

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

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum

14. September 2017 (14.09.2017)



WIPO | PCT



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2017/153234 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 401/12 (2006.01) C07D 419/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2017/054871

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. März 2017 (02.03.2017)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
16159488.2 9. März 2016 (09.03.2016) EP

(71) Anmelder: BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; MüllerStrasse
178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: BECK, Hartmut; Ursula-von-Reibnitz-Straße
69, 42287 Wuppertal (DE). THALER, Tobias; Adalbert-
Stifter-Weg 54, 42109 Wuppertal (DE). KAST, Raimund;
Nachtigallenweg 79, 42349 Wuppertal (DE).
MEININGHAUS, Mark; Malerstraße 20, 42105
Wuppertal (DE). MEIBOM, Daniel; In den Birken 62b,
42113 Wuppertal (DE). TERJUNG, Carsten; Am Knüpp
64, 44799 Bochum (DE). LUSTIG, Klemens; Falkenberg
159, 42113 Wuppertal (DE). MIYATAKI
ONDOZABAL, Hideki; Vereinstr. 13, 42119 Wuppertal
(DE).

(74) Anwalt: BIP PATENTS; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789
Monheim am Rhein NRW (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG,
KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: SUBSTITUTED N-CYCLO-2-ARYL-QUINOLINE-4-CARBOXAMIDES AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung : SUBSTITUIERTE N-CYCLO-2-ARYLCHINOLIN-4-CARBOXAMIDE UND IHRE VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to new substituted N-Cyclo-2-aryl-quinoline-4-carboxamide derivatives, to methods for the
production thereof, to the use thereof either alone or in combination for treating and/or preventing diseases and to their use for
producing drugs for treating and/or preventing diseases, particularly for the treatment and/or prevention of fibrotic and inflammatory
diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte N-Cyclo-2-arylchinolin-4-carboxamid-Derivate,
Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prävention von
Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten,
insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention von fibrotischen und inflammatorischen Erkrankungen.



WO 2017/153234 A1

SUBSTITUIERTE N-CYCLO-2-ARYLCHINOLIN-4-CARBOXAMIDE UND IHRE VERWENDUNG

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte *N*-Cyclo-2-arylchinolin-4-carboxamid-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention von fibrotischen und inflammatorischen Erkrankungen.

Prostaglandin F₂α (PGF₂α) gehört zur Familie der bioaktiven Prostaglandine, die Derivate der Arachidonsäure darstellen. Nach Freisetzung aus Membranphospholipiden durch A₂-Phospholipasen wird die Arachidonsäure durch Cyclooxygenasen zu dem Prostaglandin H₂ (PGH₂) oxidiert, welches durch die PGF-Synthase weiter zu PGF₂α umgewandelt wird. Zu einem wesentlich geringeren Anteil kann PGF₂α auch aus anderen Prostaglandinen wie PGE₂ oder PGD₂ enzymatisch gebildet werden [Watanabe *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1985**, 260,7035-7041]. PGF₂α wird nicht gespeichert, sondern nach der Synthese sofort freigesetzt, wodurch es lokal seine Wirkungen entfaltet. PGF₂α ist ein instabiles Molekül ($t_{1/2} < 1$ Minute), welches schnell enzymatisch in Lunge, Leber und Niere zu einem inaktiven Metaboliten, 15-Ketodihydro-PGF₂α, umgelagert wird [Basu *et al.*, *Acta Chem. Scand.* **1992**, 46, 108-110]. 15-Ketodihydro-PGF₂α ist in größeren Mengen im Plasma und später auch im Urin sowohl unter physiologischen als auch pathophysiologischen Bedingungen detektierbar.

Die biologischen Effekte von PGF₂α kommen durch die Bindung und Aktivierung eines membranständigen Rezeptors, des PGF₂α-Rezeptors oder auch so genannten FP-Rezeptors, zustande. Der FP-Rezeptor gehört zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die durch sieben Transmembrandomänen charakterisiert sind. Neben dem humanen FP-Rezeptor konnten auch die FP-Rezeptoren von Maus und Ratte kloniert werden [Abramovitz *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 2632-2636; Sugimoto *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 1356-1360; Kitanaka *et al.*, *Prostaglandins* **1994**, 48, 31-41]. Im Menschen existieren zwei Isoformen des FP-Rezeptors, FPA und FPB. Von den Prostanoid-Rezeptoren ist der FP-Rezeptor am wenigsten selektiv, da an ihn neben PGF₂α noch PGD₂ und PGE₂ mit nanomolaren Affinitäten binden [Woodward *et al.*, *Pharmacol. Rev.* **2011**, 63, 471-538]. Stimulation des FP-Rezeptors führt primär zur Gq-abhängigen Aktivierung der Phospholipase C, was in Freisetzung von Calcium und einer Aktivierung der Diacylglycerol-abhängigen Proteinkinase C (PKC) resultiert. Der erhöhte intrazelluläre Calciumspiegel führt zur Calmodulin-vermittelten Stimulation der Myosin-leichte Ketten-Kinase (MLCK). Neben der Kopplung an das G-Protein Gq kann der FP-Rezeptor über G12/G13 auch die Rho/Rhokinase-Signaltransduktionskaskade aktivieren sowie über Gi-Kopplung alternativ den Raf/MEK/MAP-Signalweg stimulieren [Woodward *et al.*, *Pharmacol. Rev.* **2011**, 63, 471-538].

PGF2 α ist an der Regulation zahlreicher physiologischer Funktionen, wie z.B. Ovarialfunktionen, Embryonalentwicklung, Veränderungen in der Gebärmutterschleimhaut, Gebärmutterkontraktion, Luteolyse und in der Induktion von Geburtswehen und der Entbindung, beteiligt. PGF2 α wird auch im Endometrium in Epithelialzellen synthetisiert, wo es die zelluläre Proliferation stimuliert [Woodward *et al.*, *Pharmacol. Rev.* **2011**, 63, 471-538]. Außerdem ist PGF2 α ein potenter Stimulator der Glattmuskel-, Gefäß- und Bronchokonstriktion und ist in akuten und chronischen inflammatorischen Prozessen involviert [Basu, *Mol. Cells* **2010**, 30, 383-391]. So konnte gezeigt werden, dass 15-keto-dihydro-PGF2 α , ein stabiler Metabolit von PGF2 α , systemisch in Patienten mit rheumathoider Arthrose, psoriatischer Arthrose und Osteoarthritis, detektiert werden konnte. In der Niere ist PGF2 α an der Wasserabsorption, Natriurese und Diurese beteiligt. In den Augen reguliert PGF2 α den intraokularen Druck. PGF2 α spielt auch eine wichtige Rolle im Knochenmetabolismus: Das Prostaglandin stimuliert den Natrium-abhängigen Transport von anorganischem Phosphat in Osteoblasten und es steigert die Freisetzung von Interleukin-6 und des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) in Osteoblasten; außerdem ist PGF2 α ein starkes Mitogen und ein Überlebensfaktor für Osteoblasten [Agas *et al.*, *J. Cell Physiol.* **2013**, 228, 25-29].

Erhöhte PGF2 α / FP Rezeptor Aktivität führte auch zur Hochregulation von tumorigenen und angiogenen Genen wie COX-2 (Sales *et al.*, **2007**, *Endocrinology* 148:3635–44), FGF-2 und VEGF (Sales *et al.*, **2010** *Am J Pathol* 176:431) was darauf hinweist, daß der FP Rezeptor endometriales Tumorstadium durch Regulation von vaskulären Funktionen stimuliert. Darüber hinaus ist der FP Rezeptor an der Regulation der Proliferation endometrialer Epithelialzellen beteiligt und kann deren Adhäsion an die extrazelluläre Matrix und Motilität beeinflussen. Die Befunde deuten darauf hin, daß PGF2 α / FP Rezeptor eine multifaktorielle Rolle in endometrialen Adenokarzinomen spielt (Yang *et al.*, **2013** *J Recept Signal Transduct*, 33(1): 14–27).

Erhöhte Expression des FP Rezeptors in Vorläuferzellen von Oligodendrozyten (OPCs) könnte ein Marker für Schädigung von Oligodendrozyteng und aktivem Myelin sein (Soldan *et al.*, *Neurology* **2015**, 84). Nach Autopsie konnte in Geweben von Patienten mit multipler Sklerose (MS) die Expression des FP Rezeptors auf OPCs in der Nähe der Ränder von MS Plaques beobachtet werden. Keine FP Rezeptorexpression wurde in Kontrollproben weißer Gehirns-substanz gefunden. Dies deutet darauf hin, daß der FP Rezeptor eine Rolle in der Entstehung von multipler Sklerose spielt (Carlson *et al.*, **2015**, *Mult. Sclerosis*. 23 (11) 467-468).

Verletzungen des Gehirns führen zur Hochregulation von Prostaglandinen, vor allem des proinflammatorischen PGF2 α und zur Überaktivierung des FP Rezeptors. So konnte mit FP Rezeptor defizienten Mäusen und Behandlung mit dem FP-Antagonisten AI-8810 signifikante neuroprotektive Effekte nach Okklusion der Zerebralarterie gezeigt werden (Kim *et al.*, **2012**, *Neurobiol Disease* 48, 58-65).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die PGF2 α -FP-Rezeptoraktivierung in verschiedenen kardiovaskulären Dysfunktionen, wie z.B. Myokardialer Fibrose, Myokardinfarkt und Hypertension, involviert ist [Zhang *et al.*, *Frontiers in Pharmacol.* **2010**, 1, 1-7; Ding *et al.*, *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, **2012**, 44, 1031-1039; Ding *et al.*, *J. Mol. Med.*, **2014**, 6, 629-640].

- 5 So ist der Hauptmetabolit von PGF2 α , 15-keto-dihydro-PGF2 α bei Menschen mit Lebensbedingungen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko, wie z.B. bei Rauchern (Helmersson *et al.*, **2005** *Atherosclerosis* 181, 201-207), Fettleibigkeit (Sinaiko *et al.*, **2005** *Circulation* 111, 1985-1991), Diabetes Typ I (Basu *et al.*, **2005**) und Diabetes Typ II (Helmersson *et al.*, **2004**, *Circulation* 109, 1729-1734) erhöht. (Zhang *et al.*, *Frontiers in Pharmacol* **2010**, 1:1-7). Auch konnte
10 gezeigt werden, daß ein genetischer Polymorphismus in einer chinesischen Subpopulation zu erhöhter Transkription des FP Genes und erhöhter Vasokontraktilität führt (Xiao *et al.*, **2015**, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 35:1687-1695).

- Außerdem ist der PGF2 α -Rezeptor (FP) bei Gelenksentzündungen und der Regulation der Signalkaskade des des knochenmorphogenetischen Proteins (BMP) beteiligt und fördert die Differenzierung von Chondrozyten [Kim *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, **2015**, 1853, 500-512]. Stabile-
15 re Analoga von PGF2 α wurden zur Östrussynchronisierung und zur Beeinflussung humaner Reproduktionsfunktionen entwickelt sowie zur Reduktion des intraokularen Drucks für die Behandlung des Glaukoms eingesetzt [Basu, *Mol. Cells* **2010**, 30, 383-391]. Bei letzterer Anwendung wurde als Nebenwirkung die Stimulation von Haarwachstum, zB das von Wimpern, durch die
20 chemisch stabileren PGF2 α Analoga wie zB Latanoprost beobachtet. (Johnston *et al.*, *Am J Ophthalmol* **1997**, 124-544-547). Auch werden die Gene des FP Rezeptors in menschlichen Haarfollikeln der Kopfhaut exprimiert (Khidhir *et al.*, *J Invest Dermatol*, **2009**, Abstr 607). Diese Befunde legen die Vermutung nahe, daß der FP Rezeptor an der Regulation des Haarwachstums beteiligt ist und auch bei Erkrankungen wie z.B. Hirsutismus beteiligt sein kann.

