Verwendung eines Metallkatalysators, wie Ni, Pd oder Pt, und H<sub>2</sub> oder eines Hydridübertragungsmittels wie Formiat, Cyclohexadien oder Borhydrid (Rylander. *Hydrogenation Methods*; Academic Press: London, UK (1985)). Nitroaryle können auch direkt reduziert werden unter Verwendung einer starken Hydridquelle wie LiAlH<sub>4</sub> (Seyden-Penne. *Reductions by the Aluminio- and Borohydrides in*

Organic Synthesis; VCH Publishers: New York (1991)) oder unter Verwendung eines nullvalenten Metalles wie Fe, Sn oder Ca, häufig im sauren Medium. Viele Verfahren existieren für die Synthese von Nitroarylen (March. Advanced Organic Chemistry, 3<sup>rd</sup> Ed.; John Wiley: New York (1985). Larock. Comprehensive Organic Transformations; VCH Publishers: New York (1989)).

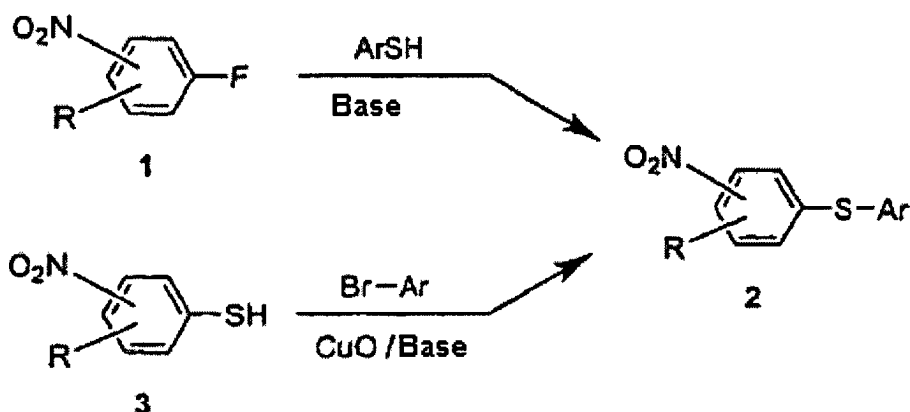


Schema I Reduktion von Nitroarylen zu Arylaminen

[0026] Nitroaryle werden gewöhnlich gebildet durch elektrophile aromatische Nitrierung unter Verwendung von  $\text{HNO}_3$  oder einer alternativen  $\text{NO}_2^+$ -Quelle. Nitroaryle können weiterhin vor Reduktion entwickelt werden. Daher können Nitroaryle, die mit

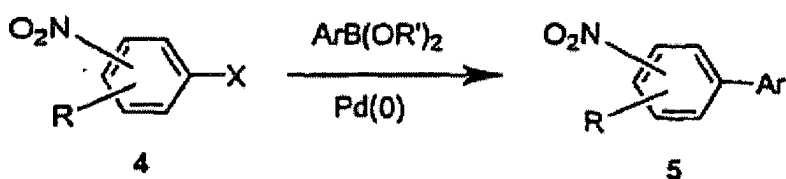


potentiellen Abgängergruppen (zum Beispiel F, Cl, Br, usw.) substituiert sind, Substitutionsreaktionen bei der Behandlung mit Nucleophilen unterliegen, wie Thiolat (beispielhaft dargestellt in Schema II) oder Phenoxid. Nitroaryle können Kopplungsreaktionen vom Ullman-Typ unterliegen (Schema II).



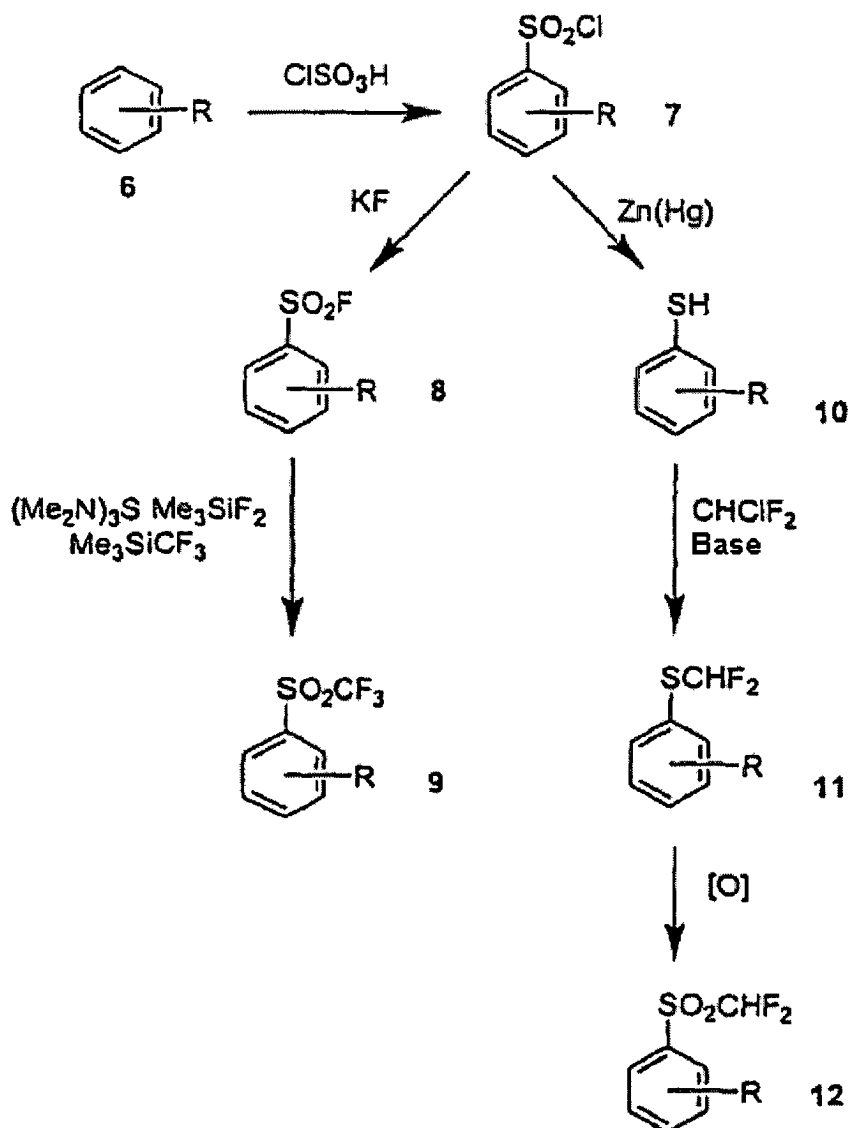
Schema II Ausgewählte nukleophile aromatische Substitution unter Verwendung von Nitroarylen

[0027] Nitroaryle können Kreuzkopplungsreaktionen unterliegen, die durch Übergangsmetalle vermittelt werden. Nitroarylelektrophile wie Nitroarylbromide, -iodide oder -triflate unterliegen zum Beispiel palladiumvermittelten Kreuzkopplungsreaktionen mit Arylnucleophilen wie Arylborsäuren (Suzuki-Reaktionen, die unten beispielhaft dargestellt sind), Aryl-Zinnverbindungen (Stille-Reaktionen) oder Aryl-Zinkverbindungen (Negishi-Reaktion), um das Biaryl (5) zu ergeben.



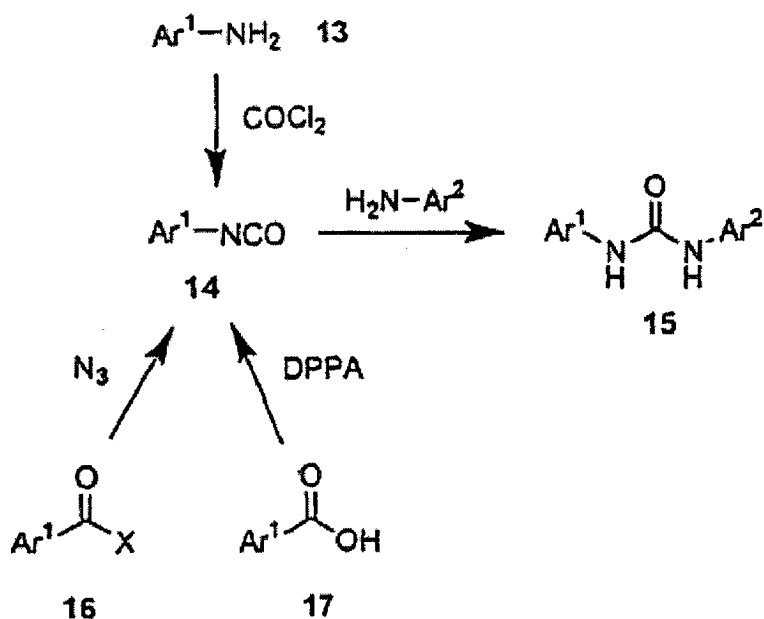
[0028] Sowohl Nitroaryle als auch Aniline können umgewandelt werden in das entsprechende Arensulfonylchlorid (7) bei Behandlung mit Chlorsulfonsäure. Die Reaktion des Sulfonylchlorids mit einer Fluoridquelle wie KF ergibt dann Sulfonylfluorid (8). Die Reaktion von Sulfonylfluorid 8 mit Trimethylsilyltrifluormethan in Gegenwart einer Fluoridquelle wie Tris-Dimethylaminosulfonium-Difluortrimethylsiliconat (TASF) führt zum entspre-

chenden Trifluormethylsulfon (9). Alternativ kann Sulfonylchlorid 7 reduziert werden zu Arenthiol (10) zum Beispiel mit Zinkamalgam. Die Reaktion von Thiol 10 mit  $\text{CHClF}_2$  in Gegenwart einer Base ergibt Difluormethylmercaptan (11), welches zu dem Sulfon (12) mit irgendeinem aus einer Vielzahl von Oxidationsmitteln oxidiert wird, einschließlich  $\text{CrO}_3$ -Essigsäureanhydrid (Sedova et al. Zh. Org. Khim. 1970, 6, (568)).



Schema III. Ausgewählte Verfahren von Synthesen fluorierten Arylsulfons

**[0029]** Wie gezeigt kann in Schema IV nicht-symmetrische Harnstoffbildung die Reaktion eines Arylisocyanats (14) mit einem Arylamin (13) involvieren. Das Heteroarylisocyanat kann synthetisiert werden aus einem Heteroarylamin durch Behandlung mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent wie Trichlormethylchlorformiat (Diphosgen), Bis-Trichlormethylcarbonat (Triphosgen) oder  $\text{N,N}'$ -Carbonyldiimidazol (CDI). Das Isocyanat kann auch abgeleitet werden aus einem heterozyklischen Carboxylsäurederivat wie einem Ester, einem Säurehalid oder einem Anhydrid durch Umlagerung vom Curtius-Typ. Die Reaktion von Säurederivat 16 mit einer Azidquelle, gefolgt von einer Umlagerung ergibt das Isocyanat. Die entsprechende Carboxylsäure (17) kann auch Umlagerungen vom Curtius-Typ unterzogen werden unter Verwendung von Diphenylphosphorylazid (DPPA) oder eines ähnlichen Reagenzes.



Schema IV. Ausgewählte Verfahren zur Bildung von nicht-symmetrischem Harnstoff

**[0030]** Harnstoffe können schließlich weiter manipuliert werden unter Verwendung von Verfahren, die Fachleuten vertraut sind.

**[0031]** Die Erfindung umfaßt auch pharmazeutische Zusammensetzungen, welche wenigstens eine Verbindung von Formel I, II oder III und einen physiologisch verträglichen Träger umfassen.

**[0032]** Die Verbindungen können oral, dermal, parenteral, durch Injektion, durch Inhalation oder Spray oder sublingual, rektal oder vaginal in Dosierungseinheitsformulierungen verabreicht werden. Der Ausdruck "Verabreichung durch Injektion" umfaßt intravenöse, intraartikuläre, intramuskuläre, subkutane und parenterale Injektionen sowie die Verwendung von Injektionstechniken. Dermale Verabreichung kann topische Verabreichung oder transdermale Verabreichung umfassen. Eine oder mehrere Verbindungen können in Verbindung mit einem oder mehreren nicht-toxischen, pharmazeutisch verträglichen Trägern und, wenn gewünscht, anderen Wirkstoffen vorliegen.

**[0033]** Zusammensetzungen, die zur oralen Anwendung vorgesehen sind, können hergestellt werden gemäß jedem geeigneten Verfahren, das Fachleuten zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen bekannt ist. Solche Zusammensetzungen können eines oder mehrere Mittel enthalten, gewählt aus der Gruppe, die besteht aus Verdünnungsmitteln, Süßungsmitteln, Geschmacksanreicherungsmitteln, Färbemitteln und Konservierungsmitteln, um schmackhafte Präparationen zu ergeben. Tabletten enthalten den Wirkstoff in Beimischung mit nicht-toxischen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen, welche geeignet zur Herstellung von Tabletten sind. Diese Hilfsstoffe können zum Beispiel inerte Verdünnungsmittel sein, wie Kalziumkarbonat, Natriumkarbonat, Lactose, Kalziumphosphat, oder Natriumphosphat; Granulier- und Trennmittel, zum Beispiel Maisstärke oder Algininsäure; und Bindemittel, zum Beispiel Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talk. Die Tabletten können unbeschichtet sein oder sie können beschichtet sein durch bekannte Techniken, um Auflösung und Adsorption im Gastrointestinaltrakt zu verzögern und dadurch eine anhaltende Wirkung über einen längeren Zeitraum zu ergeben. Ein Zeitverzögerermaterial wie Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat kann zum Beispiel eingesetzt werden. Diese Verbindungen können auch in fester, schnell freigesetzter Form hergestellt werden.

**[0034]** Formulierungen zur oralen Anwendung können auch als Hartgelatine kapseln vorliegen, wobei der Wirkstoff vermischt ist mit einem inerten festen Verdünnungsmittel, zum Beispiel Kalziumkarbonat, Kalziumphosphat oder Kaolin oder Weichgelatine kapseln, wobei der Wirkstoff vermischt ist mit Wasser oder einem Ölmedium, zum Beispiel Erdnußöl, Flüssigparaffin oder Olivenöl.

**[0035]** Wäßrige Suspensionen, die die aktiven Materialien im Gemisch mit Hilfsstoffen enthalten, welche geeignet sind zur Herstellung von wäßrigen Suspensionen, können auch verwendet werden. Solche Hilfsstoffe sind Suspendiermittel, zum Beispiel Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Tragacanthgummi und Akaziengummi; Dispergier- oder Be-

feuchtungsmittel können ein natürlich auftretendes Phosphatid sein, zum Beispiel Lecithin oder Kondensationsprodukte eines Alkylenoxids mit Fettsäuren, zum Beispiel Polyoxyethylenstearat, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit langkettigen aliphatischen Alkoholen, zum Beispiel Heptadecaethylenoxycetanol oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit Teilestern, die abgeleitet sind von Fettsäuren und Hexitol wie Polyoxyethylensorbitanmonooleat oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit Teilestern, die abgeleitet sind von Fettsäuren und Hexitolanhydriden, zum Beispiel Polyethylensorbitanmonooleat. Die wäßrigen Suspensionen können auch einen oder mehrere Konservierungsstoffe enthalten, zum Beispiel Ethyl-, oder n-Propyl-, p-Hydroxybenzoat, eines oder mehrere Färbemittel, eines oder mehrere Geschmacksanreicherungsmittel und eines oder mehrere Süßungsmittel wie Sucrose oder Saccharin.

**[0036]** Dispersible Pulver und Granulate, die zur Herstellung einer wäßrigen Suspension durch Zugabe von Wasser geeignet sind, ergeben den Wirkstoff in Beimischung mit einem Dispergier- oder Befeuchtungsmittel, Suspendiermittel und einem oder mehreren Konservierungsstoffen. Geeignete Dispergier- oder Befeuchtungsmittel und Suspendiermittel sind beispielhaft dargestellt durch jene oben bereits erwähnten. Zusätzliche Hilfsstoffe, zum Beispiel Süßungs-, Geschmacksanreicherungs- und Färbemittel, können auch vorliegen.

**[0037]** Die Verbindungen können auch in Form von nicht-wäßrigen flüssigen Formulierungen vorliegen, zum Beispiel öligen Suspensionen, welche formuliert werden können durch Suspendieren der Wirkstoffe in einem Pflanzenöl, zum Beispiel Erdnußöl, Olivenöl, Sesamöl oder Erdnußöl oder einem Mineralöl, wie flüssigem Paraffin. Die öligen Suspensionen können ein Verdickungsmittel enthalten, zum Beispiel Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol. Süßungsmittel wie jene oben aufgezählten und Geschmacksanreicherungsmittel können zugegeben werden, um schmackhafte orale Präparationen zu ergeben. Diese Zusammensetzungen können konserviert werden durch Zugabe eines Antioxidationsmittels wie Ascorbinsäure.