- 25 In Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) konnte gezeigt werden, dass der stabile PGF2 α -Metabolit 15-Ketodihydro-PGF2 α im Plasma signifikant erhöht ist und dass die Spiegel von 15-Ketodihydro-PGF2 α mit funktionalen Parametern, wie z.B. der forcierten Vitalkapazität (FVC), der Diffusionsstrecke von Kohlenmonoxid in der Lunge (DLCO) und dem 6-Minuten-Gehtest, korrelieren. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Plasma-15-
30 Ketodihydro-PGF2 α und der Mortalität der Patienten festgestellt werden [Aihara *et al.*, *PLoS One* **2013**, 8, 1-6]. In Übereinstimmung damit wurde auch gezeigt, dass die Stimulation von humanen Lungenfibroblasten mit natürlich vorkommenden Silikastäuben, die im Menschen bei chronischer Inhalation zu Silikose und als Folge Lungenfibrose führen können, eine starke Hochregulation der PGF2 α -Synthese bewirkt [O'Reilly *et al.*, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*
35 **2005**, 288, L1010-L1016]. In der Bleomycin-induzierten Lungenfibrose in Mäusen führte das Ausschalten des FP-Rezeptors durch Knock-down (FP-/-) zu deutlich reduzierter pulmonaler Fib-

rose im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen [Oga *et al.*, *Nat. Med.* **2009**, 15, 1426-1430]. In FP-/- Mäusen war nach Bleomycin-Gabe eine signifikante Reduktion des Hydroxyprolinegehalts sowie eine verminderte Induktion von profibrotischen Genen im Lungengewebe zu sehen. Außerdem war die Funktion der Lunge in FP-/- Mäusen im Vergleich zu den Wildtyp-Mäusen deutlich verbessert. In humanen Lungenfibroblasten stimuliert PGF2 α die Proliferation und die Kollagenproduktion über den FP-Rezeptor. Da dies unabhängig von dem profibrotischen Mediator TGF β erfolgt, stellt die PGF2 α / FP-Rezeptor-Signalkaskade einen eigenständigen Weg bei der Entstehung der Lungenfibrose dar [Oga *et al.*, *Nat. Med.* **2009**, 15, 1426-1430]. Diese Befunde zeigen, dass der FP-Rezeptor ein therapeutisches Zielprotein zur Behandlung von IPF ist [Olman, *Nat. Med.* **2009**, 15, 1360-1361]. Die Beteiligung von PGF2 α bei der Induktion von fibrotischen Veränderungen konnte auch an kardialen Maus-Fibroblasten [Ding *et al.*, *Int. J. Biochem. & Cell Biol.* **2012**, 44, 1031-1039], in einem Tiermodell der Sklerodermie [Kanno *et al.*, *Arthritis Rheum.* **2013**, 65, 492-502] sowie an Synoviozyten aus Patienten mit Kniegelenksarthrose [Bastiaansen *et al. Arthritis Rheum.* **2013**, 65, 2070-2080] gezeigt werden.

Es wird daher angenommen, dass der FP-Rezeptor bei vielen Erkrankungen, Verletzungen und pathologischen Veränderungen, deren Entstehung und/oder Progression mit einem entzündlichen Geschehen und/oder einem proliferativen und fibroproliferativen Gewebe- und Gefäßumbau in Zusammenhang steht, eine wichtige Rolle spielt. Dies können insbesondere Erkrankungen und/ oder Schädigungen der Lunge, des Herz-Kreislauf-Systems oder der Niere sein, oder es kann sich hierbei um eine Erkrankung des Blutes, eine Krebs-Erkrankung oder um andere entzündliche Erkrankungen handeln.

In diesem Zusammenhang zu nennende inflammatorische und fibrotische Erkrankungen und Schädigungen der Lunge sind insbesondere die idiopathische Lungenfibrose, die pulmonale Hypertonie, das Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS), die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma und zystische Fibrose. Erkrankungen und Schädigungen des Herz-Kreislauf-Systems, in denen der FP-Rezeptor involviert ist, sind zum Beispiel Gewebeveränderungen nach einem Myokardinfarkt und bei der Herzinsuffizienz. Erkrankungen der Niere sind zum Beispiel Niereninsuffizienz und Nierenversagen. Eine Erkrankung des Blutes ist zum Beispiel die Sichelzellanämie. Beispiele für einen Gewebeab- und -umbau bei Krebsprozessen sind das Einwandern von Krebszellen in das gesunde Gewebe (Metastasenbildung) und die Neubildung von versorgenden Blutgefäßen (Neo-Angiogenese). Andere entzündliche Krankheiten, bei denen der FP-Rezeptor eine Rolle spielt, sind zum Beispiel Arthrose und Multiple Sklerose.

Die idiopathische Lungenfibrose oder idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine progrediente Lungenerkrankung, die unbehandelt durchschnittlich innerhalb von 2.5 bis 3.5 Jahren nach Diagnosestellung zum Tode führt. Die Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist älter als 60 Jahre, und Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Der

Krankheitsbeginn der IPF ist schleichend und durch eine zunehmende Atemnot und trockenen Reizhusten gekennzeichnet. IPF gehört zur Gruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP), einer heterogenen Gruppe von Lungenerkrankungen, die durch Fibrose und Inflammation unterschiedlichen Grades charakterisiert sind und die mit Hilfe klinischer, bildgebender und feingeweblicher Kriterien unterschieden werden. Innerhalb dieser Gruppe hat die idiopathische pulmonale Fibrose aufgrund ihrer Häufigkeit und des aggressiven Verlaufs eine besondere Bedeutung [Ley *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2011**, 183, 431-440]. Die IPF kann entweder sporadisch oder familiär gehäuft auftreten. Die Ursachen sind derzeit nicht geklärt. In den letzten Jahren wurden jedoch zahlreiche Hinweise dafür gefunden, dass eine chronische Schädigung des Alveolarepithels zur Freisetzung von profibrotischen Zytokinen/Mediatoren führt, gefolgt von einer gesteigerten Fibroblastenproliferation und einer vermehrten Kollagenfaserbildung, wodurch es zu einer fleckenförmigen Fibrose und der typischen honigwabenartigen Struktur der Lunge kommt [Strieter *et al.*, *Chest* **2009**, 136, 1364-1370]. Die klinischen Folgen der Fibrosierung sind eine Abnahme der Elastizität des Lungengewebes, eine Verminderung der Diffusionskapazität sowie die Entwicklung einer schweren Hypoxie. Lungenfunktionell kann entsprechend eine Verschlechterung der forcierten Vitalkapazität (FVC) und der Diffusionskapazität (DLCO) festgestellt werden. Wesentliche und prognostisch bedeutende Komorbiditäten der IPF sind die akute Exazerbation und die pulmonale Hypertonie [von der Beck *et al.*, *Der Pneumologe* **2013**, 10(2), 105-111]. Die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie bei interstitiellen Lungenerkrankungen liegt bei 10-40% [Lettieri *et al.*, *Chest* **2006**, 129, 746-752; Behr *et al.*, *Eur. Respir. J.* **2008**, 31, 1357-1367]. Es gibt gegenwärtig keine kurative Behandlung für die IPF – mit Ausnahme der Lungentransplantation.

Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine progrediente Lungenerkrankung, die unbehandelt durchschnittlich innerhalb von 2.8 Jahren nach Diagnosestellung zum Tode führt. Definitionsgemäß liegt bei einer chronischen pulmonalen Hypertonie ein pulmonal-arterieller Mitteldruck (mPAP) von > 25 mmHg in Ruhe oder > 30 mmHg unter Belastung vor (Normalwert < 20 mmHg). Die Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie ist gekennzeichnet durch Vaskokonstriktion und ein Remodeling der Pulmonalgefäße. Bei der chronischen PH kommt es zu einer Neomuskularisierung primär nicht muskularisierter Lungengefäße, und die Gefäßmuskulatur der bereits muskularisierten Gefäße nimmt an Umfang zu. Durch diese zunehmende Obliteration der Lungenstrombahn kommt es zu einer progredienten Belastung des rechten Herzens, die zu einer verminderten Auswurfleistung des rechten Herzens führt und letztlich in einem Rechtsherzversagen endet [M. Humbert *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.* **2004**, 43, 13S-24S]. Wenn auch die idiopathische (oder primäre) pulmonal-arterielle Hypertonie (IPAH) eine sehr seltene Erkrankung ist, so ist die sekundäre pulmonale Hypertonie (non-PAH PH, NPAHPH) weit verbreitet, und es wird zur Zeit angenommen, dass PH die dritthäufigste kardiovaskuläre Krankheitsgruppe nach koronarer Herzkrankheit und systemischem Bluthochdruck ist [Naeije,

in: A. J. Peacock *et al.* (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., **2011**, 3]. Die Einteilung der pulmonalen Hypertonie in verschiedene Gruppen gemäß der jeweiligen Ätiologie erfolgt seit 2008 nach der Dana Point-Klassifikation [D. Montana und G. Simonneau, in: A. J. Peacock *et al.* (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., **2011**, 197-206].

Trotz aller Fortschritte in der Therapie der PH gibt es bisher keine Aussicht auf Heilung dieser schwerwiegenden Erkrankung. Auf dem Markt befindliche Therapien (z.B. Prostacyclin-Analoga, Endothelinrezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-Inhibitoren) sind in der Lage, die Lebensqualität, die körperliche Belastbarkeit und die Prognose der Patienten zu verbessern.

Hierbei handelt es sich um systemisch applizierte, primär hämodynamisch wirkende Therapieprinzipien, die den Gefäßtonus beeinflussen. Die Anwendbarkeit dieser Medikamente ist durch die z.T. gravierenden Nebenwirkungen und/oder aufwendigen Applikationsformen eingeschränkt. Der Zeitraum, über den unter einer spezifischen Monotherapie die klinische Situation der Patienten stabilisiert oder verbessert werden kann, ist begrenzt (z.B. aufgrund einer Toleranzentwicklung). Es erfolgt schließlich eine Therapieeskalation und somit eine Kombinationstherapie, bei der mehrere Medikamente gleichzeitig gegeben werden müssen. Zur Zeit sind diese Standardtherapeutika nur zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) zugelassen. Bei sekundären Formen der PH, wie z.B. PH-COPD, scheiterten diese Therapieprinzipien (z.B. Sildenafil, Bosentan) in klinischen Studien, da sie infolge einer unselektiven Vasodilatation zu einer Absenkung (Entsättigung) des arteriellen Sauerstoffgehalts bei den Patienten führten. Ursache hierfür ist wahrscheinlich eine ungünstige Beeinflussung der Ventilations-Perfusions-Anpassung innerhalb der Lunge bei heterogenen Lungenerkrankungen aufgrund der systemischen Gabe unselektiver Vasodilatoren [I. Blanco *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2010**, 181, 270-278; D. Stolz *et al.*, *Eur. Respir. J.* **2008**, 32, 619-628].

Neue Kombinationstherapien sind eine der aussichtsreichsten zukünftigen Therapieoptionen zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie. In diesem Zusammenhang ist die Erkundung neuer pharmakologischer Mechanismen zur Behandlung der PH von besonderem Interesse [Ghofrani *et al.*, *Herz* **2005**, 30, 296-302; E. B. Rosenzweig, *Expert Opin. Emerging Drugs* **2006**, 11, 609-619; T. Ito *et al.*, *Curr. Med. Chem.* **2007**, 14, 719-733]. Vor allem solche neuen Therapieansätze, die mit den bereits auf dem Markt befindlichen Therapiekonzepten kombinierbar sind, könnten Grundlage einer effizienteren Behandlung sein und somit einen großen Vorteil für die Patienten bringen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung schließt der Begriff pulmonale Hypertonie sowohl primäre als auch sekundäre Unterformen (NPAHPH) ein, wie sie nach der Dana Point-Klassifikation gemäß ihrer jeweiligen Ätiologie definiert worden sind [D. Montana und G. Simonneau, in: A. J. Peacock *et al.* (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., 2011, 197-206; Hoeper *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **2009**, 54 (1), Suppl. S, S85-

S96]. Hierzu gehört insbesondere in Gruppe 1 die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), zu der unter anderem die idiopathischen und die familiären Formen zählen (IPAH bzw. FPAH). Des weiteren umfasst PAH auch die persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen sowie die assoziierte pulmonal-arterielle Hypertonie (APAH), welche assoziiert ist mit Kollagenosen, kongenitalen systemisch-pulmonalen Shuntvitien, portaler Hypertension, HIV-Infektionen, der Einnahme bestimmter Drogen und Medikamente (z.B. von Appetitzüglern), mit Erkrankungen mit einer signifikanten venösen/kapillären Beteiligung wie der pulmonal-venookklusiven Erkrankung und der pulmonal-kapillären Hämangiomatose, oder mit anderen Erkrankungen wie Schilddrüsenerkrankungen, Glykogenspeicherkrankheiten, Morbus Gaucher, hereditärer Teleangiectasie, Hämoglobinopathien, myeloproliferativen Erkrankungen und Splenektomie. In Gruppe 2 der Dana Point-Klassifikation werden PH-Patienten mit einer ursächlichen Linksherzerkrankung, wie ventrikulären, atrialen oder valvulären Erkrankungen, zusammengefasst. Gruppe 3 umfasst Formen der pulmonalen Hypertonie, die mit einer Lungenerkrankung, wie z.B. chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), interstitieller Lungenkrankheit (ILD), Lungenfibrose (IPF), und/oder einer Hypoxämie (z.B. Schlafapnoe-Syndrom, alveoläre Hypoventilation, chronische Höhenkrankheit, anlagebedingte Fehlbildungen) assoziiert sind. Zur Gruppe 4 zählen PH-Patienten mit chronisch-thrombotischen und/oder embolischen Erkrankungen, z.B. bei thromboembolischer Obstruktion von proximalen und distalen Lungenarterien (CTEPH) oder bei nicht-thrombotischen Embolisierungen (z.B. infolge von Tumorerkrankungen, Parasiten, Fremdkörpern). Seltenerer Formen der pulmonalen Hypertonie, wie z.B. bei Patienten mit Sarkoidose, Histiozytose X oder Lymphangiomatose, sind in der Gruppe 5 zusammengefasst.