**[0038]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung können auch in Form von Öl-in-Wasser-Emulsionen vorliegen. Die ölige Phase kann ein Pflanzenöl sein, zum Beispiel Olivenöl oder Erdnußöl oder ein Mineralöl, zum Beispiel flüssiges Paraffin oder Gemische von diesen. Geeignete Emulgiermittel können natürlich vorkommende Gummis sein, zum Beispiel Akaziengummi oder Tragacanthgummi, natürlich vorkommende Phosphatide, zum Beispiel Sojabohne, Lecithin und Ester oder Teilester, die aus Fettsäuren und Hexitolanhydriden abgeleitet sind, zum Beispiel Sorbitanmonooleat und Kondensationsprodukte dieser Teilester mit Ethylenoxid, zum Beispiel Polyoxyethylensorbitanmonooleat. Die Emulsionen können auch Süßungs- und Geschmacksanreicherungsmittel enthalten.

**[0039]** Sirupe und Elixiere können formuliert werden mit Süßungsmitteln, zum Beispiel Glycerin, Propylenglycol, Sorbitan oder Sucrose. Solche Formulierungen können auch ein Linderungsmittel, ein Konservierungsmittel und Geschmacksanreicherungsmittel oder Färbemittel enthalten.

**[0040]** Die Verbindungen können auch verabreicht werden in Form von Zäpfchen zur rektalen oder vaginalen Verabreichung des Medikaments. Diese Zusammensetzungen können hergestellt werden durch Mischen des Medikaments mit einem geeigneten nicht reizenden Hilfsstoff, welcher fest bei gewöhnlichen Temperaturen ist, aber flüssig bei rektaler oder vaginaler Temperatur und daher im Rektum oder Vagina schmelzen wird, um das Medikament freizusetzen. Solche Materialien umfassen Kakaobutter und Polyethylenglycole.

**[0041]** Verbindungen der Erfindung können auch transdermal verabreicht werden unter Verwendung von Verfahren, die Fachleuten wohlbekannt sind (siehe zum Beispiel: Chien; "Transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp et al. WO94/04157 3.März 94). Eine Lösung oder Suspension einer Verbindung von Formel I in einem geeigneten flüchtigen Lösungsmittel, das optional Penetrationsverstärker enthält, kann zum Beispiel kombiniert werden mit zusätzlichen Zusätzen, die Fachleuten bekannt sind, wie Matrixmaterialien oder Bakteriziden. Nach Sterilisierung kann das resultierende Gemisch gemäß bekannten Verfahren in Dosierungsformen formuliert werden. Bei Behandlung mit Emulgiermitteln und Wasser kann zusätzlich eine Lösung oder Suspension einer Verbindung mit Formel II in eine Lotion oder Salbe formuliert werden.

**[0042]** Geeignete Lösungsmittel zum Aufbereiten transdermaler Abgabesysteme sind Fachleuten bekannt und umfassen niedere Alkohole wie Ethanol oder Isopropylalkohol, niedere Ketone wie Aceton, niedere Carboxylsäureester wie Ethylacetat, polare Ester wie Tetrahydrofuran, niedere Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Cyclohexan oder Benzol oder halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chloroform, Trichlortrifluoethan, oder Trichlorfluorethan. Geeignete Lösungsmittel können auch Gemische von einem oder mehreren Materialien umfassen, gewählt unter niederen Alkoholen, niederen Ketonen, niederen Carboxylsäureestern, polaren Estern, niederen Kohlenwasserstoffen, halogenierten Kohlenwasserstoffen.

**[0043]** Geeignete Penetrationsverstärkermaterialien für transdermale Abgabesysteme sind Fachleuten bekannt und umfassen zum Beispiel Monohydroxy- oder Polyhydroxyalkohole wie Ethanol, Propylenglycol oder Benzylalkohol, gesättigte oder ungesättigte C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> Fettalkohole, wie Laurylalkohol oder Cetylalkohol, gesättigte oder ungesättigte C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> Fettsäuren wie Stearinsäure, gesättigte oder ungesättigte Fettester mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sec.-Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl- oder Monoglycerinester von Essigsäure, Capronsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Stearinsäure, oder Palmitinsäure oder Diester von gesättigten oder ungesättigten Dicarboxylsäuren mit insgesamt bis zu 24 Kohlenstoffatomen wie Diisopropyladipat, Diisobutyladipat, Diisopropylsebacat, Diisopropylmaleat oder Diisopropylfumarat. Zusätzliche Penetrationsverstärkermaterialien umfassen Phosphatidylderivate wie Lecithin oder Cephalin, Terpene, Amide, Ketone, Harnstoffe und deren Derivate, und Ether wie Dimethylisosorbid und Diethylenglycolmonoethylether. Geeignete Penetrationsverstärkerformulierungen können auch Gemische von einem oder mehreren Materialien enthalten, gewählt unter Monohydroxy- oder Polyhydroxyalkoholen, gesättigten oder ungesättigten C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> Fettalkoholen, gesättigten oder ungesättigten C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> Fettsäuren, gesättigten oder ungesättigten Fettestern mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen, Diestern von gesättigten oder ungesättigten Dicarboxylsäuren mit insgesamt bis zu 24 Kohlenstoffatomen, Phosphatidylderivaten, Terpenen, Amidinen, Ketonen, Harnstoffen und deren Derivaten und Ethern.

**[0044]** Geeignete Bindematerialien für transdermale Abgabesysteme sind Fachleuten bekannt und umfassen Polyacrylate, Silikone, Polyurethane, Blockpolymere, Styrol-Butadien-Copolymere und natürliche und synthetische Gummis. Cellulose-Ether, derivatisierte Polyethylene und Silicate können auch als Matrixbestandteile verwendet werden. Zusätzliche Zusätze wie Viskoseharze oder Öle können zugegeben werden, um die Viskosität der Matrix zu verstärken.

**[0045]** Für alle hier offenbarten Verordnungen für Verbindungen von Formel II wird die tägliche orale Dosisverordnung vorzugsweise 0,01 bis 200 mg/kg Gesamtkörpergewicht sein. Die tägliche Dosis zur Verabreichung durch Injektion, einschließlich intravenöser, intramuskularer, subkutaner und parenteraler Injektionen und Verwendung von Infusionstechniken wird vorzugsweise von 0,01 bis 200 mg/kg Gesamtkörpergewicht sein. Die tägliche rektale Dosisverordnung wird vorzugsweise von 0,01 bis 200 mg/kg Gesamtkörpergewicht sein. Die tägliche vaginale Dosisverordnung wird vorzugsweise von 0,01 bis 200 mg/kg Gesamtkörpergewicht sein. Die täglichen Dosierungen zur oralen Verabreichung, Verabreichung durch Injektion, rektalen Verabreichung und vaginalen Verabreichung können erzielt werden durch mehrfache Verabreichungen pro Tag oder durch eine Verabreichung, die so häufig ist wie einmal alle 14 Tage. Die Langzeitdosierung kann von 100-800 mg/kg Gesamtkörpergewicht reichen, bevorzugter von 200-600 mg/kg Gesamtkörpergewicht reichen. Die tägliche topische Dosisverordnung wird vorzugsweise von 0,1 bis 200 mg sein, die zwischen 1 und 4 mal täglich verabreicht werden. Die transdermale Konzentration wird vorzugsweise jene sein, die erforderlich ist, um eine tägliche Dosis von 0,01 bis 200 mg/kg Gesamtkörpergewicht zu erhalten. Die tägliche Inhalationsdosisverordnung wird vorzugsweise von 0,01 bis 10 mg/kg Gesamtkörpergewicht sein.

**[0046]** Es wird von Fachleuten erkannt werden, daß das spezielle Verabreichungsverfahren von einer Vielzahl von Faktoren abhängen wird, welche alle routinemäßig bei der Verabreichung von Therapeutika berücksichtigt werden. Es wird auch hingegen verstanden werden, daß der spezifische Dosisgehalt für jeden vorgegebenen Patienten von einer Vielzahl von Faktoren abhängen wird, einschließlich aber nicht begrenzt auf die Aktivität der spezifischen eingesetzten Verbindung, das Alter des Patienten, das Körpergewicht des Patienten, der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten, dem Geschlecht des Patienten, der Diät des Patienten, der Verabreichungszeit, Verabreichungsweg, Ausscheidungsgeschwindigkeit, Medikamentkombinationen und der Ernstheit des der Therapie unterliegenden Zustandes. Es wird ferner von Fachleuten erkannt werden, daß der optimale Behandlungsverlauf, das heißt die Art der Behandlung und die tägliche oder wöchentliche Anzahl von Dosierungen einer Verbindung von Formel II oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, das für eine definierte Anzahl von Tagen gegeben wird, von Fachleuten unter Verwendung konventioneller Behandlungstests abgesichert werden kann.

**[0047]** Die vollständige Offenbarung aller Anwendungen, Patente und Veröffentlichungen, die oben und hierunter genannt sind, werden hier durch Bezugnahme eingefügt.

**[0048]** Die Verbindungen mit Formel II sind herstellbar aus bekannten Verbindungen (oder aus Ausgangsmaterialien, welche im Gegenzug herstellbar sind aus bekannten Verbindungen), zum Beispiel durch allgemeine präparative Verfahren, die unten gezeigt sind. Die Aktivität einer vorgegebenen Verbindung, raf-Kinase zu inhibieren, kann routinemäßig getestet werden, das heißt gemäß unten offenbarten Verfahren. Die folgenden Beispiele sind nur für veranschaulichende Zwecke und sind weder vorgesehen noch sollten sie verstanden werden als die Erfindung in irgendeiner Weise begrenzend.

## BEISPIELE

**[0049]** Alle Reaktionen wurden in flammengetrocknetem oder ofengetrocknetem Glasgut unter einem positiven Druck von trockenem Argon oder trockenem Stickstoff durchgeführt und wurden magnetisch gerührt sofern nicht anders angezeigt. Empfindliche Flüssigkeiten und Lösungen wurden über eine Spritze oder Kanüle überführt und in Reaktionsgefäße über Gummiseptums eingeführt. Sofern nicht anders angegeben, betrifft der Ausdruck "Konzentrieren unter vermindertem Druck" die Verwendung eines Büchi-Rotationsverdampfers bei annähernd 15 mm Hg. Wenn nicht anders angegeben, betrifft der Ausdruck "unter Hochvakuum" ein Vakuum von 0,4 bis 1,0 mm Hg.

**[0050]** Alle Temperaturen werden unkorrigiert in Grad Celsius (°C) angegeben. Wenn nicht anders angegeben, sind alle Teile und Prozentangaben pro Gewicht.

**[0051]** Reagenzien und Lösungsmittel von kommerziellem Reinheitsgrad wurden verwendet ohne weitere Reinigung. N-Cyclohexyl-N'-Methylpolystyrolcarbodiimid wurde bezogen von Calbiochem-Novabiochem Corp. 5-(Trifluormethyl)-2-Aminopyridin, 3-Aminoquinolin, 3-Aminoisoquinolin, 1-(4-Methylpiperazinyl)-3-Aminoisoquinolin, Ethyl 4-Isocyanatobenzoat, N-Acetyl-4-Chlor-2-Methoxy-5-(Trifluormethyl)-Anilin, 4-(4-Nitrobenzyl)-Pyridin, 4-Phenoxyanilin, 4-(4-Methylphenoxy)-Anilin, 4-(4-Chlorphenoxy)-Anilin und 4-Chlor-3-(Trifluormethyl)-Phenylisocyanat wurden gekauft und verwendet ohne weitere Reinigung. Synthese von 2-Amino-4-tert.-Butylpyridin (C.K. Esser et al. WO 96/18616; C.J. Donahue et al. Inorg. Chem., 30, 1991, 1588), 3-Amino-2-Methoxyquinolin (E. Cho et al. WO 98/00402; A. Cordi et al. EP 542,609; IBID Bioorg. Med. Chem.. 3, 1995, 129), 4-(3-Carbamoylphenoxy)-1-Nitrobenzol (K. Ikawa Yakugaku Zasshi 79, 1959, 760; Chem. Abstr. 53, 1959, 12761b), 4-[(4-Methoxyphenyl)-Methylamino]-Anilin (P. Brenneisen et al. US 3,755,406; IBID US 3,839,582; IBID DE 1,935,388), 4-(4-Pyridylcarbonyl)-Anilin (M.L. Carmello et al. Pestic Sci. 45, 1995, 227), 3-tert.-Butylphenylisocyanat (O. Rohr et al. DE 2,436,108) und 2-Methoxy-5-(Trifluormethyl)-Phenylisocyanat (K. Inukai et al. JP 42,025,067; IBID Kogyo Kagaku Zasshi 70, 1967, 491) sind zuvor beschrieben worden.

**[0052]** Dünnschichtchromatographie (TLC) wurde ausgeführt unter Verwendung von Whatman®-vorbeschichtetem, glasgebackenem Silicagel 60A F-254 250 µm-Platten. Die Visualisierung von Platten wurde durchgeführt durch eine oder mehrere der folgenden Techniken: (a) Ultraviolettbeleuchtung, (b) Exponieren gegenüber Joddampf, (c) Tränken der Platte in einer 10%-Lösung von Phosphomolybdänsäure in Ethanol gefolgt von Erhitzen, (d) Tränken der Platte in einer Cersulfatlösung, gefolgt von Erhitzen und/oder (e) Tränken der Platte in einer sauren Ethanollösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin gefolgt von Erhitzen. Säulenchromatographie (Flash-Chromatographie) wurde durchgeführt unter Verwendung eines EM Science® Silicagels mit 230-400 Maschen.

**[0053]** Die Schmelzpunkte (mp) wurden bestimmt unter Verwendung eines Thomas-Hoover-Schmelzpunktapparates oder eines automatisierten Mettler FP66-Schmelzpunktapparates und sind unkorrigiert.

**[0054]** Fourier-Transformationsinfrarotspektren wurden erhalten unter Verwendung eines Mattson 4020 Galaxy Series Spektrometers.

**[0055]** (<sup>1</sup>H)-Protonenkernelnagnetresonanzspektren (NMR) wurden gemessen mit einem General Electric GN-Omega 300 (300 MHz)-Spektrometers mit entweder Me<sub>4</sub>Si (δ 0,00) oder restlichem protoniertem Lösungsmittel (CHCl<sub>3</sub> δ 7,26; MeOH δ 3,30; DMSO δ 2,49) als Standard. (<sup>13</sup>C)-Kohlenstoff-NMR-Spektren wurden gemessen mit einem General Electric GN-Omega 300-Spektrometer (75 MHz) mit Lösungsmittel (CDCl<sub>3</sub> δ 77,0; MeOD-d<sub>3</sub>; δ 49,0; DMSO-d<sub>6</sub> δ 39,5) als Standard. Niedrigauflösende Massenspektren (MS) und hochauflösende Massenspektren (HRMS) wurden entweder erhalten als Elektronenstoßmassenspektren (EI) oder als Massenspektren mit schnellem Atombombardement (FAB). Elektronenstoßmassenspektren (EI-MS) wurden erhalten mit einem Hewlett Packard 5989A-Massenspektrometer ausgerüstet mit einer Vacumetrics chemischen Desorptionionisierungstester zur Probeneinführung. Die Ionenquelle wurde bei 250°C gehalten.

**[0056]** Elektronenstoßionisierung wurde ausgeführt mit einer Elektronenenergie von 70 eV und einem Fallstrom von 300 µA. Flüssigcäsium-Sekundärionenmassenspektren (FAB-MS), eine aktualisierte Version von schnellem Atombombardement wurden erhalten unter Verwendung eines Kratos Concept 1-H-Spektrometers. Chemische Ionisationsmassenspektren (CI-MS) wurden erhalten unter Verwendung eines Hewlett Packard MS-Engine (5989A) mit Methan oder Ammoniak als Reagenzgas (1 × 10<sup>-4</sup> Torr bis 2,5 × 10<sup>-4</sup> Torr). Der chemischen Desorptionionisierungstester mit direkter Einbringung (DCI) (Vacumetrics, Inc.) wurde hochgefahren von 0 bis 1,5 Ampere in 10 Sekunden und gehalten bei 10 Ampere, bis alle Spuren der Probe verschwanden (ca. 1-2 min.). Die Spektren wurden gescannt von 50 bis 800 amu bei 2 Sekunden pro Scan. HPLC-Elektro-

nenspraymassenspektren (HPLC ES-MS) wurden erhalten unter Verwendung eines Hewlett Packard 1100 HPLC, ausgerüstet mit einer quaternären Pumpe, einem variablen Wellenlängendetektor, einer C-18-Säule und eines Finnigan LCQ-Ionenfallenmassenspektrometers mit Elektronensprayionisierung. Spektren wurden gescannt von 120-800 amu unter Verwendung einer variablen Ionenzeit gemäß der Anzahl von Ionen in der Quelle.

**[0057]** Gaschromatographie-Ionenselektive-Massenspektroskopie (GC-MS) wurde erhalten mit einem Hewlett Packard 5890 Gaschromatographen, ausgerüstet mit einer HP-1-Methylsiliconsäule (0,33 mM-Beschichtung; 25 m × 0,2 mm) und einem Hewlett Packard 5971 Mass Selektive Detector (Ionisierungsenergie 70 eV). Elementaranalysen wurden durchgeführt von Robertson Microlit Labs, Madison NJ.

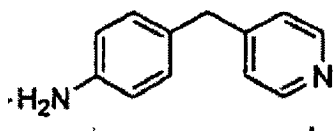
**[0058]** Alle Verbindungen zeigten NMR-Spektren, LRMS und entweder Elementaranalysen oder HRMS, die konsistent mit den bezeichneten Strukturen sind.

#### Liste von Abkürzungen und Acronymen:

AcOH	Essigsäure
anh	wasserfrei
atm	Atmosphäre(n)
BOC	tert.-Butoxycarbonyl
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
conc	konzentriert
dec	Zersetzung
DMAC	N,N-Dimethylacetamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-Tetrahydro-2(1H)-Pyrimidinon
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
EDCI	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-Ethylcarbodiimid
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol (100%)
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
Et <sub>3</sub> N	Triethylamin
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
m-CPBA	3-Chlorperoxybenzoesäure
MeOH	Methanol
pet. ether	Petrolether (Siedebereich 30-60°C)
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure
Tf	Trifluormethansulfonyl

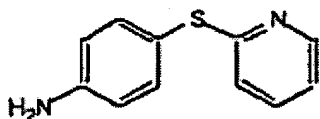
#### A. Allgemeine Verfahren zur Synthese von substituierten Anilinen

##### A1. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Hydrierung eines Nitroarens



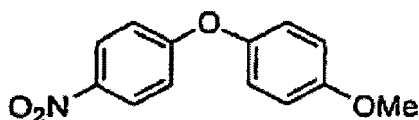
**[0059]** 4-(4-Pyridinylmethyl)-Anilin: Zu einer Lösung von 4-(4-Nitrobenzyl)-Pyridin (7.0 g, 32.68 mmol) in EtOH (200 mL) wurden 10% Pd/C (0.7 g) zugegeben und die resultierende Suspension wurde geschüttelt unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre (50 psi) unter Verwendung eines Parr-Schüttlers. Nach 1 h zeigten TLC und <sup>1</sup>H-NMR von einem Aliquot die vollständige Reaktion an. Das Gemisch wurde gefiltert durch ein kurzes Polster aus Celite®. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, um einen weißen Feststoff zu ergeben (5.4 g, 90%): <sup>1</sup>H-NMR (DM-SO-d<sub>6</sub>) δ 3.74 (s, 2H), 4.91 (br s, 2H), 6.48 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.09 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 5.88 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 5.88 Hz, 2H); EI-MS m/z 184 (M<sup>+</sup>). Dieses Material wurde verwendet bei Harnstoffbildungsreaktionen ohne weitere Reinigung.

A2. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Metallreduktion in Lösung von einem Nitroaren

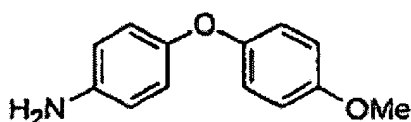


**[0060]** 4-(2-Pyridinylthio)-Anilin: Zu einer Lösung von 4-(2-Pyridinylthio)-1-Nitrobenzol (Menai ST 3355A; 0.220 g, 0.95 mmol) und H<sub>2</sub>O (0.5 mL) in AcOH (5 mL) wurde Eisenpulver (0.317 g, 5.68 mmol) zugegeben und die resultierende Suspension wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde verdünnt mit EtOAc (75 mL) und H<sub>2</sub>O (50 mL), das auf pH 10 durch K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in Portionen (Achtung: Schäumen) basisch gemacht wurde. Die organische Schicht wurde gewaschen mit einer gesättigten NaCl-Lösung, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum konzentriert. Der verbleibende Feststoff wurde gereinigt durch MPLC (30% EtOAc/70% Hexan) um das gewünschte Produkt zu ergeben als ein dickflüssiges Öl (0.135 g, 70%); TLC (30% EtOAc/70% Hexan) R<sub>f</sub> 0.20.

A3a. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroarenbildung durch nucleophile aromatische Substitution, gefolgt von einer Reduktion

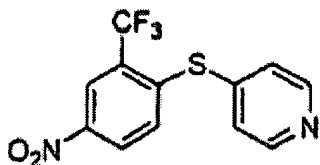


**[0061]** Schritt 1: 1-Methoxy-4-(4-Nitrophenoxy)-Benzol: Zu einer Suspension von NaH (95%, 1.50 g, 59 mmol) in DMF (100 mL) bei Raumtemperatur wurde tropfenweise eine Lösung von 4-Methoxyphenol (7.39 g, 59 mmol) in DMF (50 mL) zugegeben. Die Reaktion wurde 1 h gerührt, dann wurde eine Lösung von 1-Fluor-4-Nitrobenzol (7.0 g, 49 mmol) in DMF (50 mL) tropfenweise zugegeben, um eine dunkelgrüne Lösung zu ergeben. Die Reaktion wurde auf 95°C über Nacht erwärmt gehalten und dann auf Raumtemperatur gekühlt, abgeschreckt mit H<sub>2</sub>O und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde aufgeteilt unter EtOAc (200 mL) und H<sub>2</sub>O (200 mL). Die organische Schicht wurde sequentiell gewaschen mit H<sub>2</sub>O (2 × 200 mL), einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (200 mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung (200 mL), getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde titriert (Et<sub>2</sub>O/Hexan), um 1-Methoxy-4-(4-Nitrophenoxy)-Benzol (12.2 g, 100%) zu ergeben: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.83 (s, 3H), 6.93-7.04 (m, 6H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 2H); EI-MS m/z 245 (M<sup>+</sup>).



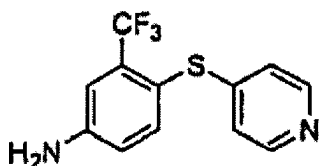
**[0062]** Schritt 2: 4-(4-Methoxyphenoxy) Anilin: Zu einer Lösung von 1-Methoxy-4-(4-Nitrophenoxy)-Benzol (12.0 g, 49 mmol) in EtOAc (250 mL) wurde 5% Pt/C (1.5 g) zugegeben, und die resultierende Suspension wurde geschüttelt unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre (50 psi) für 18 h. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert durch ein Polster aus Celite® mit Hilfe von EtOAc und im Vakuum konzentriert, um ein Öl zu ergeben, das sich langsam verfestigte (10.6 g, 100%) <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.54 (br s, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79-6.92 (m, 6H); EI-MS m/z 215 (M<sup>+</sup>).

A3b. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroaren-Bildung durch nucleophile aromatische Substitution, gefolgt von Reduktion



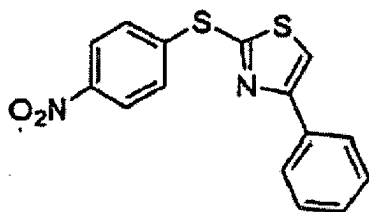
**[0063]** Schritt 1: 3-(Trifluormethyl)-4-(4-Pyridinylthio)-Nitrobenzol: Eine Lösung von 4-Mercaptopyridin (2.8 g, 24 mmol), 2-Fluor-5-Nitrobenzotrifluorid (5 g, 23.5 mmol), und Kaliumcarbonat (6.1 g, 44.3 mmol) in wasserfreiem DMF (80 mL) wurde über Nacht gerührt bei Raumtemperatur und unter Argon. TLC zeigt eine vollstän-

dige Reaktion. Das Gemisch wurde verdünnt mit Et<sub>2</sub>O (100 mL) und Wasser (100 mL) und die wäßrige Schicht wurde rückextrahiert mit Et<sub>2</sub>O (2 × 100 mL). Die organischen Schichten wurden gewaschen mit einer gesättigten NaCl-Lösung (100 mL), getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und konzentriert unter vermindertem Druck. Der feste Rückstand wurde tritriert mit Et<sub>2</sub>O, um das gewünschte Produkt als einen braunen Feststoff zu gewinnen (3.8 g, 54%): TLC (30% EtOAc/70% Hexan) R<sub>f</sub> 0.06; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.33 (dd, J = 1.2, 4.2 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 8.54-8.56 (m, 3H).

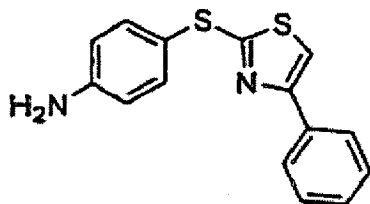


**[0064]** Schritt 2: 3-(Trifluormethyl)-4-(4-Pyridinylthio)-Anilin: Eine Suspension von 3-Trifluormethyl-4-(4-Pyridinylthio)-Nitrobenzol (3.8 g, 12.7 mmol), Eisenpulver (4.0 g, 71.6 mmol), Essigsäure (100 mL), und Wasser (1 mL) wurden gerührt bei Raumtemperatur für 4 h. Das Gemisch wurde verdünnt mit Et<sub>2</sub>O (100 mL) und Wasser (100 mL). Die wäßrige Phase wurde eingestellt auf pH 4 mit einer 4 N NaOH Lösung. Die kombinierten organischen Schichten wurden gewaschen mit einer gesättigten NaCl Lösung (100 mL), getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und konzentriert unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde gefiltert durch ein Polster aus Silica (Gradient von 50% EtOAc/50% Hexan bis 60% EtOAc/40% Hexan), um das gewünschte Produkt zu gewinnen (3.3 g): TLC (50% EtOAc/50% Hexan) R<sub>f</sub> 0.10; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.21 (s, 2H), 6.84-6.87 (m, 3H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 6.3 Hz, 2H).

A3c. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroaren-Bildung durch nucleophile aromatische Substitution, gefolgt von Reduktion

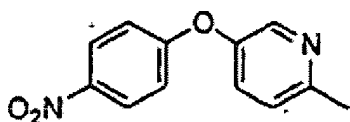


**[0065]** Schritt 1: 4-(2-(4-Phenyl)-Thiazolyl)-Thio-1-Nitrobenzol: Eine Lösung von 2-Mercapto-4-Phenylthiazol (4.0 g, 20.7 mmol) in DMF (40 mL) wurde behandelt mit 1-Fluor-4-Nitrobenzol (2.3 mL, 21.7 mmol), gefolgt von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.18 g, 23 mmol), und das Gemisch wurde auf annähernd 65°C über Nacht erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann verdünnt mit EtOAc (100 mL), sequentiell gewaschen mit Wasser (100 mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung (100 mL), getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und konzentriert unter vermindertem Druck. Der feste Rückstand wurde tritriert mit einer Et<sub>2</sub>O/Hexan-Lösung, um das gewünschte Produkt zu gewinnen (6.1 g): TLC (25% EtOAc/75% Hexan) R<sub>f</sub> 0.49; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.47 (m, 3H), 7.58-7.63 (m, 3H), 7.90 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

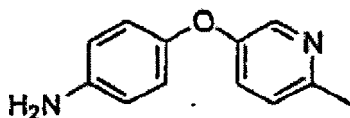


**[0066]** Schritt 2: 4-(2-(4-Phenyl)-Thiazolyl)-Thioanilin: 4-(2-(4-Phenyl)-Thiazolyl)-Thio-1-Nitrobenzol wurde reduziert in einer Weise analog zu jener, die verwendet wurde bei der Herstellung von 3-Trifluormethyl-4-(4-Pyridinylthio)-Anilin: TLC (25% EtOAc/75% Hexan) R<sub>f</sub> 0.18; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.89 (br s, 2H), 6.72-6.77 (m, 2H), 7.26-7.53 (m, 6H), 7.85-7.89 (m, 2H).

A3d. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroaren-Bildung durch nucleophile aromatische Substitution, gefolgt von Reduktion

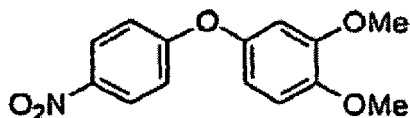


**[0067]** Schritt 1: 4-(6-Methyl-3-Pyridinyloxy)-1-Nitrobenzol: Zu einer Lösung von 5-Hydroxy-2-Methylpyridin (5.0 g, 45.8 mmol) und 1-Fluor-4-Nitrobenzol (6.5 g, 45.8 mmol) in wasserfreiem DMF (50 mL) wurde  $K_2CO_3$  (13.0 g, 91.6 mmol) in einer Portion zugegeben. Das Gemisch wurde erhitzt auf die Rückflußtemperatur unter Rühren für 18 h und and dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das resultierende Gemisch wurde in Wasser (200 mL) gegossen und extrahiert mit EtOAc ( $3 \times 150$  mL). Die kombinierten organischen Phasen wurden sequentiell gewaschen mit Wasser ( $3 \times 100$  mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung ( $2 \times 100$  mL), getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und im Vakuum konzentriert, um das gewünschte Produkt zu gewinnen (8.7 g, 83%). Dieses Material wurde zum nächsten Schritt ohne weitere Reinigung überführt.

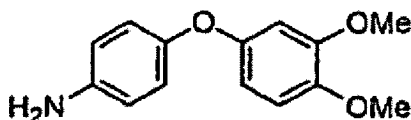


**[0068]** Schritt 2: 4-(6-Methyl-3-Pyridinyloxy)-Anilin: Eine Lösung von 4-(6-Methyl-3-Pyridinyloxy)-1-Nitrobenzol (4.0 g, 17.3 mmol) in EtOAc (150 mL) wurde zugegeben zu 10% Pd/C (0.500 g, 0.47 mmol) und das resultierende Gemisch wurde plaziert unter einer  $H_2$ -Atmosphäre (Ballon) und wurde für 18 h bei Raumtemperatur unter Rühren belassen. Das Gemisch wurde dann gefiltert durch ein Polster aus Celite® und im Vakuum konzentriert, um das gewünschte Produkt als einen braunen Feststoff zu gewinnen (3.2 g, 92%): EI-MS m/z 200 (M+).

A3e. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroaren-Bildung durch nucleophile aromatische Substitution, gefolgt von Reduktion

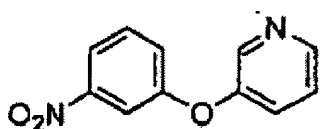


**[0069]** Schritt 1: 4-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-1-Nitrobenzol: Zu einer Lösung von 3,4-Dimethoxyphenol (1.0 g, 6.4 mmol) und 1-Fluor-4-Nitrobenzol (700  $\mu$ l, 6.4 mmol) in wasserfreiem DMF (20 mL) wurde  $K_2CO_3$  (1.8 g, 12.9 mmol) in einer Portion zugegeben. Das Gemisch wurde erhitzt auf die Rückflußtemperatur unter Rühren für 18 h und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das Gemisch wurde dann in Wasser (100 mL) gegossen und extrahiert mit EtOAc ( $3 \times 100$  mL). Die vereinten organischen Phasen wurden sequentiell gewaschen mit Wasser ( $3 \times 50$  mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung ( $2 \times 50$  mL), getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und im Vakuum konzentriert, um das gewünschte Produkt zu gewinnen (0.8 g, 54%). Das Rohprodukt wurde zum nächsten Schritt ohne weitere Reinigung überführt.

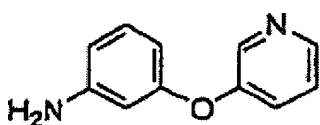


**[0070]** Schritt 2: 4-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-Anilin: Eine Lösung von 4-(3,4-Dimethoxy-Phenoxy)-1-Nitrobenzol (0.8 g, 3.2 mmol) in EtOAc (50 mL) wurde zugegeben zu 10% Pd/C (0.100 g) und das resultierende Gemisch wurde angeordnet unter einer  $H_2$ -Atmosphäre (Ballon) und wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann gefiltert durch ein Polster aus Celite® und im Vakuum konzentriert, um das gewünschte Produkt als einen weißen Feststoff zu gewinnen (0.6 g, 75%): EI-MS m/z 245 (M+).

A3f. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroaren-Bildung durch nucleophile aromatische Substitution, gefolgt von Reduktion

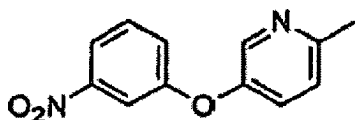


**[0071]** Schritt 1: 3-(3-Pyridinyloxy)-1-Nitrobenzol: Zu einer Lösung von 3-Hydroxypyridin (2.8 g, 29.0 mmol), 1-Brom-3-Nitrobenzol (5.9 g, 29.0 mmol) und Kupfer(I)bromid (5.0 g, 34.8 mmol) in wasserfreiem DMF (50 mL) wurde  $K_2CO_3$  (8.0 g, 58.1 mmol) in einer Portion zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde erhitzt auf Rückflußtemperatur unter Rühren für 18 h und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das Gemisch wurde dann in Wasser (200 mL) gegossen und extrahiert mit EtOAc ( $3 \times 150$  mL). Die vereinten organischen Phasen wurden sequentiell gewaschen mit Wasser ( $3 \times 100$  mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung ( $2 \times 100$  mL), getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und im Vakuum konzentriert. Das resultierende Öl wurde gereinigt durch Flash-Chromatographie (30% EtOAc/70% Hexan), um das gewünschte Produkt zu gewinnen (2.0 g, 32%). Dieses Material wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

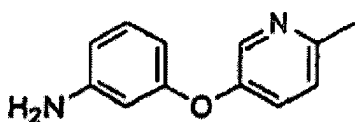


**[0072]** Schritt 2: 3-(3-Pyridinyloxy)-Anilin: Eine Lösung von 3-(3-Pyridinyloxy)-1-Nitrobenzol (2.0 g, 9.2 mmol) in EtOAc (100 mL) wurde mit 10% Pd/C (0.200 g) versetzt und das resultierende Gemisch wurde unter einer  $H_2$ -Atmosphäre (Ballon) angeordnet und wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann gefiltert durch ein Polster aus Celite® und im Vakuum konzentriert, um das gewünschte Produkt als ein rotes Öl zu gewinnen (1.6 g, 94%): EI-MS m/z 186 (M+).