Beim Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS) handelt es sich um eine chronische Abstoßungsreaktion nach erfolgter Lungentransplantation. Innerhalb der ersten fünf Jahre nach Lungentransplantation sind ca. 50-60% aller Patienten, innerhalb der ersten neun Jahre über 90% der Patienten betroffen [Estenne *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2003**, 166, 440-444]. Die Ursache der Erkrankung ist nicht geklärt. Trotz vieler Fortschritte bei der Behandlung von Transplantationspatienten haben sich die BOS-Fallzahlen in den vergangenen Jahren kaum verändert. Das BOS ist die wichtigste langfristige Komplikation bei Lungentransplantationen und gilt als Hauptgrund dafür, dass die Überlebensraten nach wie vor deutlich unter denen anderer Organtransplantationen liegen. Beim BOS handelt es sich um ein entzündliches Geschehen, das mit Veränderungen des Lungengewebes einhergeht, die vor allem die kleinen Atemwege betreffen. Die Schädigung und entzündlichen Veränderungen der Epithelzellen sowie der subepithelialen Strukturen der kleineren Atemwege führen aufgrund einer nicht effektiven Regeneration des Epithels und einer aberrierenden Gewebereparation zu einer exzessiven Fibroproliferation. Es kommt zur Vernarbung und schließlich Zerstörung der Bronchiolen sowie zu Pfröpfen von Granulationsgewebe in den kleinen Atemwegen und Alveolen, gelegentlich auch mit vaskulärer Beteiligung. Die Diagnose wird aufgrund der Lungenfunktion ge-

stellt. Beim BOS kommt es zu einer Verschlechterung des FEV1 im Vergleich zum Durchschnitt der zwei besten postoperativ gemessenen Werte. Gegenwärtig gibt es keine kurative Behandlung für BOS. Ein Teil der Patienten verbessert sich unter intensiver Immunsuppression, bei den nicht darauf ansprechenden Patienten kommt es zu einer anhaltenden Verschlechterung, so dass eine erneute Transplantation (Retransplantation) indiziert ist.

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine langsam fortschreitende Lungenerkrankung, die durch eine Behinderung der Atemströmung charakterisiert ist, welche durch ein Lungenemphysem und/oder eine chronische Bronchitis hervorgerufen wird. Die ersten Symptome der Erkrankung zeigen sich in der Regel ab dem vierten bis fünften Lebensjahrzehnt. In den darauffolgenden Lebensjahren verschlimmert sich häufig die Kurzatmigkeit und es manifestiert sich Husten, verbunden mit einem ausgiebigen und stellenweise eitrigem Auswurf und einer Stenose-Atmung bis hin zu einer Atemnot (Dyspnoe). COPD ist in erster Linie eine Krankheit von Rauchern: Rauchen ist verantwortlich für 90% aller COPD-Fälle und 80-90% aller COPD-Todesfälle. COPD ist ein großes medizinisches Problem und stellt weltweit die sechsthäufigste Todesursache dar. Von den über 45-jährigen Menschen sind ca. 4-6% betroffen. Obwohl die Behinderung der Atemströmung nur partiell und zeitlich befristet sein kann, ist COPD nicht heilbar. Behandlungsziel ist folglich eine Verbesserung der Lebensqualität, die Linderung der Symptome, die Verhinderung akuter Verschlechterungen und die Verlangsamung der fortschreitenden Beeinträchtigung der Lungenfunktion. Bestehende Pharmakotherapien, die sich seit den letzten zwei bis drei Jahrzehnten kaum geändert haben, sind das Verwenden von Bronchodilatoren, um blockierte Atemwege zu öffnen, und in bestimmten Situationen Kortikosteroide, um die Entzündung der Lunge einzudämmen [P. J. Barnes, *N. Engl. J. Med.* **2000**, 343, 269-280]. Die chronische Entzündung der Lunge, hervorgerufen durch Zigarettenrauch oder andere Reizstoffe, ist die treibende Kraft der Krankheitsentwicklung. Der zugrunde liegende Mechanismus beinhaltet Immunzellen, die im Zuge der inflammatorischen Reaktion der Lunge Proteasen und verschiedene Zytokine ausschütten, die zu einem Lungenemphysem und Remodeling der Bronchien führen.

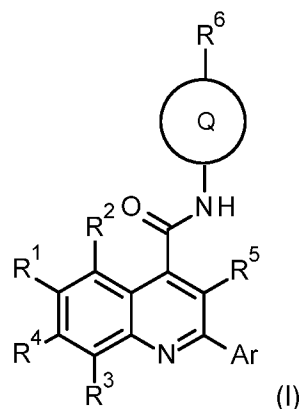
Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt in der Identifizierung und Bereitstellung neuer Substanzen, die potente, chemisch und metabolisch stabile, nicht-prostanoide Antagonisten des FP-Rezeptors darstellen und sich als solche zur Behandlung und/oder Prävention insbesondere von fibrotischen und inflammatorischen Erkrankungen eignen.

Unter anderem aus WO 95/32948-A1, WO 96/02509-A1, WO 97/19926-A1 und WO 2000/031038-A1 sind 2-Arylchinolin-4-carboxamide als NK₃- oder duale NK₂/NK₃-Antagonisten bekannt, welche sich zur Behandlung von Erkrankungen der Lunge und des Zentralnervensystems eignen. WO 2016/004035 offenbart 2-Arylchinolin-4-carboxamide als TSH-Rezeptor-Agonisten, welche zur Behandlung von Funktionsstörungen und malignen Veränderungen der Schilddrüse dienen können. In WO 2000/064877 werden Chinolin-4-carboxamid-Derivate bean-

-9-

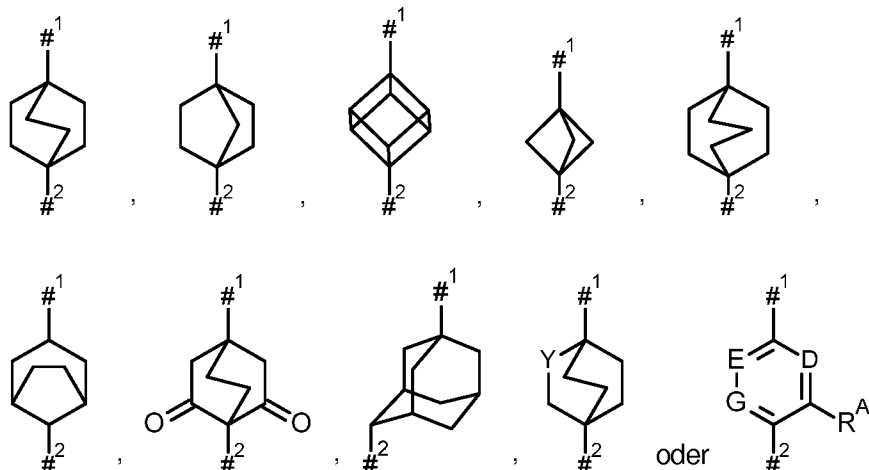
spricht, welche als NK₃-Antagonisten zur Behandlung verschiedenartiger Erkrankungen, u.a. der Lunge und des Zentralnervensystems, eingesetzt werden können. In WO 2006/094237-A2 werden Chinolin-Derivate als Sirtuin-Modulatoren offenbart, die zur Behandlung verschiedenartiger Erkrankungen eingesetzt werden können. In WO 2011/153553-A2 werden verschiedene bicyclische Heteroaryl-Verbindungen als Kinase-Inhibitoren für die Behandlung insbesondere von Krebserkrankungen beansprucht. In WO 2013/074059-A2 werden verschiedene Chinolin-4-carboxamid-Derivate aufgeführt, die als Inhibitoren von Cytosin-Deaminasen zur Verstärkung einer DNA-Transfektion von Zellen dienen können. In WO 2013/164326-A1 werden N,3-Diphenylnaphthalin-1-carboxamide als Agonisten des EP2-Prostaglandin-Rezeptors zur Behandlung von Atemwegserkrankungen offenbart. In WO 2014/117090-A1 werden verschiedene 2-Arylchinolin-Derivate als Inhibitoren von Metalloenzymen beschrieben. In WO 2012/122370-A2 sind Chinolin-4-carboxamid-Derivate offenbart, die zur Behandlung von Autoimmun- und Krebserkrankungen eingesetzt werden können.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

der Ring Q für eine Gruppe der Formel



-10-

steht, wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,Y für eine Gruppe der Formel -O-, -CF₂-, -C(H)(OH)-, -CHF- oder -C(=O)- steht

5 R^A für Wasserstoff, Halogen, Pentafluorsulfanyl, Cyano, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino oder eine Gruppe der Formel -NH-C(=O)-R⁷, -NH-C(=O)-NH-R⁷ oder -S(=O)_n-R⁸ steht,

wobei (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein können,

10 und worin

R⁷ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet,

R⁸ (C₁-C₄)-Alkyl, das mit Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy oder bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet

15 und

n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

D für C-R^D oder N steht,E für C-R^E oder N steht,G für C-R^G oder N steht,

20 wobei maximal zwei der Ringglieder D, E und G zugleich für N stehen,

und worin

R^D und R^E unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy oder Trifluormethoxy bedeuten

und

25 R^G Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl bedeutet,

R¹ für Halogen, bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, bis zu dreifach mit Fluor substituiertes Methoxy, (Trifluormethyl)sulfanyl, Pentafluorsulfanyl, Trimethylsilyl, Ethinyl, Cyclopropyl, oder Cyclobutyl steht,

wobei Cyclopropyl und Cyclobutyl bis zu vierfach mit Fluor substituiert sein können,

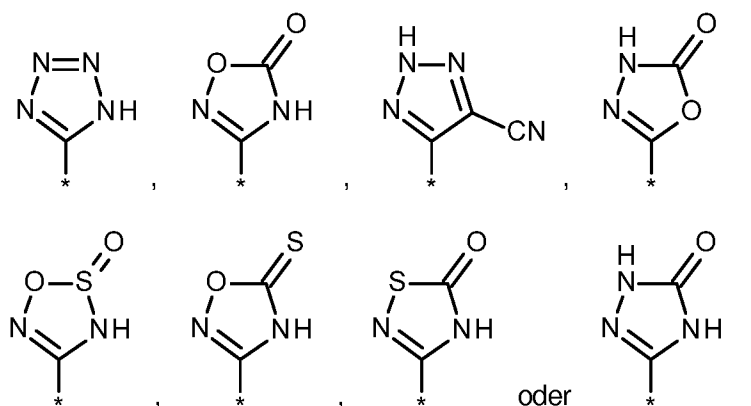
30 R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder bis zu dreifach mit Fluor substituiertes Methyl stehen,

-11-

R⁵ für Halogen, bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, bis zu dreifach mit Fluor substituiertes Methoxy, Hydroxy, Methylsulfanyl, Cyano, Ethenyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,

wobei Cyclopropyl und Cyclobutyl bis zu vierfach mit Fluor substituiert sein können,

5 R⁶ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

und

10 Ar für Phenyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, bis zu dreifach mit Fluor substituiertem Methyl und bis zu dreifach mit Fluor substituiertem Methoxy substituiert sein kann, oder für Thienyl, das ein- oder zweifach mit Methyl oder einfach mit Chlor oder Brom substituiert sein kann, oder für Thiazolyl oder Pyridyl steht,

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

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

Erfindungsgemäße Verbindungen sind ebenso *N*-Oxide der Verbindungen der Formel (I) sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

- Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen insbesondere die von üblichen Basen abgeleiteten Salze, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze), Zinksalze sowie Ammoniumsalze abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit
- 5 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, DIPEA, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dimethylaminoethanol, Diethylaminoethanol, Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Cholin (2-Hydroxy-*N,N,N*-trimethylethanaminium), Procain, Dicyclohexylamin, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, Arginin, Lysin und 1,2-Ethylendiamin.
- 10 Darüber hinaus umfassen physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen auch Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Fumar-
- 15 säure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Gluconsäure, Benzoesäure und Embonsäure.

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

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere (Enantiomere und/oder Diastereomere, einschließlich solcher bei Atropisomeren). Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb die

25 Enantiomere und Diastereomere sowie ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/ oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren. Vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren angewandt, insbesondere die HPLC-Chromatographie an achiralen bzw. chiralen Trennphasen. Im Falle von Carbonsäuren als Zwischen- oder Endprodukten kann alternativ

30 auch eine Trennung über diastereomere Salze mit Hilfe chiraler Amin-Basen erfolgen.

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

Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom inner-

35

halb der erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkorporiert werden können, sind solche von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom und Iod, wie ^2H (Deuterium), ^3H (Tritium), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I und ^{131}I . Bestimmte isotopische Varianten einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie insbesondere solche, bei denen ein oder mehrere radioaktive Isotope inkorporiert sind, können von Nutzen sein beispielsweise für die Untersuchung des Wirkmechanismus oder der Wirkstoff-Verteilung im Körper; aufgrund der vergleichsweise leichten Herstell- und Detektierbarkeit sind hierfür insbesondere mit ^3H - oder ^{14}C -Isotopen markierte Verbindungen geeignet. Darüber hinaus kann der Einbau von Isotopen, wie beispielsweise von Deuterium, zu bestimmten therapeutischen Vorteilen als Folge einer größeren metabolischen Stabilität der Verbindung führen, wie beispielsweise zu einer Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder zu einer Reduktion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen. Isotopische Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach allgemein gebräuchlichen, dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem hierbei entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" bezeichnet hierbei Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper auf beispielsweise metabolischem oder hydrolytischem Wege zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden.

Insbesondere umfasst die vorliegende Erfindung als Prodrugs hydrolysierbare Ester-Derivate der erfindungsgemäßen Carbonsäuren der Formel (I) [mit $Z = \text{OH}$]. Hierunter werden Ester verstanden, die in physiologischen Medien, unter den Bedingungen der im weiteren beschriebenen biologischen Tests und insbesondere *in vivo* auf enzymatischem oder chemischem Wege zu den freien Carbonsäuren, als den biologisch hauptsächlich aktiven Verbindungen, hydrolysiert werden können. Als solche Ester werden ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-Alkylester, in welchen die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt sein kann, bevorzugt. Besonders bevorzugt sind Methyl-, Ethyl- oder *tert.*-Butylester.

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

-14-

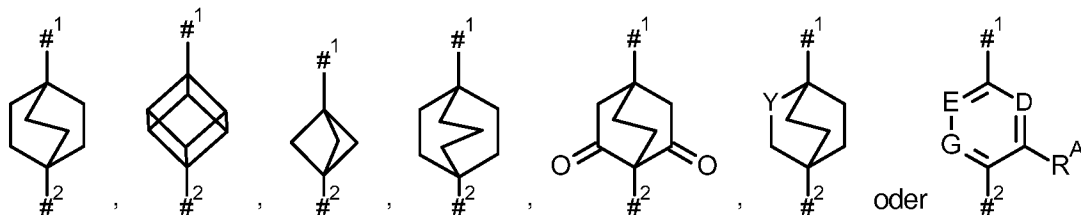
(C₁-C₄)-Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl.

(C₁-C₄)-Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und bevorzugt können die Folgenden erwähnt werden: Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy, Isopropoxy, *n*-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy und tert.-Butoxy.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Eine Substitution mit einem oder mit zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

- #¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,
- #² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,
- 20 Y für eine Gruppe der Formel -C(H)(OH)- oder -CHF- steht,
- R^A für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel -S(=O)_n-R⁸ steht, worin
- R⁸ Methyl oder Trifluormethyl bedeutet
- und
- 25 n die Zahl 0 oder 2 bedeutet,
- D für C-R^D oder N steht, worin
- R^D Wasserstoff oder Fluor bedeutet,
- E für C-H steht,

-15-

G für C-R^G oder N steht, worin

R^G Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,

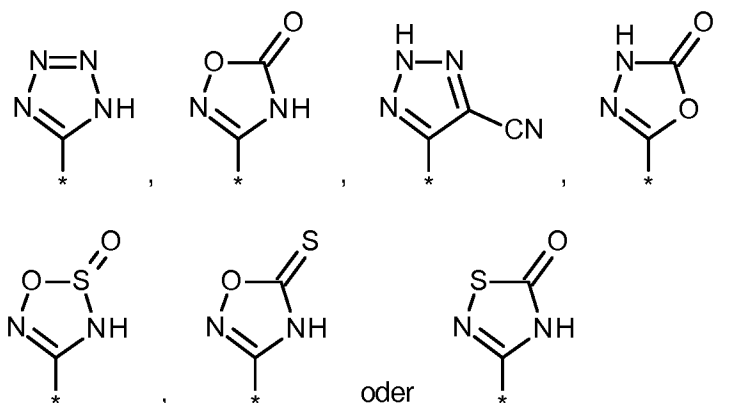
R¹ für Chlor, Brom, Iod, Methyl, Isopropyl, *tert.*-Butyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (Trifluormethyl)sulfanyl, Trimethylsilyl, Ethinyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,

R² für Wasserstoff steht,

R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Methyl stehen,

R⁵ für Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Propyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy, Hydroxy, Methylsulfanyl oder Cyclopropyl steht,

10 R⁶ für eine Gruppe der Formel

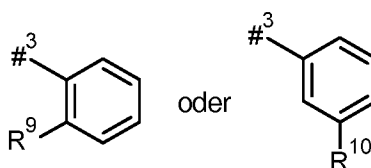


steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

und

15 Ar für Phenyl, das ein- oder zweifach mit Fluor substituiert sein kann, für Thienyl, das ein- oder zweifach mit Methyl oder einfach mit Chlor oder Brom substituiert sein kann, oder für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

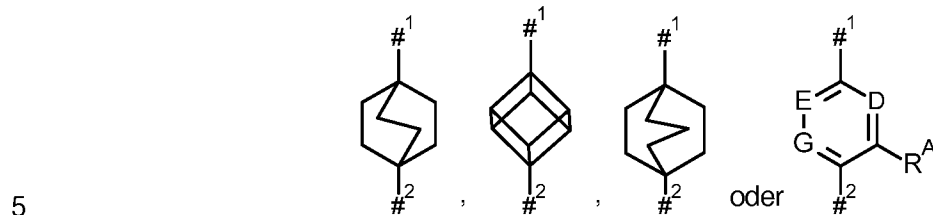
20 #³ für die Anknüpfstelle an den Chinolinring steht,

R⁹ Chlor oder Methyl bedeutet, und

R¹⁰ Chlor oder Methoxy bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an R^6 steht,

#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

10 R^A für Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel -S(=O)_n-R⁸ steht, worin

R⁸ Methyl oder Trifluormethyl bedeutet

und

n die Zahl 0 oder 2 bedeutet,

D für C-H steht,

15 E für C-H steht,

G für C-R^G oder N steht, worin

R^G Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,

R¹ für Chlor, Brom, Iod, Methyl, *tert.*-Butyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Trimethylsilyl, Ethinyl oder Cyclopropyl steht,

20 R^2 für Wasserstoff steht,

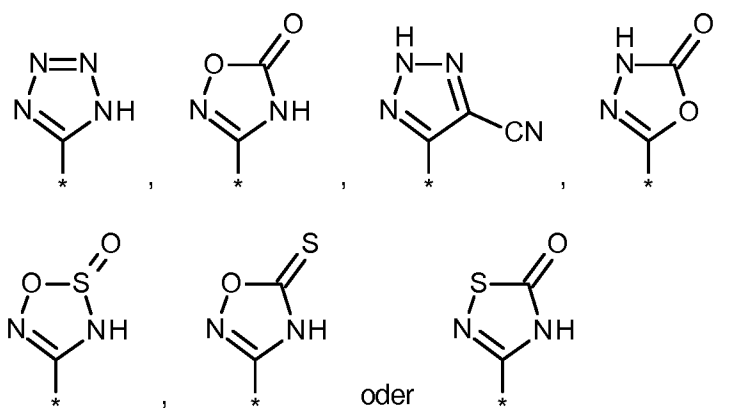
R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Methyl stehen,

wobei wenigstens einer der Reste R^3 und R^4 jeweils für Wasserstoff steht,

R⁵ für Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy, Hydroxy, Methylsulfanyl oder Cyclopropyl steht,

25 R^6 für eine Gruppe der Formel

-17-



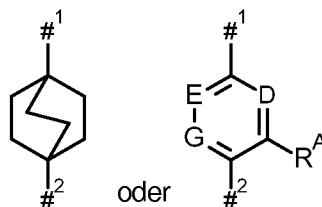
steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

und

- 5 Ar für Phenyl, das einfach mit Fluor substituiert sein kann, steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher der Ring Q für eine Gruppe der Formel



- 10 steht, wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,R^A für Wasserstoff, Fluor oder eine Gruppe der Formel -S(=O)₂CH₃ steht,

D für C-H steht,

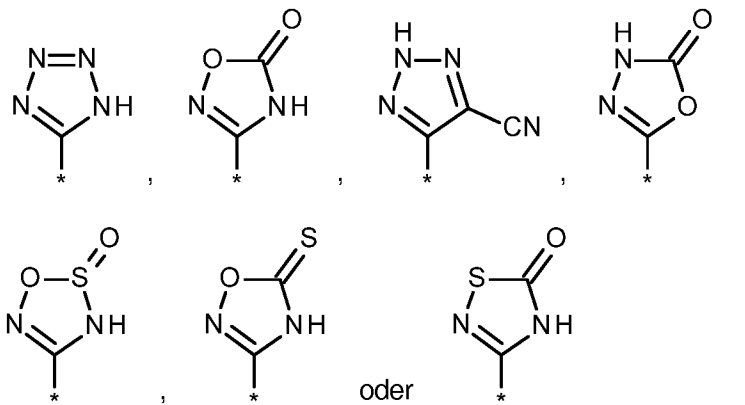
- 15 E für C-H steht,

G für C-H steht,

R¹ für Brom steht,R², R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen,R⁵ für Methyl, Cyclopropyl oder Chlor steht,

-18-

R⁶ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

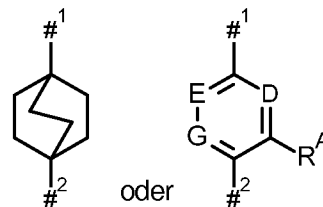
* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

5 und

Ar für Phenyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ganz besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher der Ring Q für eine Gruppe der Formel



10

steht, wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,

#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R^A für Wasserstoff, Fluor oder eine Gruppe der Formel -S(=O)₂CH₃ steht,

15

D für C-H steht,

E für C-H steht,

G für C-H steht,

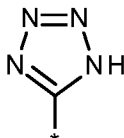
R¹ für Brom steht,

R², R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen,

-19-

R⁵ für Methyl, Cyclopropyl oder Chlor steht,

R⁶ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

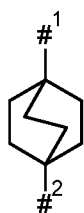
5 * für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

und

Ar für Phenyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Eine besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher der Ring Q für eine Gruppe der Formel



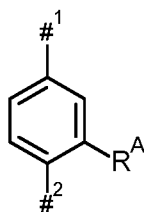
steht, wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht, und

#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

15 sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

20 #¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,

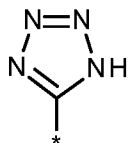
#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht, und

-20-

R^A für Wasserstoff, Fluor oder eine Gruppe der Formel $-S(=O)_2CH_3$ steht,

sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher R^6 für eine Gruppe der Formel



5

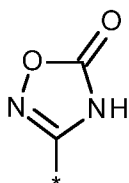
steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher R^6 für eine Gruppe der Formel

10

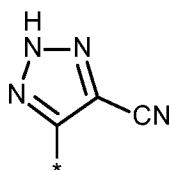


steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

15 Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher R^6 für eine Gruppe der Formel



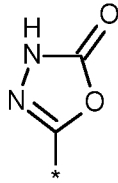
steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

20 sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

-21-

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher R^6 für eine Gruppe der Formel

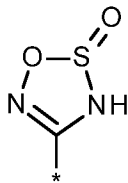


steht, wobei

5 * für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher R^6 für eine Gruppe der Formel

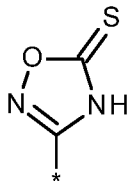


10 steht, wobei

 * für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher R^6 für eine Gruppe der Formel



15

steht, wobei

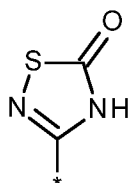
 * für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher R^6 für eine Gruppe der Formel