A3g. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroaren-Bildung durch nucleophile aromatische Substitution, gefolgt von Reduktion

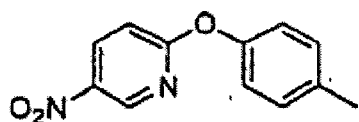


**[0073]** Schritt 1: 3-(5-Methyl-3-Pyridinyloxy)-1-Nitrobenzol: Zu einer Lösung von 3-Hydroxy-5-Methylpyridin (5.0 g, 45.8 mmol), 1-Brom-3-Nitrobenzol (12.0 g, 59.6 mmol) und Kupfer(I)iodid (10.0 g, 73.3 mmol) in wasserfreiem DMF (50 mL) wurde  $K_2CO_3$  (13.0 g, 91.6 mmol) in einer Portion zugegeben. Das Gemisch wurde erhitzt auf die Rückflußtemperatur unter Rühren für 18 h und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das Gemisch wurde dann in Wasser (200 mL) gegossen und extrahiert mit EtOAc ( $3 \times 150$  mL). Die vereinten organischen Phasen wurden sequentiell gewaschen mit Wasser ( $3 \times 100$  mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung ( $2 \times 100$  mL), getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und im Vakuum konzentriert. Das resultierende Öl wurde gereinigt durch Flash-Chromatographie (30% EtOAc/70% Hexan), um das gewünschte Produkt zu gewinnen (1.2 g, 13%).

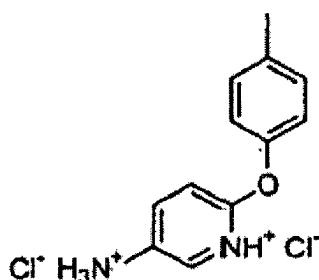


**[0074]** Schritt 2: 3-(5-Methyl-3-Pyridinyloxy)-1-Nitrobenzol: Eine Lösung von 3-(5-Methyl-3-Pyridinyloxy)-1-Nitrobenzol (1.2 g, 5.2 mmol) in EtOAc (50 mL) wurde zugegeben zu 10% Pd/C (0.100 g) und das resultierende Gemisch wurde unter einer  $H_2$ -Atmosphäre (Ballon) angeordnet und wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann gefiltert durch ein Polster aus Celite® und im Vakuum konzentriert, um das gewünschte Produkt als ein rotes Öl zu gewinnen (0.9 g, 86%): CI-MS m/z 201 ((M + H)+).

A3h. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroaren-Bildung durch nucleophile aromatische Substitution, gefolgt von Reduktion

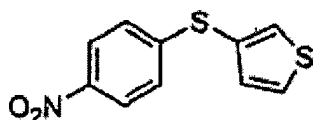


**[0075]** Schritt 1: 5-Nitro-2-(4-Methylphenoxy)-Pyridin: Zu einer Lösung von 2-Chlor-5-Nitropyridin (6.34 g, 40 mmol) in DMF (200 mL) wurden 4-Methylphenol (5.4 g, 50 mmol, 1.25 Äquivalente) und  $K_2CO_3$  (8.28 g, 60 mmol, 1.5 Äquivalente) zugesetzt. Das Gemisch wurde gerührt über Nacht bei Raumtemperatur. Das resultierende Gemisch wurde mit Wasser (600 mL) behandelt, um einen Niederschlag zu erzeugen. Dieses Gemisch wurde gerührt für 1 h und die Feststoffe wurden getrennt und sequentiell gewaschen mit einer Lösung von 1 N NaOH (25 mL), Wasser (25 mL) und Petrolether (25 mL), um das gewünschte Produkt zu ergeben (7.05 g, 76%); Schmelzpunkt 80-82°C; TLC (30% EtOAc/70% Petrolether)  $R_f$  0.79;  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.31 (s, 3H), 7.08 (d,  $J = 8.46$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 9.20$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.09$  Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J = 2.94, 8.82$  Hz, 1H), 8.99 (d,  $J = 2.95$  Hz, 1H); FAB-MS  $m/z$  (relative Häufigkeit) 231 ((M + H) $^+$ ), 100%.

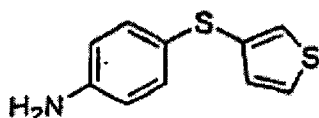


**[0076]** Schritt 2: 5-Amino-2-(4-Methylphenoxy)-Pyridin-Dihydrochlorid: Eine Lösung von 5-Nitro-2-(4-Methylphenoxy)-Pyridin (6.94 g, 30 mmol, 1 Äquivalent) und EtOH (10 mL) in EtOAc (190 mL) wurde gespült mit Argon und dann mit 10% Pd/C (0.60 g) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter einer  $H_2$ -Atmosphäre angeordnet und wurde kräftig gerührt für 2.5 h. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert durch ein Polster aus Celite®. Eine Lösung von HCl in Et<sub>2</sub>O wurde zu dem Filtrat tropfenweise zugegeben. Der resultierende Niederschlag wurde getrennt und gewaschen mit EtOAc um das gewünschte Produkt zu ergeben (7.56 g, 92%); Schmelzpunkt 208-210°C (Grad); TLC (50% EtOAc/50% Petrolether)  $R_f$  0.42;  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.25 (s, 3H), 6.98 (d,  $J = 8.45$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.82$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.09$  Hz, 2H), 8.46 (dd,  $J = 2.57, 8.46$  Hz, 1H), 8.63 (d,  $J = 2.57$  Hz, 1H); EI-MS  $m/z$  (relative Häufigkeit) ( $M^+$ ), 100%.

A3i. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroaren-Bildung durch nucleophile aromatische Substitution, gefolgt von Reduktion



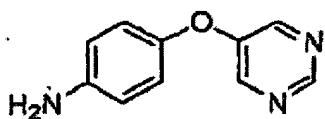
**[0077]** Schritt 1: 4-(3-Thienylthio)-1-Nitrobenzol: Zu einer Lösung von 4-Nitrothiophenol (80% rein; 1.2 g, 6.1 mmol), 3-Bromothiophen (1.0 g, 6.1 mmol) und Kupfer(II)oxid (0.5 g, 3.7 mmol) in wasserfreiem DMF (20 mL) wurde KOH (0.3 g, 6.1 mmol) zugegeben und das resultierende Gemisch wurde erhitzt auf 130°C unter Rühren für 42 h und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde dann in ein Gemisch von Eis und einer 6 N HCl Lösung (200 mL) gegossen und das resultierende wäßrige Gemisch wurde extrahiert mit EtOAc (3 × 100 mL). Die vereinten organischen Schichten wurden sequentiell gewaschen mit einer 1 M NaOH Lösung (2 × 100 mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung (2 × 100 mL), getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum konzentriert. Das restliche Öl wurde gereinigt durch MPLC (Silicagel; Gradient von 10% EtOAc/90% Hexan bis 5% EtOAc/95% Hexan), um das gewünschte Produkt zu ergeben (0.5 g, 34%). GC-MS  $m/z$  237 ( $M^+$ ).



**[0078]** Schritt 2: 4-(3-Thienylthio)-Anilin: 4-(3-Thienylthio)-1-Nitrobenzol wurde reduziert zu dem Anilin in ei-

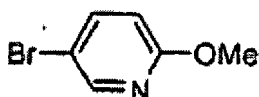
ner Weise analog zu jener bei Verfahren A1 beschriebenen.

A3j. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroaren-Bildung durch nucleophile aromatische Substitution, gefolgt von Reduktion

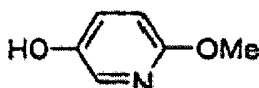


**[0079]** 4-(5-Pyrimidin-2-yl)anilin: 4-Aminophenol (1.0 g, 9.2 mmol) wurde gelöst in DMF (20 mL) und dann wurden 5-Brompyrimidin (1.46 g, 9.2 mmol) und  $K_2CO_3$  (1.9 g, 13.7 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde erhitzt auf 100°C für 18 h und auf 130°C für 48 h, wobei die GC-MS-Analyse etwas verbleibendes Ausgangsmaterial anzeigte. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und verdünnt mit Wasser (50 mL). Die resultierende Lösung wurde extrahiert mit EtOAc (100 mL). Die organische Schicht wurde gewaschen mit einer gesättigten NaCl-Lösung (2 × 50 mL), getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum konzentriert. Die restlichen Feststoffe wurden gereinigt durch MPLC (50%, EtOAc/50% Hexane), um das gewünschte Amin zu ergeben (0.650 g, 38%).

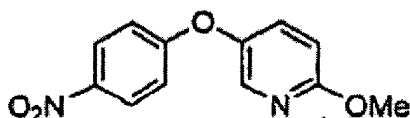
A3k. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroaren-Bildung durch nucleophile aromatische Substitution, gefolgt von Reduktion



**[0080]** Schritt 1: 5-Brom-2-Methoxypyridin: Ein Gemisch von 2,5-Dibrompyridin (5.5 g, 23.2 mmol) und NaOMe (3.76 g, 69.6 mmol) in MeOH (60 mL) wurde auf 70°C in einem abgedichteten Reaktionsgefäß für 42 h erhitzt und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (50 mL) behandelt und extrahiert mit EtOAc (2 × 100 mL). Die vereinten organischen Schichten wurden getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und unter vermindertem Druck konzentriert, um ein blaßgelbes, flüchtiges Öl zu ergeben (4.1 g, 95% Ausbeute): TLC (10% EtOAc/90% Hexan)  $R_f$  0.57.

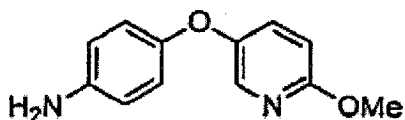


**[0081]** Schritt 2: 5-Hydroxy-2-Methoxypyridin: Zu einer gerührten Lösung von 5-Brom-2-Methoxypyridin (8.9 g, 47.9 mmol) in THF (175 mL) bei -78°C wurde eine n-Butyllithiumlösung (2.5 M in Hexan; 28.7 mL, 71.8 mmol) tropfenweise zugegeben und das resultierende Gemisch wurde bei -78°C für 45 min gerührt. Trimethylborat (7.06 mL, 62.2 mmol) wurde über eine Spritze zugegeben und das resultierende Gemisch wurde gerührt für weitere 2 h. Das kräftig orange Reaktionsgemisch wurde erwärmt auf 0°C und wurde behandelt mit einem Gemisch einer 3 N NaOH Lösung (25 mL, 71.77 mmol) und einer Wasserstoffperoxydlösung (30%; annähernd 50 mL). Das resultierende gelbe und leicht trübe Reaktionsgemisch wurde für 30 min auf Raumtemperatur erwärmt und dann für 1 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die wäßrige Schicht wurde mit einer 1 N HCl Lösung erhitzt und dann extrahiert mit  $Et_2O$  (2 × 100 mL). Die vereinten organischen Schichten wurden getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und konzentriert unter vermindertem Druck, um ein viskoses gelbes Öl zu ergeben (3.5 g, 60%).



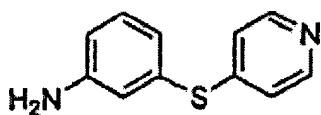
**[0082]** Schritt 3: 4-(5-(2-Methoxy)pyridin-2-yl)oxy-1-Nitrobenzol: Zu einer gerührten Suspension von NaH (97%, 1.0 g, 42 mmol) in wasserfreiem DMF (100 mL) wurde eine Lösung von 5-Hydroxy-2-Methoxypyridin (3.5 g, 28 mmol) in DMF (100 mL) zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt, 4-Fluornitrobenzol (3 mL, 28 mmol) wurde über eine Spritze zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 95°C über Nacht erhitzt, dann mit Wasser behandelt (25 mL) und extrahiert mit EtOAc (2 × 75 mL). Die organische Schicht wurde getrocknet ( $MgSO_4$ ) und unter vermindertem Druck konzentriert. Das resultierende brau-

ne Öl wurde kristallisiert (EtOAc/Hexan), um gelbe Kristalle zu gewinnen (5.23 g, 75%).



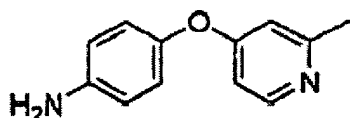
**[0083]** Schritt 4: 4-(5-(2-Methoxy)-Pyridyl)-Oxyanilin: 4-(5-(2-Methoxy)-Pyridyloxy)-1-Nitrobenzol wurde reduziert zu dem Anilin in einer Weise, analog zu jener, die beschrieben ist bei Verfahren A3d, Schritt 2.

A4a. Allgemeines Verfahren zur Synthese von substituiertem Anilin über nucleophile aromatische Substitution unter Verwendung eines Halopyridins



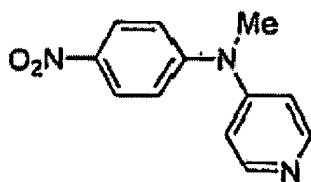
**[0084]** 3-(4-Pyridinylthio)-Anilin: Zu einer Lösung von 3-Aminothiophenol (3.8 mL, 34 mmol) in wasserfreiem DMF (90 mL) wurde 4-Chlorpyridin-Hydrochlorid zugegeben (5.4 g, 35.6 mmol) gefolgt von  $K_2CO_3$  (16.7 g, 121 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde gerührt bei Raumtemperatur für 1.5 h, dann verdünnt mit EtOAc (100 mL) und Wasser (100 mL). Die wäßrige Schicht wurde rückextrahiert mit EtOAc (2 × 100 mL). Die vereinten organischen Schichten wurden gewaschen mit einer gesättigten NaCl Lösung (100 mL), getrocknet ( $MgSO_4$ ) und konzentriert unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde gefiltert durch ein Polster aus Silica (Gradient von 50% EtOAc/50% Hexan bis 70% EtOAc/30% Hexan) und die resultierende Material wurde titriert mit einer  $Et_2O$ /Hexan Lösung, um das gewünschte Produkt zu gewinnen (4.6 g, 66%): TLC (100% Ethylacetat)  $R_f$  0.29;  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.41 (s, 2H), 6.64-6.74 (m, 3H), 7.01 (d,  $J = 4.8$ , 2H), 7.14 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.32 (d,  $J = 4.8$ , 2H).

A4b. Allgemeines Verfahren zur Synthese von substituiertem Anilin über nucleophile aromatische Substitution unter Verwendung von Halopyridin



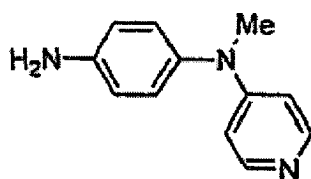
**[0085]** 4-(2-Methyl-4-Pyridinyl)oxy-Anilin: Zu einer Lösung von 4-Aminophenol (3.6 g, 32.8 mmol) und 4-Chlorpicolin (5.0 g, 39.3 mmol) in wasserfreiem DMPU (50 mL) wurde Kalium-tert.-Butoxid (7.4 g, 65.6 mmol) in einer Portion zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde erhitzt auf 100°C unter Rühren für 18 h und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das resultierende Gemisch wurde in Wasser gegossen (200 mL) und extrahiert mit EtOAc (3 × 150 mL). Die kombinierten Extrakte wurden sequentiell gewaschen mit Wasser (3 × 100 mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung (2 × 100 mL), getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und im Vakuum konzentriert. Das resultierende Öl wurde gereinigt durch Flash-Chromatographie (50% EtOAc/50% Hexan), um das gewünschte Produkt als ein blaßgelbes Öl zu gewinnen (0.7 g, 9%): CI-MS  $m/z$  201 ( $(M + H)^+$ ).

A4c. Allgemeines Verfahren zur Synthese von substituiertem Anilin über nucleophile aromatische Substitution unter Verwendung eines Halopyridins



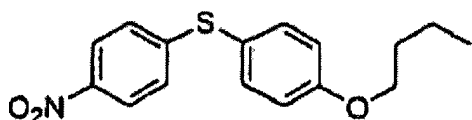
**[0086]** Schritt 1: Methyl-(4-Nitrophenyl)-4-Pyridylamin: Zu einer Suspension von 4-Methyl-4-Nitroanilin (2.0 g, 13.2 mmol) und  $K_2CO_3$  (7.2 g, 52.2 mmol) in DMPU (30 mL) wurde 4-Chlorpyridin-Hydrochlorid zugegeben (2.36 g, 15.77 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde auf 90°C für 20 h erhitzt und dann auf Raumtemperatur gekühlt. Das resultierende Gemisch wurde verdünnt mit Wasser (100 mL) und extrahiert mit EtOAc (100 mL). Die organische Schicht wurde gewaschen mit Wasser (100 mL), getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und konzentriert unter

vermindertem Druck. Der Rückstand wurde gereinigt durch Säulenchromatographie (Silicagel, Gradient von 80% EtOAc/20% Hexan bis 100% EtOAc), um Methyl-(4-Nitrophenyl)-4-Pyridylamin zu ergeben (0.42 g).

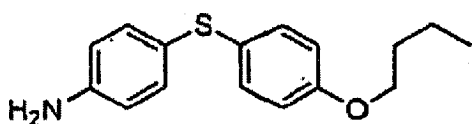


**[0087]** Schritt 2. Methyl-(4-Aminophenyl)-4-Pyridylamin: Methyl-(4-Nitrophenyl)-4-Pyridylamin wurde reduziert in einer Weise analog zu jener, die beschrieben ist bei Verfahren A1.

A5. Allgemeines Verfahren zur Synthese von substituiertem Anilin über Phenolalkylierung, gefolgt von Reduktion eines Nitroarens

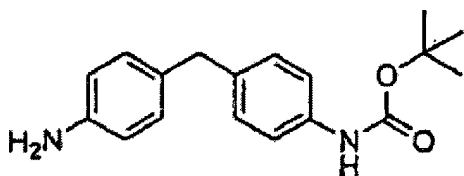


**[0088]** Schritt 1: 4-(4-Butoxyphenyl)-Thio-1-Nitrobenzol: Zu einer Lösung von 4-(4-Nitrophenylthio-Phenol (1.50 g, 6.07 mmol) in wasserfreiem DMF (75 ml) bei 0°C wurde NaH zugegeben (60% in Mineralöl, 0.267 g, 6.67 mmol). Die braune Suspension wurde gerührt bei 0°C bis die Gasentwicklung stoppte (15 min), dann wurde eine Lösung von Iodbutan (1.12 g, 690 µl, 6.07 mmol) in wasserfreiem DMF (20 mL) tropfenweise zugegeben über 15 min bei 0°C. Die Reaktion wurde gerührt bei Raumtemperatur für 18 h, bei welcher Zeit TLC die Gegenwart von unreaktiertem Phenol anzeigte und zusätzliches Iodbutan (56 mg, 0.035 mL, 0.303, mmol, 0.05 Äquivalente) und NaH (13 mg, 0.334 mmol) wurden zugegeben. Die Reaktion wurde weitere 6 h bei Raumtemperatur gerührt, abgeschreckt durch Zugabe von Wasser (400 mL). Das resultierende Gemisch wurde extrahiert mit Et<sub>2</sub>O (2 × 500 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden gewaschen mit Wasser (2 × 400 mL) getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und konzentriert unter vermindertem Druck, um ein klares gelbes Öl zu ergeben, welches gereinigt wurde durch Silicagelchromatographie (Gradient von 20% EtOAc/80% Hexan bis 50% EtOAc/50% Hexan), um das Produkt als einen gelben Feststoff zu ergeben (1.24 g, 67%): TLC (20% EtOAc/80% Hexan) R<sub>f</sub> 0.75; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.42 (app hex, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70 (m, 2H), 4.01 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 9 Hz, 2H).



**[0089]** Schritt 2: 4-(4-Butoxyphenyl)-Thioanilin: 4-(4-Butoxyphenyl)-thio-1-Nitrobenzol wurde reduziert zu dem Anilin in einer Weise analog zu jener, die verwendet wurde bei der Herstellung von 3-(Trifluormethyl)-4-(4-Pyridinylthio)-Anilin (Verfahren A3b, Schritt 2): TLC (33% EtOAc/77% Hexan) R<sub>f</sub> 0.38.

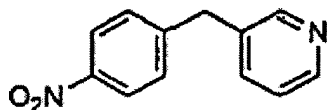
A6. Allgemeines Verfahren zur Synthese von substituiertem Anilin durch die Acylierung von Diaminoarenen



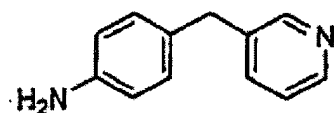
**[0090]** 4-(4-tert.-Butoxybenzyl)-Anilin: Zu einer Lösung von 4,4'-Methyldianilin (3.00 g, 15.1 mmol) in wasserfreiem THF (50 mL) bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von Di-tert.-Butyldicarbonat zugegeben (3.30 g, 15.1 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL). Das Reaktionsgemisch wurde erhitzt auf die Rückflußtemperatur für 3 h, bei welcher Zeit TLC die Gegenwart von reagiertem Methyldianilin anzeigte. Zusätzliches Di-tert.-Butyldicarbonat (0.664 g, 3.03 mmol, 0.02 Äquivalente) wurde zugegeben und die Reaktion gerührt bei der Rückflußtemperatur für 16 h. Das resultierende Gemisch wurde verdünnt mit Et<sub>2</sub>O (200 mL), sequentiell gewaschen mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub> Lösung (100 ml), Wasser (100 mL) und einer gesättigten NaCl Lösung (50 mL), getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und konzentriert unter vermindertem Druck. Der resultierende wei-

ße Feststoff wurde gereinigt durch Silicagelchromatographie (Gradient von 33% EtOAc/67% Hexan bis 50% EtOAc/50% Hexan), um das gewünschte Produkt als einen weißen Feststoff zu gewinnen (2.09 g, 46%): TLC (50% EtOAc/50% Hexan)  $R_f$  0.45;  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.43 (s, 9H), 3.63 (s, 2H), 4.85 (br s, 2H), 6.44 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.00 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 9.18 (br s, 1H); FAB-MS  $m/z$  298 ( $M^+$ ).

#### A7. Allgemeines Verfahren zur Synthese von Arylaminen über electrophile Nitrierung,

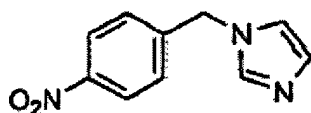


**[0091]** Schritt 1: 3-(4-Nitrobenzyl)-Pyridin: Eine Lösung von 3-Benzylpyridin (4.0 g, 23.6 mmol) und 70% Salpetersäure (30 mL) wurde auf 50°C über Nacht erhitzt. Das resultierende Gemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann in Eiswasser gegossen (350 mL). Das wäßrige Gemisch wurde dann basisch gemacht mit einer 1 N NaOH-Lösung und dann extrahiert mit Et<sub>2</sub>O (4 × 100 mL). Die kombinierten Extrakte wurden sequentiell gewaschen mit Wasser (3 × 100 mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung (2 × 100 mL), getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum konzentriert. Das verbleibende Öl wurde gereinigt durch MPLC (Silicagel; 50% EtOAc/50% Hexan) und dann Umkristallisieren (EtOAc/Hexan), um das gewünschte Produkt zu gewinnen (1.0 g, 22%): GC-MS  $m/z$  214 ( $M^+$ ).

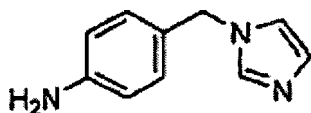


**[0092]** Schritt 2: 3-(4-Pyridinyl)-Methylanilin: 3-(4-Nitrobenzyl)-Pyridin wurde reduziert zu dem Anilin in einer Weise, analog zu jener, die beschrieben ist bei Verfahren A1.

#### A8. Allgemeines Verfahren zur Synthese von Arylaminen über Substitution mit Nitrobenzylhaliden, gefolgt von Reduktion

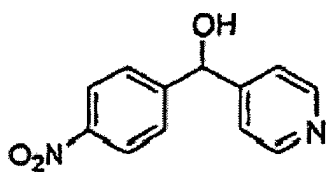


**[0093]** Schritt 1: 4-(1-Imidazolylmethyl)-1-Nitrobenzol: Zu einer Lösung von Imidazol (0.5 g, 7.3 mmol) und 4-Nitrobenzylbromid (1.6 g, 7.3 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (30 mL) wurde K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zugegeben (1.0 g, 7.3 mmol). Das resultierende Gemisch wurde gerührt bei Raumtemperatur für 18 h und dann in Wasser (200 mL) gegossen und die resultierende wäßrige Lösung wurde extrahiert mit EtOAc (3 × 50 mL). Die vereinten organischen Schichten wurden sequentiell gewaschen mit Wasser (3 × 50 mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung (2 × 50 mL), getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum konzentriert. Das verbleibende Öl wurde gereinigt durch MPLC (Silicagel; 25% EtOAc/75% Hexan), um das gewünschte Produkt zu gewinnen (1.0 g, 91%): EI-MS  $m/z$  203 ( $M^+$ ).

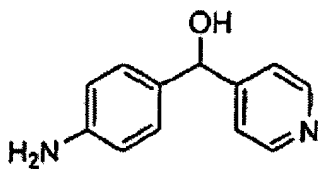


**[0094]** Schritt 2: 4-(1-Imidazolylmethyl)-Anilin: 4-(1-Imidazolylmethyl)-1-Nitrobenzol wurde reduziert zu dem Anilin in einer Weise, analog zu jener, die beschrieben ist bei Verfahren A2.

## A9. Bildung von substituiertem Hydroxymethylanilins durch Oxidation von Nitrobenzylverbindungen, gefolgt von Reduktion

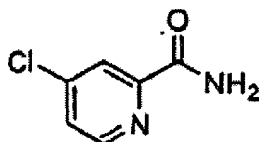


**[0095]** Schritt 1: 4-(1-Hydroxy-1-(4-Pyridyl)-Methyl-1-Nitrobenzol: Zu einer gerührten Lösung von 3-(4-Nitrobenzyl)-Pyridin (6.0 g, 28 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90 mL) wurde m-CPBA (5.80 g, 33.6 mmol) bei  $10^\circ\text{C}$  zugegeben und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde aufeinanderfolgend gewaschen mit einer 10%  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung (50 mL), einer gesättigten  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung (50 mL) und einer gesättigten  $\text{NaCl}$ -Lösung (50 mL), getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und konzentriert unter vermindertem Druck. Der resultierende gelbe Feststoff (2.68 g) wurde gelöst in wasserfreiem Essigsäureanhydrid (30 mL) und über Nacht auf die Rückflußtemperatur erhitzt. Das Gemisch wurde konzentriert unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde gelöst in MeOH (25 mL) und behandelt mit einer wäßrigen 20%-igen  $\text{NH}_3$ -Lösung (30 mL). Das Gemisch wurde gerührt bei Raumtemperatur für 1 h und dann konzentriert unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde gegossen in ein Gemisch von Wasser (50 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL). Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) konzentriert unter vermindertem Druck und gereinigt durch Säulenchromatographie (80% EtOAc/20% Hexan), um das gewünschte Produkt als weißen Feststoff zu gewinnen. (0.53 g, 8%): Schmelzpunkt  $110\text{--}118^\circ\text{C}$ ; TLC (80% EtOAc/20% Hexan)  $R_f$  0.12; FAB-MS  $m/z$  367 ( $(M + H)^+$ , 100%).

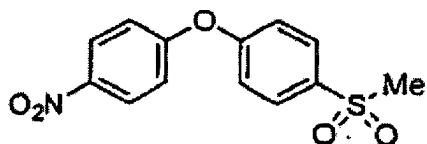


**[0096]** Schritt 2: 4-(1-Hydroxy-1-(4-Pyridyl)-Methylanilin: 4-(1-Hydroxy-1-(4-Pyridyl)-Methyl-1-Nitrobenzol wurde reduziert zu dem Anilin in einer Weise analog zu jener, die beschrieben ist bei Verfahren A3d, Schritt 2.

## A10. Bildung von 2-(N-Methylcarbamoyl)-Pyridinen über die Menisci-Reaktion

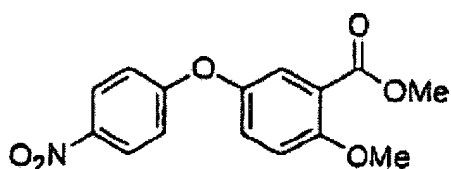


**[0097]** Schritt 1: 2-(N-Methylcarbamoyl)-4-Chlorpyridin. (Vorsicht: dies ist eine sehr gefährliche, potentiell explosive Reaktion.) Zu einer Lösung von 4-Chlorpyridin (10.0 g) in N-Methylformamid (250 mL) wurde unter Argon bei Umgebungstemperatur konzentrierte  $\text{H}_2\text{SO}_4$  zugegeben (3.55 mL) (exotherm). Dazu wurde  $\text{H}_2\text{O}_2$  zugegeben (17 mL, 30 Gew.-% in  $\text{H}_2\text{O}$ ), gefolgt von  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0.55 g), um eine exotherme Reaktion zu erzeugen. Die Reaktion wurde gerührt im Dunkeln bei Umgebungstemperatur für 1 h und wurde dann langsam über 4 h auf  $45^\circ\text{C}$  erhitzt. Als das Sprudeln abklang, wurde die Reaktion auf  $60^\circ\text{C}$  für 16 h erhitzt. Die opake braune Lösung wurde verdünnt mit  $\text{H}_2\text{O}$  (700 mL), gefolgt von einer 10%  $\text{NaOH}$ -Lösung (250 mL). Das wäßrige Gemisch wurde extrahiert mit EtOAc ( $3 \times 500$  mL) und die organischen Schichten wurden getrennt gewaschen mit einer gesättigten  $\text{NaCl}$ -Lösung ( $3 \times 150$  mL). Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und gefiltert durch ein Polster aus Silicagel unter Eluieren mit EtOAc. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der braune Rückstand wurde gereinigt durch Silicagelchromatographie (Gradient von 50% EtOAc/50% Hexan bis 80% EtOAc/20% Hexan). Das resultierende gelbe Öl kristallisierte bei  $0^\circ\text{C}$  über 72 h, um 2-(N-Methylcarbamoyl)-4-Chlorpyridin zu ergeben bei einer Ausbeute (0.61 g, 5.3%): TLC (50% EtOAc/50% Hexan)  $R_f$  0.50; MS;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.44 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz, CHN), 8.21 (s, 1H, CHCCO), 7.96 (b s, 1H, NH), 7.43 (dd, 1H,  $J = 2.4, 5.4$  Hz, ClCHCN), 3.04 (d, 3H,  $J = 5.1$  Hz, Methyl); CI-MS  $m/z$  171 ( $(M + H)^+$ ).

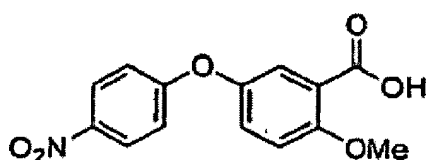
A11. Allgemeines Verfahren zur Synthese von  $\delta$ -Sulfonylphenylanilinen

**[0098]** Schritt 1: 4-(4-Methylsulfonylphenoxy)-1-Nitrobenzol: Zu einer Lösung von 4-(4-Methylthiophenoxy)-1-Nitrobenzol (2 g, 7.66 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 mL) bei  $0^\circ\text{C}$  wurde langsam mCPBA (57-86%, 4 g) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde gerührt bei Raumtemperatur für 5 h. Das Reaktionsgemisch wurde behandelt mit einer 1 N NaOH-Lösung (25 mL). Die organische Schicht wurde sequentiell gewaschen mit einer 1 N NaOH-Lösung (25 mL), Wasser (25 mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung (25 mL), getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und konzentriert unter vermindertem Druck, um 4-(4-Methylsulfonylphenoxy)-1-Nitrobenzol als einen Feststoff (2.1 g) zu ergeben.

**[0099]** Schritt 2: 4-(4-Methylsulfonylphenoxy)-1-Anilin: 4-(4-Methylsulfonylphenoxy)-1-Nitrobenzol wurde reduziert zu dem Anilin in einer Weise analog zu jener, die beschrieben ist bei Verfahren A3d, Schritt 2.

A12. Allgemeines Verfahren zur Synthese von  $\delta$ -Alkoxy- $\delta$ -Carboxyphenylanilinen

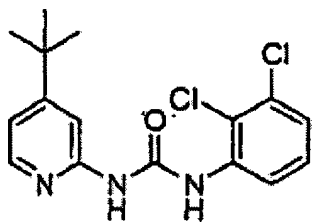
**[0100]** Schritt 1: 4-(3-Methoxycarbonyl-4-Methoxyphenoxy)-1-Nitrobenzol: Zu einer Lösung von  $\delta$ -(3-Carboxy-4-Hydroxyphenoxy)-1-Nitrobenzol (hergestellt in einer Weise, analog zu jener, die beschrieben ist bei Verfahren A3a, Schritt 1, 12 mmol) in Aceton (50 mL) wurde  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5 g) und Dimethylsulfat (3.5 mL) zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde über Nacht erhitzt auf die Rückflußtemperatur und dann gekühlt auf Raumtemperatur und gefiltert durch ein Polster aus Celite®. Die resultierende Lösung wurde konzentriert unter vermindertem Druck, absorbiert auf Silicagel, und gereinigt durch Säulenchromatographie (50% EtOAc/50% Hexan), um 4-(3-Methoxycarbonyl-4-Methoxyphenoxy)-1-Nitrobenzol als ein gelbes Pulver zu ergeben (3 g): Schmelzpunkt  $115\text{-}118^\circ\text{C}$ .