20

-22-

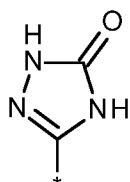


steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

- 5 Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁶ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

- 10 sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für Brom steht, undR², R³ und R⁴ jeweils für Wasserstoff stehen,

- 15 sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für Iod steht, undR², R³ und R⁴ jeweils für Wasserstoff stehen,

- 20 sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher

R⁵ für Methyl, Cyclopropyl oder Chlor steht,

sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

-23-

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^5 für Methyl steht,

sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

- 5 Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher

Ar für Phenyl steht,

sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

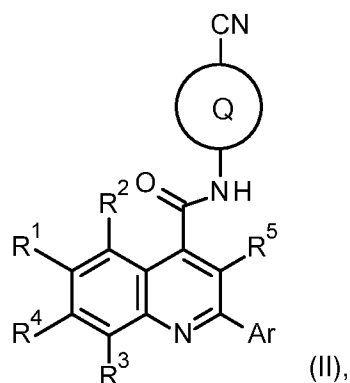
- Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

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

- Die als bevorzugt, besonders bevorzugt und ganz besonders bevorzugt genannten Restedefinitionen gelten sowohl für die Verbindungen der Formel (I) als auch in entsprechender Weise für alle Zwischenprodukte.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

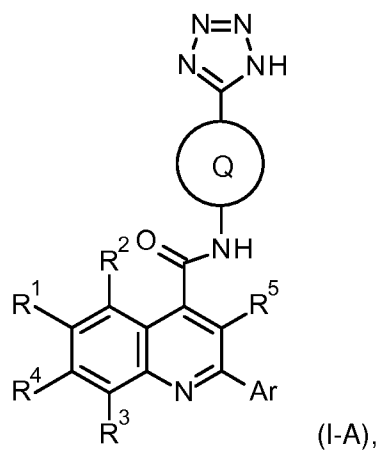
[A] eine Verbindung der Formel (II)



20

in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer geeigneten Azidverbindung zu einer Verbindung der Formel (I-A)

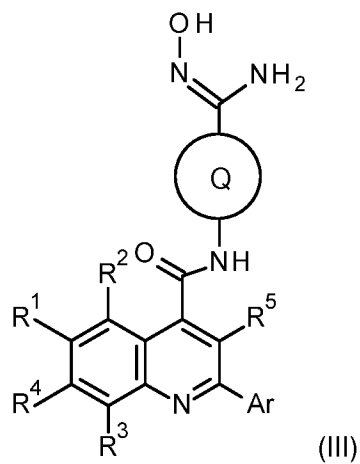
-24-



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

oder

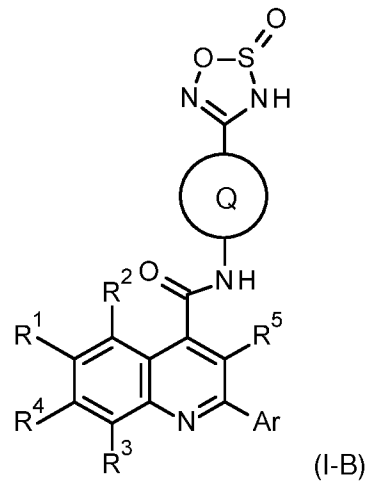
- 5 [B] eine Verbindung der Formel (III)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, entweder

[B-1] mit Thionylchlorid zu einer Verbindung der Formel (I-B)

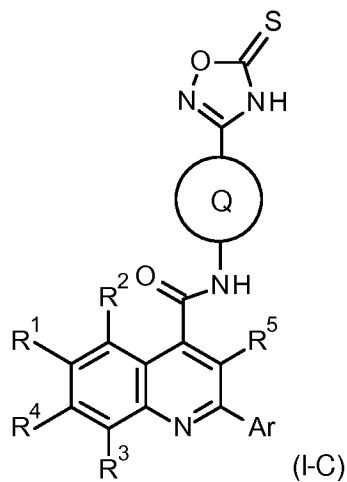
-25-



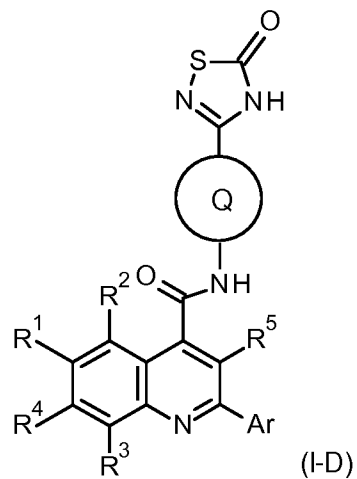
in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

oder

- 5 [B-2] mit *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol und einem jeweils geeigneten Additiv zu einer Verbindung der Formel (I-C) oder (I-D)



oder

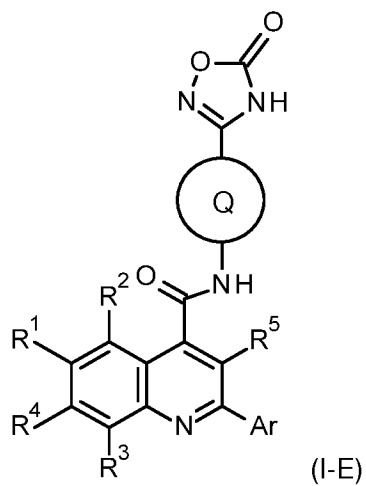


in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

- 10 oder

[B-3] mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol, Phosgen oder einem geeigneten Phosgenanalogon zu einer Verbindung der Formel (I-E)

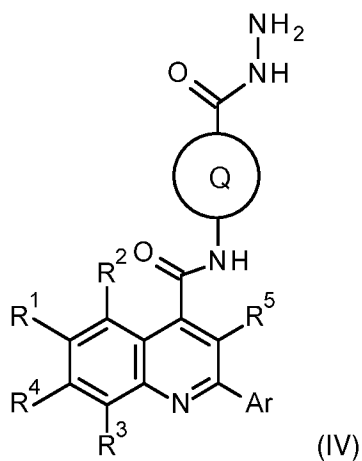
-26-



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

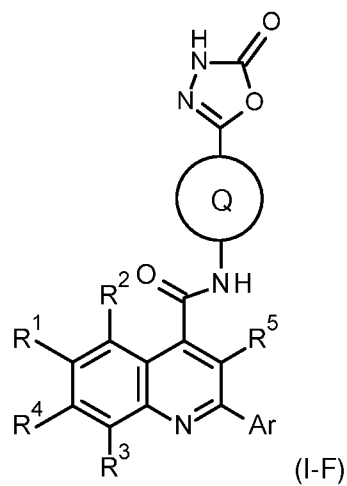
oder

- 5 [C] eine Verbindung der Formel (IV)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol, Phosgen oder einem geeigneten Phosgenanalogon zu einer Verbindung der Formel (I-F)

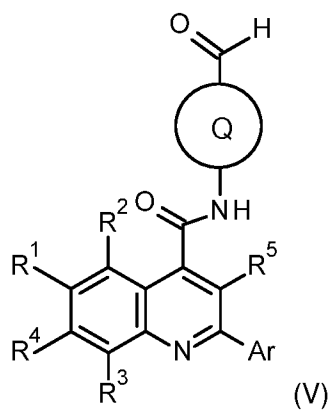
-27-



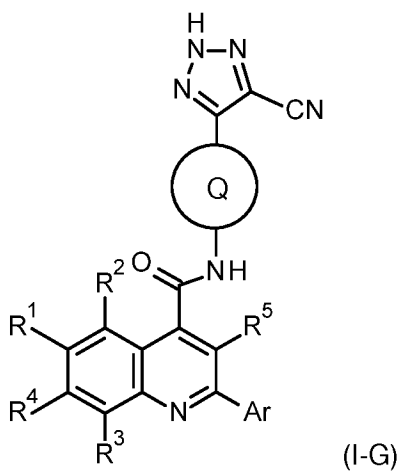
in welcher R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

- 5 [D] eine Verbindung der Formel (V)



in welcher R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit (Phenylsulfonyl)acetonitril und Natriumazid zu einer Verbindung der Formel (I-G)

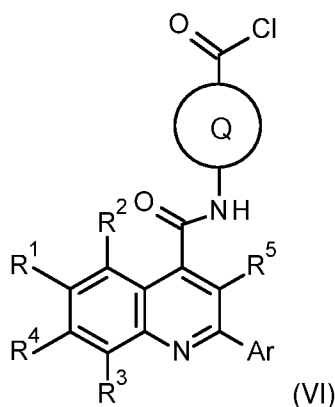


-28-

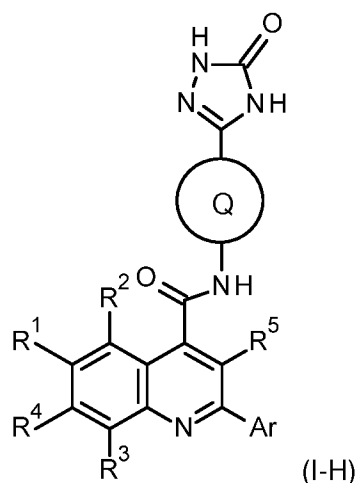
in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

oder

[E] eine Verbindung der Formel (VI)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Semicarbazid-Hydrochlorid zu einer Verbindung der Formel (I-H)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt

und die so erhaltenen erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Säuren oder Basen in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

Die Verbindungen der Formeln (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G) und (I-H) bilden zusammen die Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I).

Inerte Lösungsmittel für die Verfahrensschritte (II) $\rightarrow$ (I-A), (III) $\rightarrow$ (I-B), (III) $\rightarrow$ (I-C), (III) $\rightarrow$ (I-D), (III) $\rightarrow$ (I-E), (IV) $\rightarrow$ (I-F), (V) $\rightarrow$ (I-G) und (VI) $\rightarrow$ (I-H) sind – je nach eingesetztem Verfahren –

beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-*tert.*-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, Trichlorethylen, Chlorbenzol oder Chlortoluol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt werden Dichlormethan für den Verfahrensschritt (VI) → (I-H), Tetrahydrofuran für die Verfahrensschritte (III) → (I-B), (III) → (I-C), (III) → (I-D), (III) → (I-E) und (IV) → (I-F) und Dimethylformamid oder Toluol in Abhängigkeit von der Azidverbindung für die Verfahrensschritte (II) → (I-A) und (V) → (I-G) oder Gemische dieser Lösungsmittel verwendet.

Als Basen für die Verfahrensschritte (III) → (I-B), (III) → (I-C) und (III) → (I-E) eignen sich – je nach eingesetztem Verfahren – übliche anorganische oder organische Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid, Amide wie Lithium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)-amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische Amine wie Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, *N,N*-Diisopropylethylamin, Pyridin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO®) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Für den Verfahrensschritt (VI) → (I-H) eignen sich organische Amine wie Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, *N,N*-Diisopropylethylamin, Pyridin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO®) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Bevorzugt werden Pyridin für den Verfahrensschritt (III) → (I-B), DBU für die Verfahrensschritte (III) → (I-C) und (III) → (I-E) und Triethylamin für den Verfahrensschritt (VI) → (I-H) verwendet.

Die genannten Umsetzungen werden im Allgemeinen, je nach Reaktivität der beteiligten Reaktionspartner, in einem Temperaturbereich von 0°C bis +140°C durchgeführt. Die Verfahrensschritte (II) → (I-A) und (V) → (I-G) werden bevorzugt in einem Temperaturbereich von 80°C bis 140°C durchgeführt. Die Verfahrensschritte (III) → (I-B), (III) → (I-C), (III) → (I-D), (III) → (I-E), (IV) → (I-F) und (VI) → (I-H) erfolgen bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50 °C. Die Reaktionen können bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck. In Abhängigkeit von der Reaktivität der eingesetzten Verbindungen können einige Verfahrensschritte bevorzugt unter einer Argonatmosphäre durchgeführt werden.

Im Verfahrensschritt (II) → (I-A) werden geeignete Azidverbindungen eingesetzt. Geeignete Azidverbindungen sind beispielsweise Natriumazid, Trimethylsilylazid, Dialkylaluminiumazid

und Stickstoffwasserstoffsäure. Die Reaktion kann unter Zugabe eines Additivs bzw. Katalysators, wie Tributylzinnoxid, Tributylzinchlorid, Ammoniumhalogenid, Kupfersulfat, Nickelferrit (NiFe_2O_4) oder weiterer Metallverbindungen, wie Kupfer-, Zink-, Zirkonium-, Scandium-Salze oder unter Zugabe von Essigsäure durchgeführt werden. Die Reaktion kann beispielsweise in

5 Lösungsmitteln wie *N,N*-Dimethylformamid (DMF), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Toluol durchgeführt werden. Der Verfahrensschritt (II) $\rightarrow$ (I-A) erfolgt bevorzugt entweder mit Natriumazid und Ammoniumchlorid in DMF oder mit Trimethylsilylazid und Di-

butylzinnoxid in Toluol.