**[0101]** Schritt 2: 4-(3-Carboxy-4-Methoxyphenoxy)-1-Nitrobenzol: Ein Gemisch von 4-(3-Methoxycarbonyl-4-Methoxyphenoxy)-1-Nitrobenzol (1.2 g), KOH (0.33 g), und Wasser (5 mL) in MeOH (45 mL) wurde über Nacht gerührt bei Raumtemperatur und dann erhitzt auf die Rückflußtemperatur für 4 h. Das resultierende Gemisch wurde gekühlt auf Raumtemperatur und konzentriert unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde gelöst in Wasser (50 mL) und das wäßrige Gemisch wurde sauer gemacht mit einer 1 N HCl-Lösung. Das resultierende Gemisch wurde extrahiert mit EtOAc (50 mL). Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und konzentriert unter vermindertem Druck, um 4-(3-Carboxy-4-Methoxyphenoxy)-1-Nitrobenzol (1.04 g) zu ergeben.

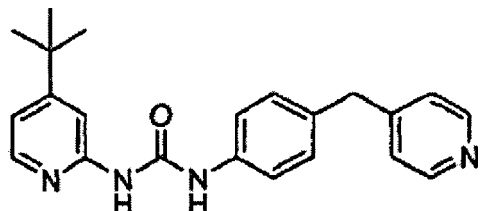
## B. Allgemeine Verfahren zur Harnstoffbildung

## B1. Reaktion eines heterozyklischen Amins mit einem Arylisocyanat



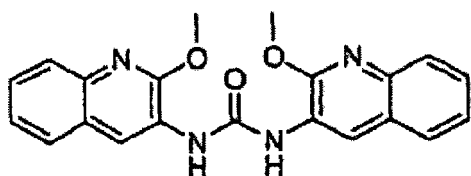
**[0102]** N-(4-tert.-Butylpyridyl)-N'-(2,3-Dichlorphenyl)-Harnstoff: Eine Lösung von 2-Amino-4-tert.-Butylpyridin (192 mg) und 2,3-Dichlorphenylisocyanate (240 mg) in wasserfreiem Toluol (15 mL) wurde erhitzt auf 70°C unter Argon für 24 h. Das resultierende Gemisch wurde verdünnt mit EtOAc (200 mL) und dann gewaschen mit Wasser (125 mL). Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und konzentriert unter vermindertem Druck, um ein Gummi zu ergeben. Titrieren des Gummis mit Hexanen ergab N-(4-tert.-Butylpyridyl)-N'-(2,3-Dichlorphenyl)-Harnstoff als einen weißen Feststoff (394 mg, 91%): TLC (2:1 Hexan/Ethylacetat) R<sub>f</sub> 0.40; FAB-MS m/z 338 ((M + H)<sup>+</sup>).

## B2a. Reaktion eines heterozyklischen Amins mit N,N'-Carbonyldiimidazol, gefolgt von Reaktion mit einem substituierten Anilin



**[0103]** N-(4-tert.-Butylpyridyl)-N'-(4-(4-Pyridinylmethyl)-Phenylharnstoff: Zu einer rührenden Lösung von 4-tert.-Butyl-2-Aminopyridin (192 mg) in wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) unter Argon bei 0°C wurde CDI zugegeben (207 mg). Die resultierende Lösung ließ man über 2 h auf Umgebungstemperatur erwärmen. Zu diesem Gemisch wurde 4-(4-Pyridinylmethyl)-Anilin zugegeben (hergestellt gemäß Verfahren A1, 235 mg). Die resultierende Lösung wurde gerührt bei Raumtemperatur für 24 h und wurde dann abgeschreckt mit Wasser (125 mL). Das resultierende Gemisch wurde extrahiert mit EtOAc (200 mL). Die organische Schicht wurde gewaschen mit Wasser (100 mL), getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und konzentriert unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde gereinigt durch Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, EtOAc), um N-(4-tert.-Butylpyridyl)-N'-(4-(4-Pyridinylmethyl)-Phenylharnstoff als einen weißen Feststoff zu ergeben (200 mg, 43%): TLC (EtOAc) R<sub>f</sub> 0.47; FAB-MS m/z 361 ((M + H)<sup>+</sup>).

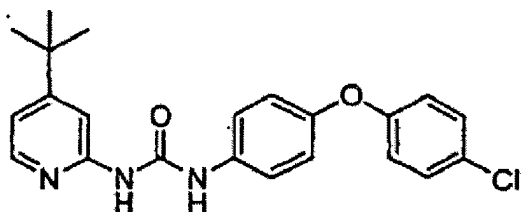
## B2b. Reaktion eines heterozyklischen Amins mit N,N'-Carbonyldiimidazol, gefolgt von einer Reaktion mit einem substituiertem Anilin



**[0104]** N,N'-(Bis(3-(2-Methoxyquinolinyl))-Harnstoff): Zu einer rührenden Lösung von 3-Amino-2-Methoxyquinolin (138 mg) in wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) unter Argon bei 0°C wurde CDI zugegeben (128 mg). Die resultierende Lösung wurde über 1 h auf Umgebungstemperatur erwärmt. Nach 16 h wurde 4-(2-N-Methylcarbamyl-4-Pyridyloxy)-Anilin zugegeben (175 mg) und die resultierende gelbe Lösung wurde gerührt bei Raumtemperatur unter Argon für 72 h. Die Lösung wurde behandelt mit Wasser (125 mL) und das resultierende Gemisch wurde extrahiert mit EtOAc (2 × 150 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden gewaschen mit einer gesättigten NaCl-Lösung (100 mL), getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und konzentriert unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde titriert mit einer 10% Hexan/90% EtOAc-Lösung. Die resultierenden weißen Kristalle wurden gewaschen mit EtOAc. Das resultierende Filtrat wurde gereinigt durch Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, 50%

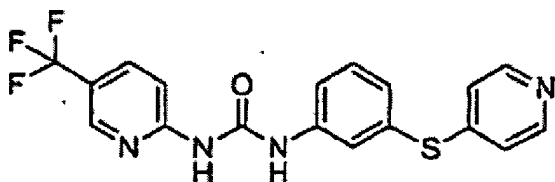
EtOAc/50% Hexan), um N,N'-(bis(3-(2-Methoxyquinolinyl))-Harnstoff) zu ergeben (30 mg, 20% Ausbeute): TLC (50% EtOAc/50% Hexan)  $R_f$  0.45; HPLC ES-MS  $m/z$  375 ((M + H)<sup>+</sup>).

B2c. Reaktion eines heterozyklischen Amins mit N,N'-Carbonyldiimidazol, gefolgt von einer Reaktion mit substituiertem Anilin



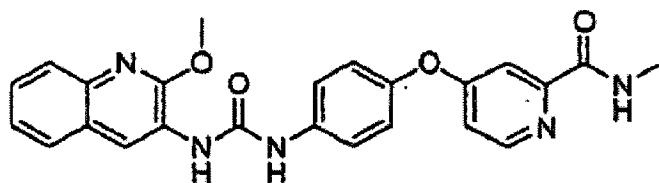
**[0105]** N-(4-tert.-Butylpyridinyl)-N'-(4-(4-Chlorphenoxy)-Phenyl)-Harnstoff: Eine Lösung von 4-tert.-Butyl-2-Aminopyridin (0.177 g, 1.18 mmol, 1 Äquivalent) in 1.2 mL wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) wurde zugegeben zu CDI (0.200 g, 1.24 mmol, 1.05 Äquivalente) und das Gemisch wurde unter Argon bei Raumtemperatur 1 Tag gerührt. Zu der resultierenden Lösung wurde 4-(4-Chlorphenoxy)-Anilin zugegeben (0.259 g, 1.18 mmol, 1 Äquivalent) in einer Portion. Das resultierende Gemisch wurde gerührt bei Raumtemperatur für 1 Tag und wurde dann behandelt mit einer 10% Zitronensäurelösung (2 mL) und für 1 h gerührt. Die resultierende organische Schicht wurde extrahiert mit EtOAc (3 × 5 mL). Die vereinten organischen Schichten wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde behandelt mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) und einer wässrigen 1 N NaOH-Lösung. Dieses Gemisch wurde über Nacht gerührt. Die resultierende organische Schicht wurde extrahiert mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 5 mL). Die vereinten organischen Schichten wurden ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum konzentriert. Die resultierenden Feststoffe wurden suspendiert in Diethylether (10 mL) und für 15 Minuten beschallt. Die resultierenden weißen Feststoffe wurden getrocknet, um N-(4-tert.-Butylpyridinyl)-N'-(4-(4-Chlorphenoxy)-Phenyl)-Harnstoff zu ergeben (42 mg, 9%): Schmelzpunkt 198-199°C.

B3. Reaktion von substituiertem Anilin mit N,N'-Carbonyldiimidazol, gefolgt von Reaktion mit einem heterozyklischen Amin



**[0106]** N-2-(5-Trifluormethyl)-Pyridyloxy)-N'-(3-(4-Pyridylthio)-Phenylharnstoff: Eine Lösung von 3-(4-Pyridylthio)-Anilin (300 mg, 1.48 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL) wurde behandelt mit CDI (253 mg, 1.56 mmol). Die Lösung wurde gerührt bei Raumtemperatur und unter Argon für 2 h. Das resultierende Gemisch wurde behandelt mit 2-Amino-5-Trifluormethylpyridin (238 mg, 1.47 mmol) und erhitzt auf 40°C über Nacht. Das Reaktionsgemisch wurde dann verdünnt mit EtOAc (25 mL), gewaschen mit Wasser (10 mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung (25 mL), getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und konzentriert unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde gereinigt durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ; Gradient von 70% EtOAc/30%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bis 100% EtOAc, um N-2-(5-Trifluormethyl)-Pyridyloxy)-N'-(3-(4-Pyridylthio)-Phenylharnstoff zu ergeben (103 mg): TLC (50% EtOAc/50%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $R_f$  0.33;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6.06 (d,  $J$  = 6 Hz, 2H), 7.25 (dt,  $J$  = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.48 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J$  = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 8.37 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 8.67 (bs, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.26 (s, 1H); FAB-MS  $m/z$  391 ((M + H)<sup>+</sup>).

B4. Reaktion eines heterozyklischen Amins mit Phosgen, gefolgt von Reaktion mit einem substituierten Anilin



**[0107]** N-3-(2-Methoxyquinolinyl)-N'-(4-(4-(2-N-Methylcarbamyl-4-Pyridyloxy)-Phenylharnstoff: Zu einer rührenden Lösung von Phosgen (20% in Toluol, 1.38 mL) in wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) bei 0°C unter Argon wur-

de wasserfreies Pyridin zugegeben (207 mg), gefolgt von 3-Amino-2-Methoxyquinolin (456 mg). Die resultierende Lösung wurde über 1 h auf Umgebungstemperatur erwärmt und dann im Vakuum bei Umgebungstemperatur konzentriert, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Der Feststoff wurde getrocknet unter Vakuum für 15 min und dann suspendiert in wasserfreiem Toluol (20 mL). Zu der resultierenden Suspension wurde 4-(4-(2-(Methylcarbamoyl)-Pyridyloxy)-Anilin zugegeben (hergestellt nach Verfahren A2, 300 mg) und die Reaktion wurde unter Argon auf 80°C für 20 h erwärmt. Das resultierende Gemisch wurde verdünnt mit Wasser (200 mL) und dann behandelt mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub> Lösung (10 mL) und extrahiert mit EtOAc (2 × 300 mL). Die vereinten organischen Schichten wurden gewaschen mit einer gesättigten NaCl-Lösung (100 mL), getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und konzentriert unter vermindertem Druck. Der gelbe Feststoffrückstand wurde gereinigt durch Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Gradient von 50% EtOAc/50% Hexan bis 100% EtOAc), gefolgt von Umkristallisieren aus Diethylether und Hexan, um N-(3-(2-Methoxyquinolinyl)-N'-(4-(4-(2-N-Methylcarbamyl-4-Pyridyloxy)-Phenyl)-Harnstoff als einen weißen Feststoff zu ergeben (140 mg, 25%): TLC (EtOAc) R<sub>f</sub> 0.52; FAB-MS m/z 430 ((M + H)<sup>+</sup>).

#### HERSTELLUNG SPEZIFISCHER VERBINDUNGEN

**[0108]** Beschreibungen der detaillierten Herstellungsschritte, die verwendet wurden, um die spezifischen Verbindungen herzustellen, die in den Tabellen 1-4 aufgelistet sind, sind unten angegeben. Viele der in den Tabellen aufgelisteten Verbindungen können durch eine Vielzahl von Verfahren synthetisiert werden. Die spezifischen Beispiele hierunter sind daher nur zur Veranschaulichung und sollten nicht als den Umfang der Erfindung in irgendeiner Weise begrenzend verstanden werden.

**[0109]** Ansatz 5: N-(4-tert.-Butylpyridyl)-N'-(4-(4-Pyridinylinethyl)-Phenylharnstoff wurde hergestellt nach Verfahren B2a.

**[0110]** Ansatz 6: 4-tert.-Butyl-2-Aminopyridin wurde reagiert mit 4-Phenoxyanilin nach Verfahren B2c, um den Harnstoff zu ergeben.

**[0111]** Ansatz 7: 4-tert.-Butyl-2-Aminopyridin wurde reagiert mit 4-(4-Methylphenoxy)-Anilin nach Verfahren B2c, um den Harnstoff zu ergeben.

**[0112]** Ansatz 8: N-(4-tert.-Butylpyridyl)-N'-(4-(4-Chlorphenoxy)-Phenylharnstoff wurde hergestellt nach Verfahren B2c.

**[0113]** Ansatz 10: 4-(4-Aminophenoxy)-Pyridin wurde hergestellt ausgehend von 4-Hydroxypyridin und 1-Brom-3-Nitrobenzol nach Verfahren A3F.

**[0114]** 4-tert.-Butyl-2-Aminopyridin wurde reagiert mit 4-(4-Aminophenoxy)-Pyridin nach Verfahren B2a, um den Harnstoff zu ergeben.

**[0115]** Ansatz 11: 4-(4-Pyridylthio)-Anilin wurde hergestellt ausgehend von 4-Aminothiophenol und 4-Chlorpyridin-Hydrochlorid nach Verfahren A4a. 4-tert.-Butyl-2-Aminopyridin wurde reagiert mit 4-(4-Pyridylthio)-Anilin nach Verfahren B2c, um den Harnstoff zu ergeben.

**[0116]** Ansatz 12: 4-(4-Pyridylthio)-Anilin wurde hergestellt ausgehend von 4-Aminothiophenol und 4-Chlorpyridin-Hydrochlorid nach Verfahren A4a. 4-tert.-Butyl-2-Aminopyridin wurde reagiert mit 3-(4-Pyridylthio)-Anilin nach Verfahren B2c, um den Harnstoff zu ergeben.

**[0117]** Ansatz 20: 4-(4-Aminophenoxy)-Pyridin wurde hergestellt ausgehend von 4-Hydroxypyridin und 1-Brom-3-Nitrobenzol nach Verfahren A3f. 3-Aminoisoquinolin wurde reagiert mit 4-(4-Aminophenoxy)-Pyridin nach Verfahren B2a, um den Harnstoff zu ergeben.

**[0118]** Ansatz 22: N,N'-Bis-(3-(2-Methoxyquinolinyl)-Harnstoff) wurde hergestellt nach Verfahren B2b.

**[0119]** Ansatz 23: 3-Amino-2-Methoxyquinolin und 4-(4-Pyridylmethyl)-Anilin wurde reagiert nach Verfahren B3, um den Harnstoff zu ergeben.

**[0120]** Ansatz 24: 3-Amino-2-Methoxyquinolin wurde reagiert mit 4-(4-Pyridylcarbonyl)-Anilin nach Verfahren B4, um den Harnstoff zu ergeben.

**[0121]** Ansatz 25: 4-(4-Pyridyloxy)-Anilin wurde hergestellt ausgehend von 4-Hydroxypyridin und 1-Fluor-4-Nitrobenzol nach Verfahren A3d. 3-Amino-2-Methoxyquinolin wurde reagiert mit 4-(4-Pyridyloxy)-Anilin nach Verfahren B2c, um den Harnstoff zu ergeben.

**[0122]** Ansatz 26: 3-Amino-2-Methoxyquinolin wurde reagiert mit 4-(4-Methoxyphenyl)-Methylaminoanilin nach Verfahren B4, um den Harnstoff zu erhalten.

**[0123]** Ansatz 27: 3-(4-Pyridylthio)-Anilin wurde hergestellt nach Verfahren A4a. 3-Amino-2-Methoxyquinolin und 3-(4-Pyridylmethyl)-Anilin wurde reagiert nach Verfahren B3, um den Harnstoff zu ergeben.