Im Verfahrensschritt (III) $\rightarrow$ (I-C) und (III) $\rightarrow$ (I-D) kann die Konstitution des entstehenden Pro-

10 dukts durch die Wahl eines geeigneten Additivs beeinflusst werden. Geeignete Additive für den Verfahrensschritt (III) $\rightarrow$ (I-C) sind DBU oder andere Amin-Basen, wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin. Geeignete Additive für den Verfahrensschritt (III) $\rightarrow$ (I-D) sind Lewis-

Säuren wie beispielsweise Kieselgel oder Bortrifluorid-diethyletherat. In dem Verfahrensschritt (III) $\rightarrow$ (I-D) kann *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol alternativ durch Chlorcarbonyl-sulfonylchlorid

15 ersetzt werden.

In den Verfahrensschritten (III) $\rightarrow$ (I-E) und (IV) $\rightarrow$ (I-F) werden *N,N*-Carbonyldiimidazol, Phos-

gen oder geeignete Phosgenanaloga eingesetzt. Geeignete Phosgenanaloga für die Verfah-

rensschritte (III) $\rightarrow$ (I-E) und (IV) $\rightarrow$ (I-F) sind beispielsweise Diphosgen, Phenylchlorformiat, Me-

thylchlorformiat, Ethylchlorformiat, Isobutylchlorformiat, 2-Ethylhexylchlorformiat, 2-Ethylcyclo-

20 hexylchlorformiat, Triphosgen, Diphenylcarbonat, Dimethylcarbonat oder Diethylcarbonat.

Der Verfahrensschritt (V) $\rightarrow$ (I-G) erfolgt bevorzugt mit (Phenylsulfonyl)acetonitril in DMF und einer Lösung aus Natriumazid in Wasser. [vgl. *Tetrahedron Letters* 2012, 53 (1), 59-63].

Für den Verfahrensschritt (VI) $\rightarrow$ (I-H) kann anstatt des Säurechlorids der Formel (VI) auch ein

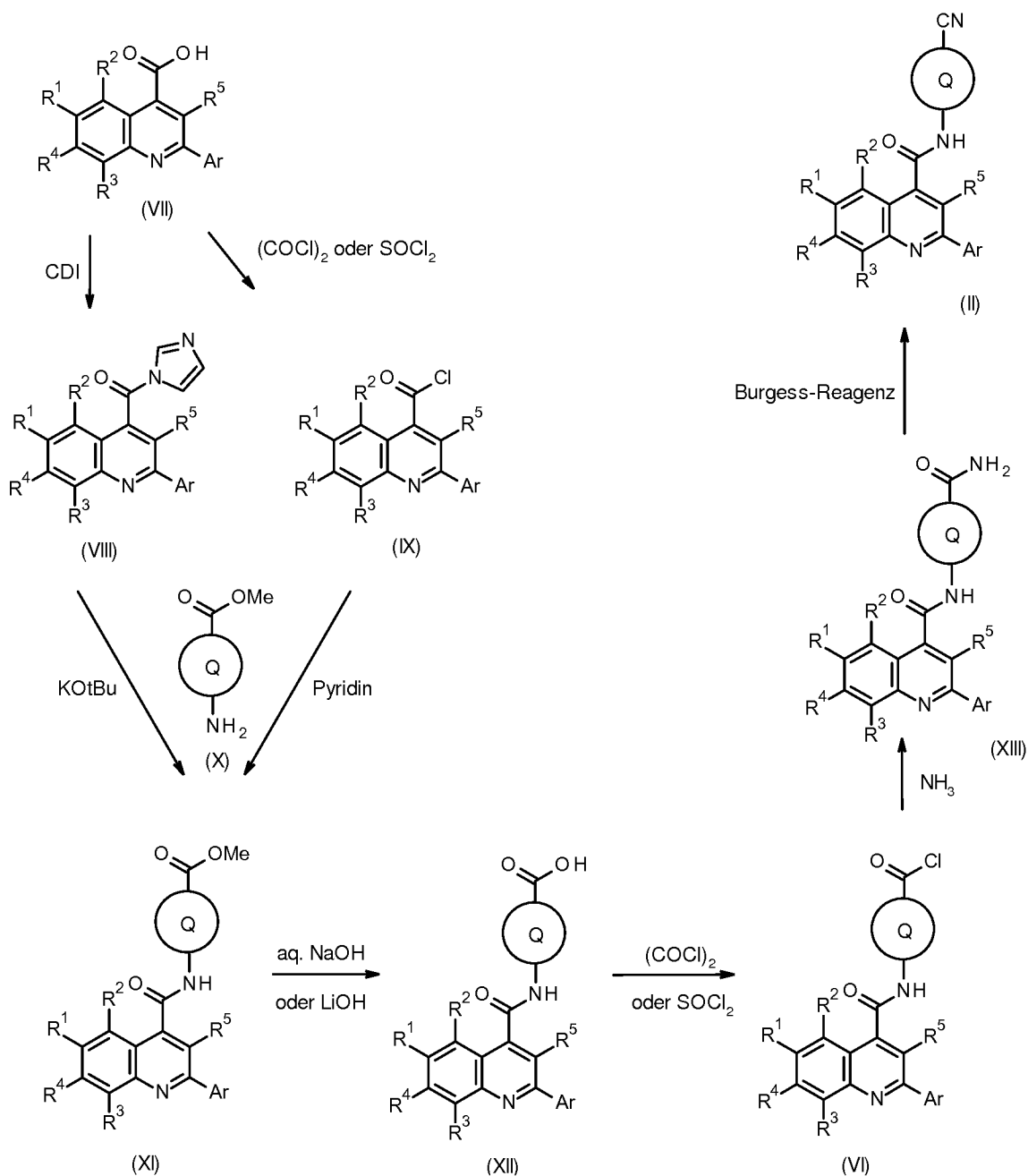
entsprechender Carbonsäureester oder ein entsprechender Carbonsäureorthoester mit dem

25 Semicarbazid umgesetzt werden. Alternativ kann zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I-H) aus einer Cyano-Verbindung der Formel (II) durch Umsetzung mit Hydrazinhydrat ein Hydrazonamid generiert werden, welches durch Umsetzung mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol oder einem Phosgenanalogon zu dem gewünschten Triazolon umgesetzt werden kann.

Verbindungen der Formel (II) und (VI) können ausgehend von Chinolincarbonsäuren der For-

30 mel (VII) hergestellt werden (Schema 1a). Unter Aktivierung der Carbonsäurefunktion und Kupplung mit einer Amin-Verbindung der Formel (X) werden Esterverbindungen der Formel (XI) erhalten, die durch dem Fachmann geläufige Transformationen in die entsprechende Carbonsäurechlorid-Verbindung der Formel (VI) oder Cyano-Verbindung der Formel (II) umgewandelt werden können:

Schema 1a:



Die Kupplungsreaktion (VII) + (X) $\rightarrow$ (XI) [Amid-Bildung] kann mit Hilfe eines Kondensations- oder Aktivierungsmittels oder über die Zwischenstufe eines aus (VII) erhältlichen Carbonsäurechlorids oder Carbonsäureimidazolids erfolgen.

Als solche Kondensations- oder Aktivierungsmittel eignen sich beispielsweise Carbodiimide wie *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), Phosgen-Derivate wie *N,N'*-Car-

bonyldiimidazol (CDI) oder Isobutylchlorformiat, 1,2-Oxazolium-Verbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methylisoxazolium-perchlorat, Acylamino-Verbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, α -Chlorenamine wie 1-Chlor-*N,N*,2-trimethylprop-1-en-1-amin, 1,3,5-Triazin-Derivate wie 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholiniumchlorid, Phosphor-Verbindungen wie *n*-Propanphosphonsäureanhydrid (PPA), Cyanophosphonsäurediethylester, Diphenylphosphorylazid (DPPA), Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid, Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat oder Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP), oder Uronium-Verbindungen wie O-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU), O-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), O-(1H-6-Chlorbenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TCTU), O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU) oder 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TPTU), gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen wie 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder *N*-Hydroxysuccinimid (HOSu), sowie als Basen Alkalicarbonate, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder tertiäre Aminbasen wie Triethylamin, *N*-Methylmorpholin (NMM), *N*-Methylpiperidin (NMP), *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA), Pyridin oder 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP).

Bei zweistufiger Reaktionsführung über die aus (VII) erhältlichen Carbonsäurechloride der Formel (IX) oder Carbonsäureimidazole der Formel (VIII) wird die Kupplung mit der Amin-Komponente der Formel (X) in Gegenwart einer üblichen Base durchgeführt, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumcarbonat, Triethylamin, *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA), *N*-Methylmorpholin (NMM), *N*-Methylpiperidin (NMP), Pyridin, 2,6-Dimethylpyridin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat, Natrium- oder Kalium-tert.-butylat oder Natrium- oder Kaliumhydrid. Im Verfahrensschritt (VIII) + (X) $\rightarrow$ (XI) wird bevorzugt Kalium-tert.-butylat verwendet. Im Verfahrensschritt (IX) + (X) $\rightarrow$ (XI) wird bevorzugt Pyridin verwendet.

Inerte Lösungsmittel für die genannten Kupplungsreaktionen sind – je nach eingesetztem Verfahren – beispielsweise Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Bis(2-methoxyethyl)ether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Pentan, Hexan oder Cyclohexan, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder polar-aprotische Lösungsmittel wie Aceton, Methylethylketon, Ethylacetat, Acetonitril, Butyronitril, Pyridin, Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N*-Dimethylformamid (DMF), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder *N*-Methylpyrrolidinon (NMP). Auch können Gemische solcher Lösungsmittel eingesetzt werden. Bevorzugt wird *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die Kupplungen werden im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +110°C, bevorzugt bei +20°C bis +80°C durchgeführt.

Die Carbonsäureimidazole selbst sind nach bekanntem Verfahren durch Umsetzung von (VII) mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI) bei erhöhter Temperatur (+60°C bis +150°C) in einem entsprechend höhersiedenden Lösungsmittel wie *N,N*-Dimethylformamid (DMF) erhältlich. Die Herstellung der Carbonsäurechloride geschieht auf übliche Weise durch Behandlung von (VII) mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan.

Die Spaltung des Esters im Verfahrensschritt (XI) → (XII) wird nach üblichen Methoden durchgeführt, indem man den Ester in einem inerten Lösungsmittel mit einer Säure oder Base behandelt, wobei bei letzterer Variante das zunächst entstehende Salz der Carbonsäure durch nachfolgende Behandlung mit Säure in die freie Carbonsäure überführt wird. Im Falle der tert.-Butylester erfolgt die Esterspaltung vorzugsweise mit einer Säure. Methyl- und Ethylester werden bevorzugt mittels einer Base gespalten. Benzylester können alternativ auch durch Hydrierung (Hydrogenolyse) in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, abgespalten werden. Silylester können durch Behandlung mit Säuren oder Fluoriden, z.B. Tetrabutylammoniumfluorid gespalten werden.

Als Lösungsmittel eignen sich – je nach eingesetztem Verfahren – für diese Reaktionen Wasser und die für eine Esterspaltung üblichen organischen Lösungsmittel. Hierzu zählen insbesondere Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösungsmittel wie Dichlormethan, Acetonitril, *N,N*-Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische dieser Lösungsmittel einzusetzen. Im Falle einer basischen Ester-Hydrolyse werden bevorzugt Gemische von Wasser mit Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Methanol und/oder Ethanol verwendet. Im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure wird bevorzugt Dichlormethan und im Falle der Umsetzung mit Chlorwasserstoff bevorzugt 1,4-Dioxan, jeweils unter wasserfreien Bedingungen, verwendet.

Als Basen sind die für eine Hydrolyse-Reaktion üblichen anorganischen Basen geeignet. Hierzu gehören insbesondere Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Bariumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat. Bevorzugt werden wässrige Lithiumhydroxid- Lösung oder Natriumhydroxid- Lösung (Natronlauge) eingesetzt.

Als Säuren eignen sich für die Esterspaltung im Allgemeinen Schwefelsäure, Chlorwasserstoff/Salzsäure, Bromwasserstoff/Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure oder deren Gemische gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser. Bevorzugt werden Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure verwendet.

Die Esterspaltung wird in der Regel in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt bei 0°C bis +80°C durchgeführt.