**[0124]** Ansatz 28: 4-(4-Pyridyloxy)-Anilin wurde hergestellt ausgehend von 4-Hydroxypyridin und 1-Fluor-4-Nitrobenzol nach Verfahren A3d.

**[0125]** 1-(4-Methylpiperazinyl)-3-Aminoisoquinolin wurde reagiert mit 4-(4-Aminophenoxy)-Pyridin nach Verfahren B2a, um den Harnstoff zu ergeben.

**[0126]** Die folgenden Verbindungen sind synthetisiert worden nach den allgemeinen oben aufgelisteten Verfahren:

Tabelle 1: 4-tert.-Butyl-2-Pyridylharnstoffe

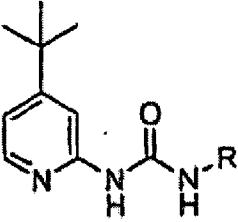
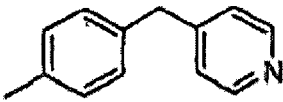
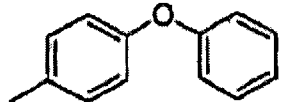
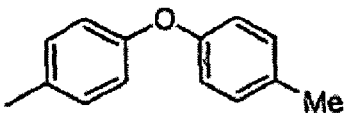
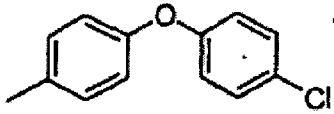
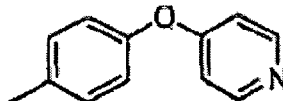
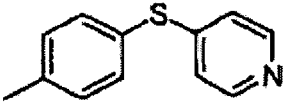
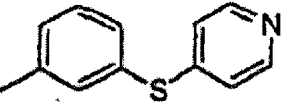
						
Ansatz	R	Schmelzpunkt (°C)	HPLC (min.)	TLC R <sub>f</sub>	TLC Lösungsmittelsystem	Massenspektrum [Quelle]
5				0,47	100% EtOAc	361 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)
6		179-180		0,58	5% MeOH / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	362 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)
7		190-191		0,46	5% MeOH / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	376 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)
8		198-199		0,76	5% MeOH / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	396 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)
10				0,40	100% EtOAc	363 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)
11		208-212		0,39	5% MeOH / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	379 (M+H) <sup>+</sup> (HPLC ES-MS)
12		196-197		0,37	5% MeOH / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	379 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)

Tabelle 2: 3-Isoquinolylharnstoffe

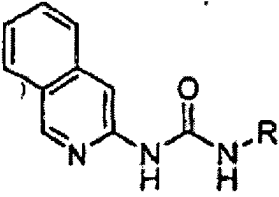
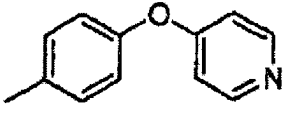
						
Ansatz	<u>R</u>	Schmelzpunkt (°C)	HPLC (min.)	TLC R <sub>f</sub>	TLC Lösungsmittelsystem	Massenspektrum [Quelle]
20				0,27	100% EtOAc	357 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)

Tabelle 3: 2-Methoxy-3-Quinolyharnstoffe

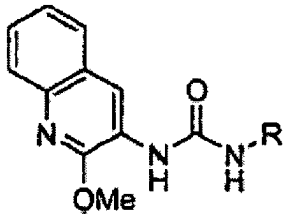
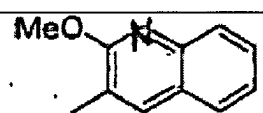
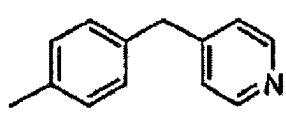
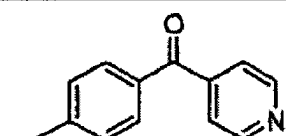
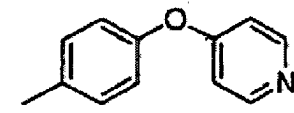
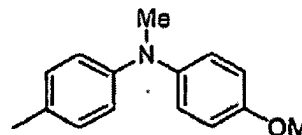
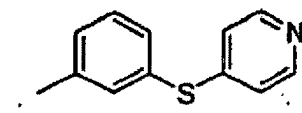
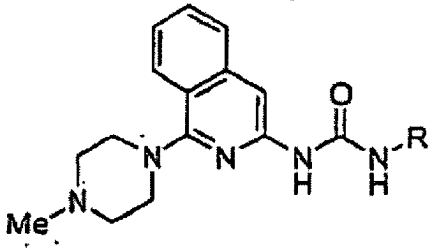
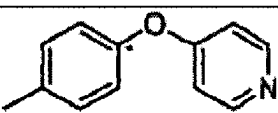
						
An-satz	R	Schmelzpunkt (°C)	HPLC (min.)	TLC R <sub>f</sub>	TLC Lösungsmittel-system	Massenspektrum [Quelle]
22				0,45	50% EtOAc / 50% Hexan	375 (N+H)+ (HPLC ES-MS)
23				0,56	50% EtOAc / 50% Hexan	385 (M+H)+ (FAB)
24				0,45	100% EtOAc	399 (M+H)+ (FAB)
25		207-208		0,24	5% MeOH / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	387 (M+H)+ (FAB)
26		126-130				
27				0,39	50% Aceton / 50% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	403 (M+H)+ (FAB)

Tabelle 4: 3-Quinolylharnstoffe

						
An-satz	R	Schmelzpunkt (°C)	HPLC (min.)	TLC R <sub>f</sub>	TLC Lösungsmittelsystem	Massenspektrum [Quelle]
28				0,20	30% MeOH / 70% EtOAc	455 (M+H) <sup>+</sup> (HPLC ES-MS)

## BIOLOGISCHE BEISPIELE

## In vitro raf-Kinasetest:

**[0127]** Bei einem in vitro Kinasetest wurde raf inkubiert mit MEK in 20 mM Tris-HCl, pH 8,2, enthaltend 2 mM 2-Mercaptoethanol und 100 mM NaCl. Die Proteinlösung (20 µl) wurde gemischt mit Wasser (5 µl) oder mit Verbindungen, verdünnt mit destilliertem Wasser aus 10 mM Stammlösungen von Verbindungen, die in DMSO gelöst sind. Die Kinasereaktion wurde gestartet durch Zugabe von 20 iml [ $\lambda$ -<sup>33</sup>P] ATP (1000-3000 dpm/pmol) in 80 mM Tris-HCl, pH 7,5, 120 mM NaCl, 1,6 mM DTT, 16 mM MgCl<sub>2</sub>. Die Reaktionsgemische wurden inkubiert bei 32°C, gewöhnlich für 22 Minuten. Einverleiben von <sup>33</sup>P in das Protein wurde getestet durch Ernten der Reaktion auf Phosphorzellulosematten, Wegwaschen freier Zähler mit einer 1-prozentigen Phosphorsäurelösung und quantifizierender Phosphorylierung durch Flüssigszintillationszählen. Für einen hohen Durchsatz beim Screening wurden 10 µM ATP und 0,4 µM MEK verwendet. Bei einigen Experimenten wurde die Kinase-Reaktion gestoppt durch Zugabe einer gleichen Menge von Laemmli-Probenpuffer. Die Proben wurden 3 Minuten gekocht und die Proteine durch Elektrophorese auf 7,5% Laemmli-Gelen aufgelöst. Die Gele wurden fixiert, getrocknet und eine auf Abbildungsplatte ausgesetzt (Imaging plate, Fuji). Die Phosphorylierung wurde analysiert unter Verwendung eines Fujix Bio-Imaging Analyzer Systems.

**[0128]** Alle beispielhaft veranschaulichten Verbindungen zeigten IC<sub>50</sub>-Werte zwischen 10 nM und 10 µM.

## Zelltest:

**[0129]** Für einen in vitro Wachstumstest wurden menschliche Tumorzelllinien, die HCT 116 und DLD-1 umfassen, aber nicht darauf begrenzt sind, und mutierte K-ras-Gene enthielten, verwendet bei Standardvermehrungstests für verankerungsgebundenes Wachstum auf Kunststoff oder verankerungsungebundenes Wachstum in weichem Agar. Menschliche Tumorzelllinien wurden erhalten aus ATCC (Rockville MD) und gehalten in RPMI mit 10% hitzeinaktiviertem fötalem Rinderserum und 200 mM Glutamin. Zellkulturmedien und Zusätze wurden erhalten von Gibco/BRL (Gaithersburg, MD) außer für fötales Rinderserum (JRH Biosciences, Lenexa, KS). Bei einem Standardvermehrungstest für verankerungsgebundenes Wachstum wurden 3 × 10<sup>3</sup> Zellen ausgesät in 96-Loch Gewebekulturplatten und über Nacht bei 37°C in einem Inkubator mit 5% CO<sub>2</sub> anhaften gelassen. Verbindungen wurden titriert im Medium in Verdünnungsreihen und zu 96-Loch-Zellkulturen zugegeben. Die Zellen ließ man 5 Tage wachsen, typischerweise mit einer Zufuhr von Medium, das frische Verbindung enthält am Tag 3. Die Vermehrung wurde überwacht durch Messen von metabolischer Aktivität mit colorimetrischem XTT-Standardtest (Boehringer Mannheim), gemessen durch einen ELISA-Plattenleser bei OD 490/560 oder durch Messen von <sup>3</sup>H-Thymidin-Einverleibung in DNA, gefolgt von einer 8-Stunden-Kultur mit 1

$\mu\text{Cu } ^3\text{H}$ -Thymidin, Ernten der Zellen auf Glasfasermatten unter Verwendung eines Zellernters und Messen von  $^3\text{H}$ -Thymidin-Einverleibung durch Flüssigszintillationszählen.

**[0130]** Zum verankerungsunabhängigen Zellwachstum wurden Zellen ausplattiert zu  $1 \times 10^3$  bis  $3 \times 10^3$  in 0,4% Seealgenagarose in RPMI-Vollmedium, Überschichten einer Bodenschicht, die nur 0,64% Agar in RPMI-Vollmedium enthält in 24-Loch Kulturplatten. Vollmedium plus Verdünnungsreihen von Verbindungen wurden zugegeben zu Löchern und inkubiert bei  $37^\circ\text{C}$  in einem 5%- $\text{CO}_2$ -Inkubator für 10 bis 14 Tage mit wiederholten Zuführungen von frischem Medium, das die Verbindung enthält, bei drei- bis viertägigen Intervallen. Koloniebildung wurde überwacht und die Gesamtzellmasse, durchschnittliche Koloniegröße und Anzahl von Kolonien wurden quantitiert unter Verwendung einer Bilderfassungstechnologie und Bildanalysesoftware (Image Pro Plus, Media Cybernetics).

**[0131]** Diese Tests etablierten, daß die Verbindungen von Formel I wirksam sind, um raf-Kinase Aktivität zu inhibieren und organisches Zellwachstum zu inhibieren.

#### In vivo Test:

**[0132]** Ein in vivo Test der inhibitorischen Wirkung der Verbindungen auf Tumoren (zum Beispiel feste Krebsarten), vermittelt durch raf-Kinase, kann wie folgt ausgeführt werden:  
CDI-nu/nu-Mäuse (6-8 Wochen alt) wurden subkutan injiziert in die Seite bei  $1 \times 10^6$  Zellen mit einer menschlichen Dickdarmadenokrebszelllinie. Die Mäuse wurden dosiert i.p, i.v. oder p.o. bei 10, 30, 100 oder 300 mg/kg, annähernd beginnend am Tag 10, wenn die Tumorgöße zwischen 50 und 100 mg ist. Die Tiere wurden für 14 aufeinanderfolgende Tage einmal pro Tag dosiert; das Tumorwachstum wurde mit Meßschiebern zweimal wöchentlich überwacht.

**[0133]** Die inhibitorische Wirkung der Verbindungen auf raf-Kinase und daher auf Tumore (zum Beispiel feste Krebsarten), vermittelt durch raf-Kinase, können weiter gezeigt werden in vivo gemäß der Technik von Monia et al. (Nat. Med. 1996, 2, 668-75).

**[0134]** Die obigen Beispiele können wiederholt werden mit ähnlichen Erfolgen durch Ersetzen der generisch oder spezifisch beschriebenen Reagenzien und/oder Arbeitsbedingungen dieser Erfindung für jene, die in den obigen Beispielen verwendet sind.

**[0135]** Aus der obigen Beschreibung können Fachleute leicht die wesentlichen Merkmale dieser Erfindung ermitteln und können ohne vom Geist und Umfang davon abzuweichen, zahlreiche Änderungen und Modifikationen der Erfindung machen, um sie verschiedenen Verwendungen oder Bedingungen anzupassen.

#### Patentansprüche

1. Verbindung aus der nachfolgenden Formel:

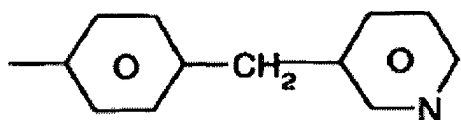
A'-D-B' (II)

oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon, wobei

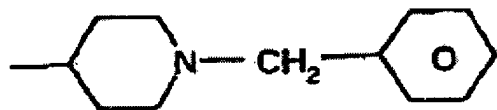
D -NH-C(O)-NH- ist,

A' eine substituierte Isoquinolinyl-Gruppe oder eine nichtsubstituierte Isoquinolinyl-Gruppe oder eine nichtsubstituierte Quinolinyl-Gruppe ist,

B' eine substituierte oder nichtsubstituierte zyklische Struktur aus bis zu 30 Kohlenstoffatomen der Formel  $-\text{L}(\text{ML}^1)_q$  ist, wobei L ein zyklischer Rest mit mindestens 5 Gliedern und direkt an D gebunden umfaßt, L' einen zyklischen Rest mit mindestens 5 Gliedern umfaßt, M ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -O-, -S-, -N(R<sup>7</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -N(R<sup>7</sup>)-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CHX<sup>a</sup>-, -CX<sup>a</sup><sub>2</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, und -N(R<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, wobei m = 1-3, X<sup>a</sup> ein Halogen und R<sup>7</sup> wie nachstehend definiert ist, q eine ganze Zahl von 1-3 ist und jede zyklische Struktur von L ist und L<sup>1</sup> 0-4 Glieder der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, vorausgesetzt, daß B' nicht,



oder



ist, wobei die Substituenten der substituierten Isoquinolinyl-Gruppen von A' ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen bis zu Perhalogen und Wn, wobei n 0-3 ist und jedes W unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, wenigstens einem fünfgliedrigen C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl mit 0-3 Heteroatomen, C<sub>2-10</sub>-Alkenyl, C<sub>1-10</sub>-Alkenoyl, substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkyl, substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, wenigstens einem fünfgliedrigen substituierten C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl mit 0-3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O; -CN, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>-Alkaryl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>-Aralkyl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl mit wenigstens 5 Gliedern und 1-3 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>4</sub>-C<sub>24</sub>-Alkheteroaryl mit wenigstens 5 Gliedern und 1-3 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>-Alkaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>-Aralkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>-Heteroaryl mit wenigstens 5 zyklischen Gliedern und 1-3 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S, C<sub>4</sub>-C<sub>24</sub>-Alkheteroaryl mit wenigstens 5 zyklischen Gliedern und 1-3 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S; -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)-R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, wobei jedes R<sup>7</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, C<sub>2-10</sub>-Alkenyl, C<sub>1-10</sub>-Alkenoyl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkyl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>2-10</sub>-Alkenyl und bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkenoyl;

wobei B' substituiert ist, die Substituenten gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, bis zu Perhalogen und Jn, wobei n 0-3 ist und jedes J unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)-R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, wobei jedes R<sup>7</sup> und R<sup>7</sup>, wie oben für W definiert unabhängig ist, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, wenigstens ein fünfgliedriges C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl mit 0-3 Heteroatomen, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenoyl, C<sub>6-12</sub>-Aryl, wenigstens einem fünfgliedrigen C<sub>3-12</sub>-Hetaryl mit 1-3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, C<sub>7-24</sub>-Aralkyl, C<sub>7-24</sub>-Alkaryl, substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkyl, substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, wenigstens einem fünfgliedrigen substituierten C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl mit 0-3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, substituiertem C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, wenigstens einem J-gliedrigen substituierten C<sub>3-12</sub>-Hetaryl mit 1-3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, substituiertem C<sub>7-24</sub>-Alkaryl und substituiertem C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>-Aralkyl,

vorausgesetzt, daß, wenn B' -L(ML<sup>1</sup>)<sub>q</sub> ist, L<sup>1</sup> nicht durch die Substituenten -C(O)R<sup>a</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> und -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> substituiert ist, wobei jedes R<sup>a</sup> und R<sup>b</sup> unabhängig Wasserstoff oder ein auf Kohlenstoff basierender Rest von bis zu 24 Kohlenstoffatomen ist, wahlweise enthaltend Heteroatome, ausgewählt aus N, S und O, wenn J eine substituierte Gruppe ist, dieses durch Halogen substituiert ist, bis zu Perhalogen oder durch einen oder mehrere Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup> und -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, wobei jedes R<sup>7</sup> und R<sup>7</sup> wie oben für W definiert unabhängig ist.