Die Herstellung des Säurechlorids (XII) → (VI) erfolgt auf übliche Weise durch Behandlung einer Carbonsäure der Formel (XII) mit Oxalylchlorid oder Thionylchlorid in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, gegebenenfalls unter Verwendung einer kleinen Menge an *N,N*-Dimethylformamid als Katalysator. Die Reaktion wird

5 im Allgemeinen bei einer Temperatur von 0°C bis +30 °C durchgeführt.

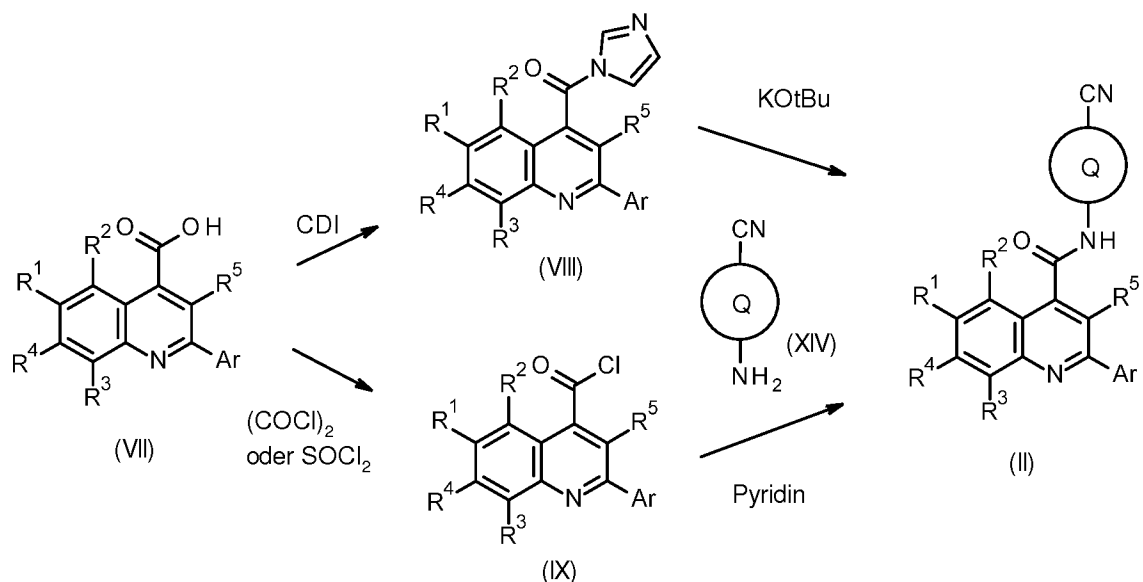
Die Amid-Bildung im Verfahrensschritt (VI) → (XIII) erfolgt gewöhnlich in Gegenwart eines größeren Überschusses an der Amin-Komponente, gegebenenfalls unter Zusatz einer üblichen tertiären Aminbase als Hilfsbase, wie beispielsweise Triethylamin, DIPEA, *N*-Methylmorpholin (NMM), *N*-Methylpiperidin (NMP), Pyridin, 2,6-Dimethylpyridin oder 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP).

- 10 Inerte Lösungsmittel für diese Umsetzung sind – je nach eingesetztem Verfahren – beispielsweise Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Bis(2-methoxyethyl)ether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Pentan, Hexan oder Cyclohexan, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, polar-aprotische
- 15 Lösungsmittel wie Aceton, Methylethylketon, Ethylacetat, Acetonitril, Butyronitril, Pyridin, Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N*-Dimethylformamid (DMF), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder *N*-Methylpyrrolidinon (NMP), oder auch Wasser. Ebenso können Gemische solcher Lösungsmittel eingesetzt werden. Bevorzugt wird Wasser oder ein Gemisch von Wasser mit Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Aceton verwendet. Die Reaktion wird in der
- 20 Regel bei einer Temperatur von 0°C bis +40°C durchgeführt.

Alternativ können Verbindungen der Formel (II) unter ähnlichen Reaktionsbedingungen direkt über eine Amid-Kupplung einer Verbindung der Formel (VII) mit einer Verbindung der Formel (XIV) hergestellt werden (Schema 1b).

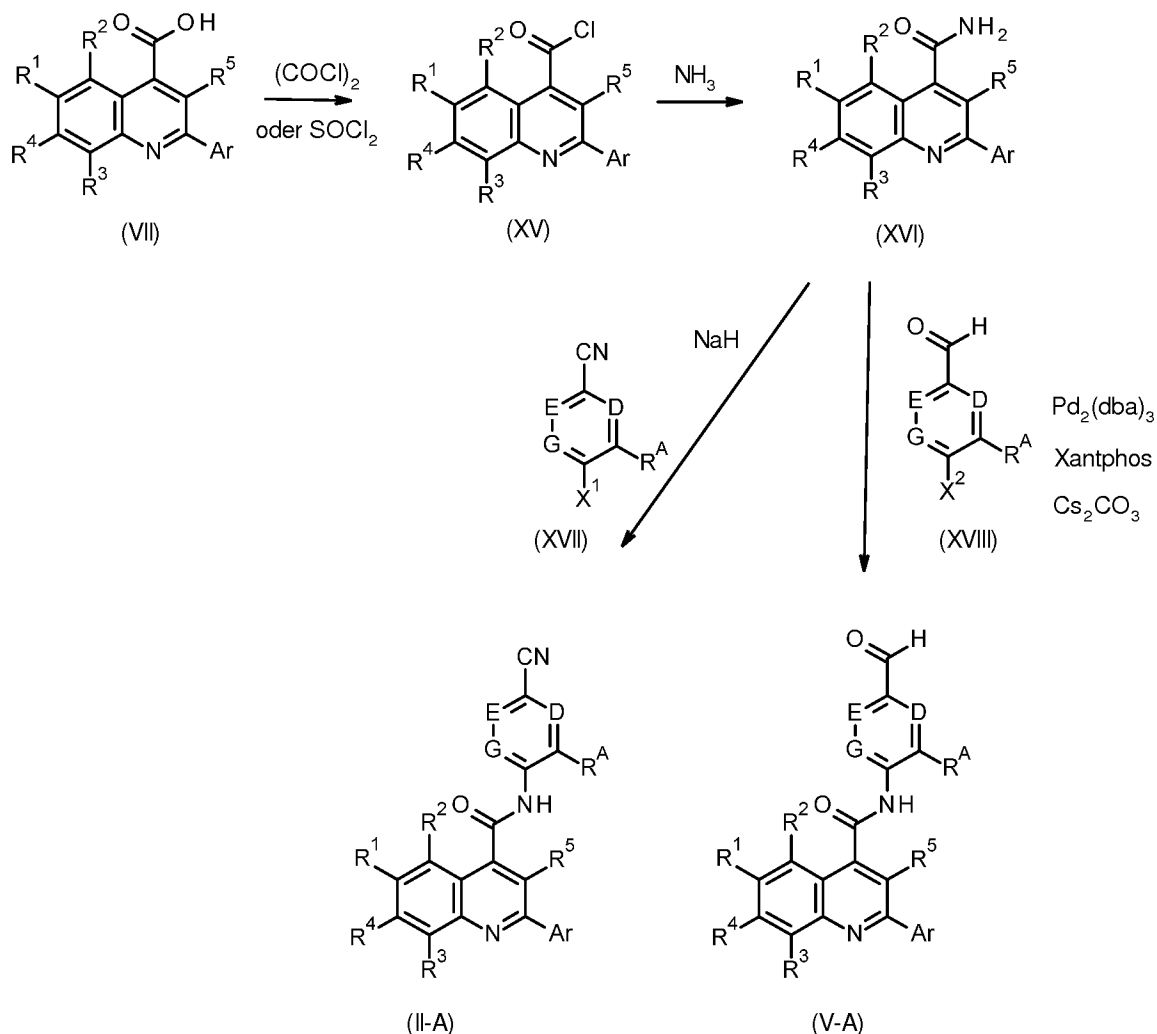
-35-

Schema 1b:



Alternativ können Verbindungen der Formel (II-A) oder (V-A) über eine nukleophile Substitutionsreaktion eines Halogenaromaten der Formel (XVII) oder über eine Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion eines Halogenaromaten der Formel (XVIII) mit einem Chinolincarboxamid der Formel (XVI) hergestellt werden (Schema 2).

Schema 2:



- Der Verfahrensschritt (XVI) + (XVIII) → (V-A) erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen
- 5 inerten Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, Diethylether, Di-*n*-butylether, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie *tert*.-Butanol oder Amylalkohole oder anderen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylacetamid (DMA), Toluol oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen.
- 10 Für den Verfahrensschritt (XVI) + (XVIII) → (V-A) wird bevorzugt 1,4-Dioxan verwendet.

- Der Verfahrensschritt (XVI) + (XVIII) → (V-A) erfolgt in Gegenwart eines geeigneten Palladiumkatalysators. Als Palladium-Katalysator ist beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, Palladium(II)-acetat, Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0), Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0), Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid, Bis-(acetonitril)-palladium(II)-chlorid, [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II), gegebenenfalls in Verbindung mit zusätzlichen Phosphoranliganden wie beispielsweise 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), (2-Biphe-
- 15

nyl)di-*tert*.-butylphosphin, Dicyclohexyl[2',4',6'-tris(1-methylethyl)biphenyl-2-yl]phosphan (XPhos), Bis(2-phenylphosphinophenyl)ether (DPEphos) oder 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen (Xantphos), 2-(Dicyclohexylphosphin)-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl (BrettPhos), 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (SPhos), 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (RuPhos), 2-(Di-*t*-butylphosphino)-3-methoxy-6-methyl-2',4',6'-tri-*i*-propyl-1,1'-biphenyl (RockPhos) und 2-Di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (*tert*-ButylXPhos) geeignet [vgl. z.B. Hassan J. et al., *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359-1469]. Weiterhin ist es möglich entsprechende Präkatalysatoren wie Chlor-[2-(dicyclohexylphosphin)-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl][2-(2-aminoethyl)-phenyl]palladium(II) (BrettPhos
5 Präkatalysator) gegebenenfalls in Verbindung mit zusätzlichen Phosphanliganden wie 2-(Dicyclohexylphosphin)-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl (BrettPhos) einzusetzen [vgl. z.B. S. L. Buchwald et al., *Chem. Sci.* **2013**, 4, 916]. Für den Verfahrensschritt (XVI) + (XVIII) → (V-A) wird bevorzugt Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium in Kombination mit 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen verwendet.

15 Der Verfahrensschritt (XVI) + (XVIII) → (V-A) erfolgt in Gegenwart einer geeigneten Base. Geeignete Basen für diese Umsetzung sind die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie Natrium-, Kalium- oder Bariumhydroxid, Alkali- oder Erdalkaliphosphate wie Kaliumphosphat, Alkali-Alkoholate wie Natrium- oder Kalium-*tert*.-butylat und Natriummethanolat, Alkaliphenolate wie Natriumphenolat,
20 Amide wie Natriumamid, Lithium-, Natrium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithium-diisopropylamid oder organische Amine wie 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Für den Verfahrensschritt (XVI) + (XVIII) → (V-A) wird bevorzugt Cäsiumcarbonat verwendet.

25 Der Verfahrensschritt (XVI) + (XVIII) → (V-A) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +200°C, bevorzugt bei +10°C bis +150°C durchgeführt. Die Umsetzungen können auch in geschlossenen Gefäßen (Mikrowellenröhren) in einer Mikrowellenapparatur durchgeführt werden. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck oder in geschlossenen Gefäßen (Mikrowellenröhren) unter- oder oberhalb des Siedepunktes des verwendeten Lösungsmittels.

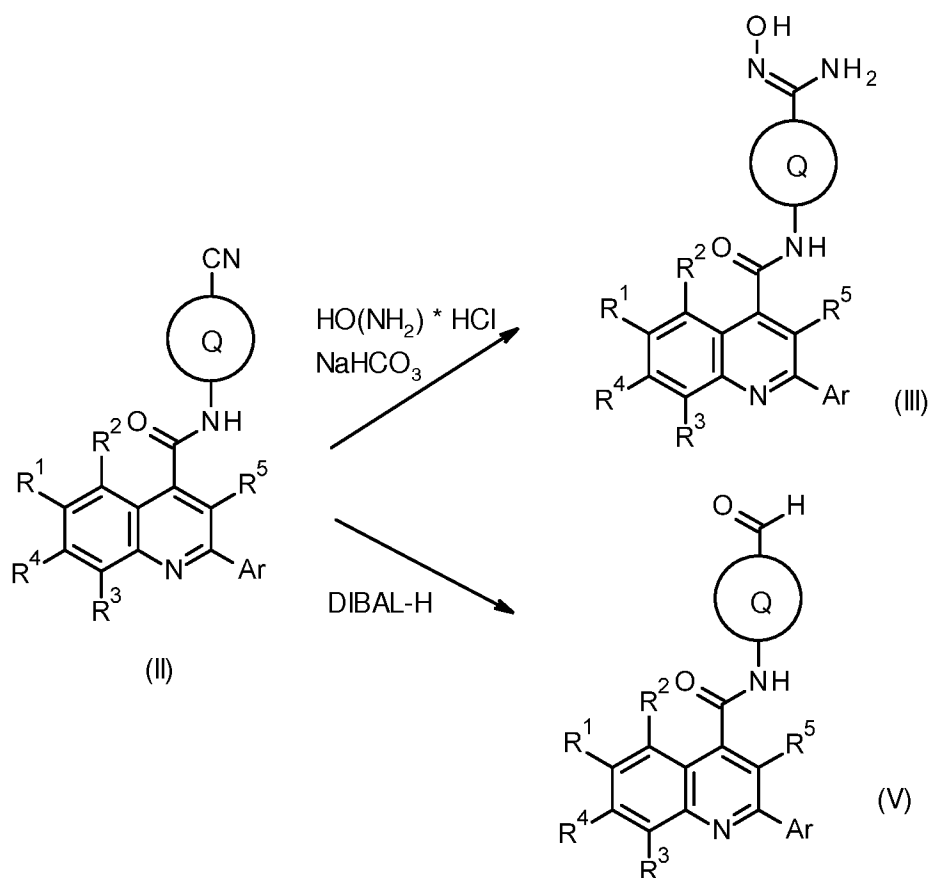
30 Der Verfahrensschritt (XVI) + (XVII) → (II-A) erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-*tert*.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen oder andere Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF),

-38-

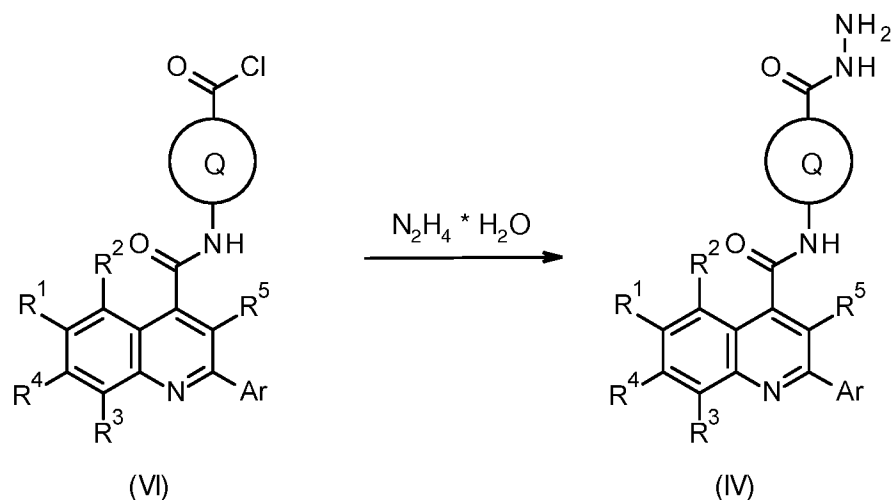
N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methyl-pyrrolidon (NMP) oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Der Verfahrensschritt (XVI) + (XVII) $\rightarrow$ (II-A) erfolgt in Gegenwart einer geeigneten Base, beispielsweise Natriumhydrid, und verläuft im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20 °C bis 50 °C. Der nachfolgende Substitutionsschritt wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 20 °C bis 150 °C durchgeführt.

Verbindungen der Formel (III) können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (II) mit Hydroxylammoniumchlorid in Gegenwart von Hydrogencarbonat hergestellt werden, Verbindungen der Formel (V) können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (II) mit Diisobutylaluminiumhydrid hergestellt werden (Schema 3).

Schema 3:

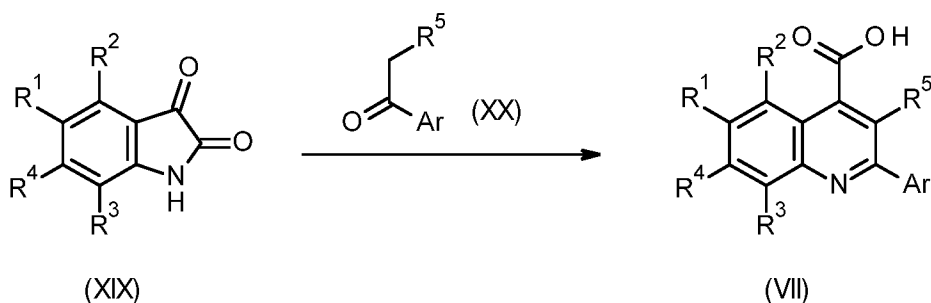
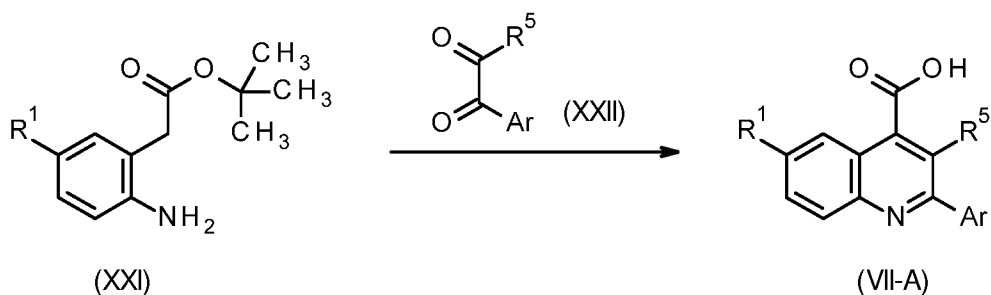


Verbindungen der Formel (IV) können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (VI) mit wässriger Hydrazinhydrat-Lösung hergestellt werden (Schema 4).

Schema 4:

Die Verbindungen der Formel (VII) (siehe Schema 1a) können in Abhängigkeit vom jeweiligen Substitutionsmuster dadurch hergestellt werden, dass man in Analogie zu literaturbekannten

- 5 Verfahren entweder ein Isatin-Derivat der Formel (XIX) in einer Säure- oder Base-vermittelten Kondensationsreaktion mit einer Ketomethylen-Verbindung der Formel (XX) zur Verbindung der Formel (VII) umsetzt (Schema 5a) oder *ortho*-Aminophenylessigsäureester der Formel (XXI) in einer Säure-induzierten Kondensationsreaktion mit einer Diketo-Verbindung der Formel (XXII) zu einer Verbindung der Formel (VII-A) umsetzt (Schema 5b).

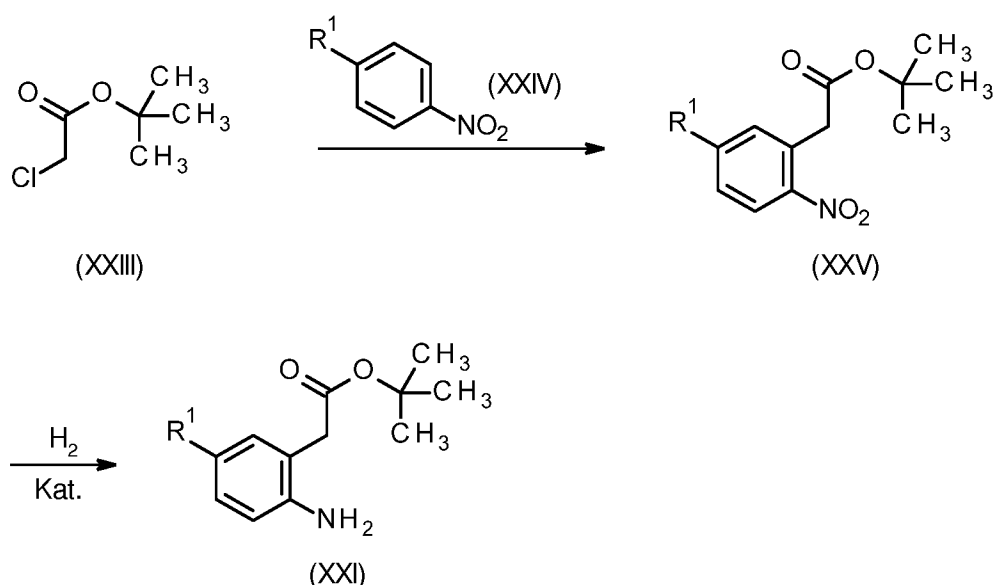
10 Schema 5a:Schema 5b:

Die Kondensation des Isatin-Derivats der Formel (XIX) mit der Ketomethylen-Verbindung der Formel (XX) zur Chinolin-4-carbonsäure der Formel (VII) (Schema 5a) kann durch Erhitzen der Reaktanden in Gegenwart einer wässrigen Säure, wie Schwefelsäure oder konzentrierte Salzsäure, oder in Gegenwart einer wässrigen Base, wie Natron- oder Kalilauge, erzielt werden. Bei Verwendung einer Säure wird für die Umsetzung vorzugsweise Essigsäure als Lösungsmittel eingesetzt; bei basischer Reaktionsführung wird bevorzugt ein alkoholisches Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol verwendet. Die Kondensation wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +70°C bis +120°C durchgeführt [vgl. z.B. K. Lackey und D. D. Sternbach, *Synthesis*, **1993**, 993-997; A. N. Boa *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13* (6), 1945-1967].

- 10 Die Kondensationsreaktion zur Chinolin-4-carbonsäure der Formel (VII-A) (Schema 5b) erfolgt auf analoge Weise durch Erhitzen des *ortho*-Aminophenylelessigsäureesters der Formel (XXI) und des Diketons der Formel (XXII) mit wässriger Säure, insbesondere konzentrierter Salzsäure. Als inertes Lösungsmittel für die Umsetzung wird auch hier bevorzugt Essigsäure eingesetzt.

- 15 Der *ortho*-Aminophenylelessigsäureester der Formel (XXI) seinerseits kann in Anlehnung an ein in der Literatur beschriebenes Verfahren durch basenvermittelte Reaktion des α -Chloressigsäureesters der Formel (XXIII) mit einem Nitrophenyl-Derivat der Formel (XXIV) zum einem *ortho*-Nitrophenylelessigsäureester der Formel (XXV) umgesetzt werden (Schema 6). Die nachfolgende Reduktion der Nitro-Gruppe zu einer Verbindung der Formel (XXI) kann beispielsweise durch katalytische Hydrierung erhalten werden [vgl. P. Beier *et al.*, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4781-4786].

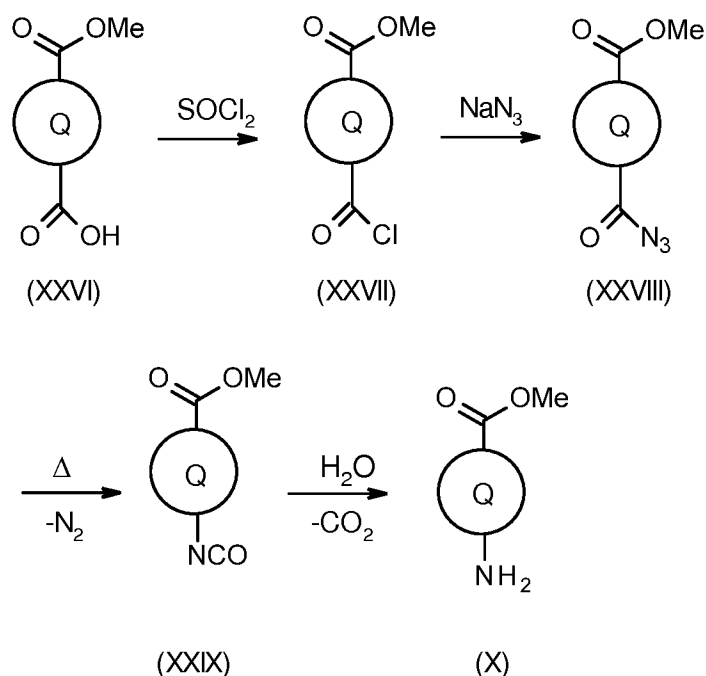
- 20 Schema 6:



Die Verbindungen der Formel (X) sind kommerziell erhältlich oder ihre Herstellung ist in der Literatur beschrieben, oder sie können, ausgehend von anderen kommerziell erhältlichen Verbindungen, nach dem Fachmann geläufigen, literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

- Die Aminfunktionalität der Verbindungen der Formel (X) kann auch durch bekannte Curtius-Umlagerung aus dem korrespondierenden Carbonsäureazid dargestellt werden (Schema 