## 2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei:

R<sup>a</sup> und R<sup>b</sup> jeweils unabhängig C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl mit 0-3 Heteroatomen, C<sub>2-10</sub>-Alkenyl, C<sub>1-10</sub>-Alkenoyl, C<sub>6-12</sub>-Aryl, C<sub>3-12</sub>-Hetaryl mit 1-3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, C<sub>7-24</sub>-Aralkyl, C<sub>7-24</sub>-Alkaryl, substituiertes C<sub>1-10</sub>-Alkyl, substituiertes C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, substituiertes C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl mit 0-3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, substituiertes C<sub>3-12</sub>-Alkaryl oder substituiertes C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>-Aralkyl ist, wobei wenn R<sup>a</sup> eine substituierte Gruppe ist, diese durch Halogen bis zu Perhalogen substituiert ist.

## 3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei L in der Formel -L(ML<sup>1</sup>)<sub>q</sub> für B' ein substituiertes sechsgliedriger zyklischer Hetarylrest, ein nichtsubstituierter sechsgliedriger zyklischer Arylrest oder ein nichtsubstituierter fünf- bis sechsgliedriger zyklischer Hetarylrest ist und L<sup>1</sup> in der Formel -L(ML<sup>1</sup>)<sub>q</sub> von B' ein substituiertes Arylrest mit wenigstens sechs zyklischen Gliedern, ein nichtsubstituierter Arylrest mit wenigstens sechs zyklischen Gliedern, ein substituiertes Hetarylrest mit wenigstens fünf zyklischen Gliedern oder ein nichtsubstituierter Hetarylrest mit wenigstens fünf zyklischen Gliedern ist, wobei die genannten Hetarylreste 1 bis 4 Glieder aufweisen, die ausgewählt sind aus der Gruppe von Heteroatomen bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und

Schwefel, wobei die Differenz des Hetarylrests Kohlenstoff ist.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei L und L' jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Thiophen, Phenyl, substituiertem Phenyl, Pyridinyl, substituiertem Pyridinyl, Pyrimidinyl, substituiertem Pyrimidinyl, Naphthyl, substituiertem Naphthyl, Quinolinyl, substituiertem Quinolinyl, Isoquinodiyl und substituiertem Isoquinodiyl.

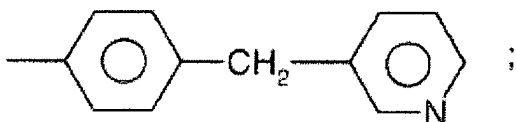
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei B' eine substituierte Gruppe ist, substituiert durch -CN, Halogen, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, -OH, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkyl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, -O(R<sup>7</sup>), -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup> oder -NO<sub>2</sub>, wobei jedes R<sup>7</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, C<sub>2-10</sub>-Alkenyl, C<sub>1-10</sub>-Alkenoyl, bis zu Perhalogen substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkyl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>2-10</sub>-Perhalogenalkenyl und bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkenoyl.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei M in der Formel -L-(ML<sup>1</sup>) für B' -O-, -CH<sub>2</sub>-, -S-, -NH-, -C(O)-, -O-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-O- steht.

7. Verbindung der Formel A'-D-B' oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon, wobei D-NH-C(O)-NH- ist,

A' eine substituierte Isoquinolinyl-Gruppe oder eine nichtsubstituierte Isoquinolinyl-Gruppe oder eine nichtsubstituierte Quinolinyl-Gruppe ist,

B' von der Formel -L-(ML<sup>1</sup>)<sub>q</sub> ist, wobei L Phenyl oder substituiertes Phenyl ist und L<sup>1</sup> Phenyl, substituiertes Phenyl, Pyridinyl oder substituiertes Pyridinyl ist, q eine ganze Zahl von 1-2 ist und M ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -O-, -S-, -N(R<sup>7</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -(CH)<sub>m</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>7</sup>)-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CHX<sup>a</sup>-, -CX<sup>a</sup><sub>2</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, und -N(R<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, wobei m = 1-3, X<sup>a</sup> ein Halogen und R<sup>7</sup> wie nachfolgend definiert ist, vorausgesetzt, daß B' nicht



ist;

wobei die Substituenten für die substituierten Isoquinolinyl-Gruppen von A' ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, bis zu Perhalogen und Wn, wobei n 0-3 ist und jedes W unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, wenigstens einem fünfgliedrigen C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl mit 0-3 Heteroatomen, C<sub>2-10</sub>-Alkenyl, C<sub>1-10</sub>-Alkenoyl, substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkyl, substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, wenigstens einem fünfgliedrigen substituierten C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl mit 0-3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O; -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)-R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, wobei jedes R<sup>7</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, C<sub>2-10</sub>-Alkenyl, C<sub>1-10</sub>-Alkenoyl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkyl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>2-10</sub>-Alkenyl und bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkenoyl;

wobei B' substituiert ist, die Substituenten gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, bis zu Perhalogen und Jn, wobei n 0-3 ist und jedes J unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, wobei jedes R<sup>7</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig wie oben für W definiert ist, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, wenigstens ein fünfgliedriges C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl mit 0-3 Heteroatomen, C<sub>2-10</sub>-Alkenyl, C<sub>1-10</sub>-Alkenoyl, C<sub>6-12</sub>-Aryl, wenigstens ein fünfgliedriges C<sub>3-12</sub>-Hetaryl mit 1-3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, C<sub>7-24</sub>-Aralkyl, C<sub>7-24</sub>-Alkaryl, substituiertes C<sub>1-10</sub>-Alkyl, substituiertes C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, wenigstens ein fünfgliedriges substituiertes C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl mit 0-3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, substituiertes C<sub>6-14</sub>-Aryl, wenigstens einem fünfgliedrigen substituierten C<sub>3-12</sub>-Hetaryl mit 1-3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, substituiertes C<sub>7-24</sub>-Alkaryl und substituiertes C<sub>7-24</sub>-Aralkyl ist, vorausgesetzt, daß L<sup>1</sup> nicht durch die Substituenten -C(O)R<sup>a</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> und -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> substituiert ist, wobei R<sup>a</sup> und R<sup>b</sup> jeweils unabhängig Wasserstoff oder ein auf Kohlenstoff basierender Rest von bis zu 24 Kohlenstoffatomen ist, wahlweise enthaltend Heteroatome, ausgewählt aus N, S und O.

8. Verbindung nach Anspruch 7, wobei die Substituenten für B' ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus -CN, Halogen, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, -OH, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkyl und bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkoxy.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die substituierten Isoquinolinyle von A' 1-3 Substituenten aufweisen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, bis zu Perhalogen-sub-

stituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkyl, -CN, -OH, Halogen, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkoxy und wenigstens fünfgliedrigen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-heterozyklischen Einheiten, umfassend 1 bis 2 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel.

10. Verbindung nach Anspruch 7 oder 8, wobei die substituierten Isoquinolinyle von A' 1-3 Substituenten aufweisen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkyl, -CN, -OH, Halogen, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkoxy und wenigstens fünfgliedrigen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-heterozyklischen Einheiten, umfassend 1 bis 2 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel.

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei L und L' jeweils unabhängig Phenyl, substituiertes Phenyl, Pyridinyl, substituiertes Pyridinyl, Pyrimidinyl oder substituiertes Pyrimidinyl sind.

12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei L<sup>1</sup> 1 bis 3 mal durch einen oder mehrere der Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, -CN, -OH, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy und bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 7, 8 und 10, wobei L<sup>1</sup> 1 bis 3 mal durch einen oder mehrere der Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, -CN, -OH, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy und bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy.

14. Verbindung nach Anspruch 1, wobei jeder Substituent J unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, -CN, -OH, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)-R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, wobei R<sup>7</sup> und R<sup>7</sup>, jeweils unabhängig sind, wie für W in Anspruch 1 definiert, M -O-, -S-, -N(R<sup>7</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O- und -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- ist, wobei m = 1-3 und L<sup>1</sup> Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, substituiertes Phenyl, substituiertes Pyridinyl und substituiertes Pyrimidinyl ist mit Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus -CN; -OH; Halogen bis zu Perhalogen; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkoxy und halogensubstituiertem, bis zu Perhalogen substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy.

15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, die ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz einer Verbindung der Formel II ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- basischen Salzen von organischen Säuren und anorganischen Säuren, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Trifluorsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluol Benzolsulfonsäure (Tosylatsalz), 1-Naphtalinsulfonsäure, 2-Naphtalinsulfonsäure, Essigsäure, Schwefelsäure, 2-Naphtalinsulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Oxasäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Phenylelessigsäure, und Mandelsäure sowie
- sauren Salzen von organischen und anorganischen Basen, die Kationen enthalten, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkalikationen, Erdalkalikationen, dem Ammoniumkation, aliphatischen substituierten Ammoniumkationen und aromatischen substituierten Ammoniumkationen.

16. Verbindung nach Anspruch 7, die ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz von einer Verbindung der Formel II sind, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- basischen Salzen von organischen Säuren und anorganischen Säuren, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Trifluorsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure (Tosylatsalz), 1-Naphtalinsulfonsäure, 2-Naphtalinsulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Oxasäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Phenylelessigsäure, und Mandelsäure sowie
- sauren Salzen von organischen und anorganischen Basen, die Kationen enthalten, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkalikationen, Erdalkalikationen, dem Ammoniumkation, aliphatischen substituierten Ammoniumkationen und aromatischen substituierten Ammoniumkationen.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach Anspruch 1 und einen physiologisch akzeptablen Träger.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach Anspruch 7 und einen physiologisch akzeptablen Träger.

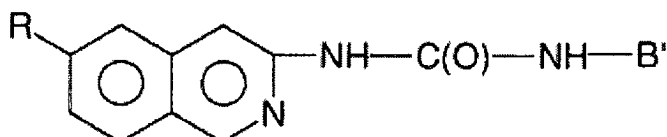
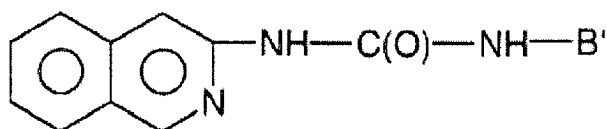
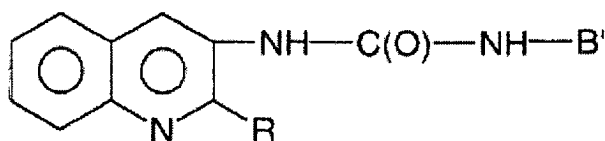
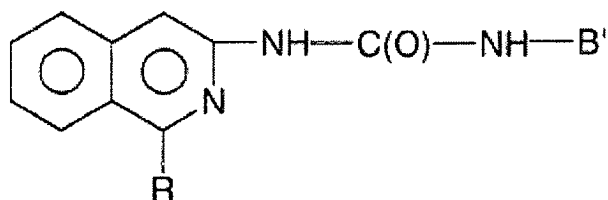
19. Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

N-(3-Isoquinolinyl)-N'-(4-(4-Pyridinyloxy)Phenyl)Harnstoff;

N-(1-(4-Methylpiperazinyl)-3-Isoquinolinyl)-N'(4-(4-Pyridinyloxy)Phenyl)Harnstoff oder einem pharmazeutisch unbedenklichen Salz davon.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach Anspruch 19 und einen physiologisch akzeptablen Träger.

21. Verbindung nach Anspruch 1 einer der nachfolgenden Formeln



wobei B' wie in Anspruch 1 definiert ist und R ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C<sub>1-10</sub> Alkyl, C<sub>1-10</sub> Alkoxy, C<sub>2-10</sub> Alkenyl, C<sub>1-10</sub> Alkenoyl, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)-R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, wobei jedes R<sup>7</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, C<sub>2-10</sub>-Alkenyl, C<sub>1-10</sub>-Alkenoyl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkyl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>2-10</sub>-Alkenyl und bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1-10</sub>-Alkenoyl.

22. Verbindung nach Anspruch 1, wobei L ist:

(i) Phenyl, wahlweise substituiert durch 1-3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus R<sup>7</sup>, OR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, C(O)R<sup>7</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, Halogen, Cyano und Nitro oder

(ii) Pyridyl, wahlweise substituiert durch 1-3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus R<sup>7</sup>, OR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, C(O)R<sup>7</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, Halogen, Cyano und Nitro oder

(iii) Pyrimidinyl, wahlweise substituiert durch 1-3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus R<sup>7</sup>, OR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, C(O)R<sup>7</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, Halogen, Cyano und Nitro.

23. Verbindung nach Anspruch 1, wobei L<sup>1</sup> Phenyl, Pyridinyl oder Pyrimidinyl ist.

24. Verbindung nach Anspruch 1,

wobei L ist:

(I) Phenyl, wahlweise substituiert durch 1-3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus linearem oder verzweigtem C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, linearem oder verzweigtem C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alk-

- oxy, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Dialkylamino, Halogen, Cyano und Nitro oder
- (II) Pyridyl, wahlweise substituiert durch 1-3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus linearem oder verzweigtem C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, linearem oder verzweigtem C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Dialkylamino, Halogen, Cyano und Nitro und L<sup>1</sup> einen zyklischen Rest umfaßt, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:
- (ii) Naphthyl, wahlweise substituiert durch 1-3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus R<sup>7</sup>, OR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, Halogen, Cyano und Nitro;
- (iii) Pyridyl, wahlweise substituiert durch 1-3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus R<sup>7</sup>, OR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, Halogen, Cyano und Nitro;
- (iv) Pyrimidinyl, wahlweise substituiert durch 1-3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus R<sup>7</sup>, OR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, Halogen, Cyano und Nitro;
- (v) Quinoliny, wahlweise substituiert durch 1-3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus R<sup>7</sup>, OR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, Halogen, Cyano und Nitro;
- (vi) Isoquinoliny, wahlweise substituiert durch 1-3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus R<sup>7</sup>, OR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, Halogen, Cyano und Nitro und wobei jedes R<sup>7</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig
- (a) Wasserstoff
- (b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineares oder verzweigtes Alkyl, bis zu Perhalogen-substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineares oder verzweigtes Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy und Hydroxy;
- (c) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, wahlweise substituiert durch 1-3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> linearem oder verzweigtem Alkyl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> linearem oder verzweigtem Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Hdroxy und Halogen;
- (d) Phenyl, wahlweise substituiert durch 1-3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> linearem oder verzweigtem Alkyl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> linearem oder verzweigtem Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Hdroxy und Halogen;
- (e) 5- bis 6-gliedriges monzyklisches Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, N und S oder 8- bis 10-gliedriges bityklisches Heteroaryl mit 1-6 Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, N und S, wahlweise substituiert durch 1-3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus linearem oder verzweigtem C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-linearem oder verzweigtem Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Hdroxy und Halogen;
- (f) C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-Phenyl, wahlweise substituiert durch 1-3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus linearem oder verzweigtem C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, bis zu Perhalogen-substituiertem, linearem oder verzweigtem C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Hdroxy und Halogen und
- (g) bis zu Perhalogen-substituiertes lineares, verzweigtes oder zyklisches C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl ist und wo nicht Perhalogen-substituiert, wahlweise substituiert ist durch 1-3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> linearem oder verzweigtem Alkyl, bis zu Perhalogen-substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> linearem oder verzweigtem Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Alkoxy, Hdroxy.

25. Verbindung nach Anspruch 1, wobei A', L und L<sup>1</sup> einer der nachfolgenden Kombinationen folgen:

- AA' = Isoquinoliny, L = Phenyl und L<sup>1</sup> ist Phenyl, Pyridiny, Quinoliny oder Isoquinoliny,  
 A' = Isoquinoliny, L = Pyridiny und L<sup>1</sup> ist Phenyl, Pyridiny, Quinoliny oder Isoquinoliny,  
 A' = Quinoliny, L = Phenyl und L<sup>1</sup> ist Phenyl, Pyridiny, Quinoliny oder Isoquinoliny,  
 A' = Quinoliny, L = Pyridiny und L<sup>1</sup> ist Phenyl, Pyridiny, Quinoliny oder Isoquinoliny,  
 A' = substituiertes Quinoliny, L = Phenyl und L<sup>1</sup> ist Phenyl, Pyridiny, Quinoliny oder Isoquinoliny, oder  
 A' = substituiertes Quinoliny, L = Pyridiny und L<sup>1</sup> ist Phenyl, Pyridiny, Quinoliny oder Isoquinoliny.

26. Verbindung nach Anspruch 1, wobei L<sup>1</sup> Pyridyl ist.

27. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krankheit, bei der die Hemmung des Raf-Kinasestoffwechselwegs erforderlich ist.

28. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Tumors und/oder eines durch Raf-Kinase vermittelten krebsartigen Zellwachstums.

29. Verwendung nach Anspruch 27 oder 28, wobei es sich bei der genannten Krankheit um Mäusekrebs, solide Krebsarten, wie z.B. Karzinomen, beispielsweise der Lunge, der Bauchspeicheldrüse, der Schilddrüse, der Blase oder des Darms, um Knochenmarkerkrankungen, wie z.B. Knochenmarkleukämie oder um Drüsen-geschwülste, wie z.B. villöse Darmdrüsen-geschwülste, handelt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen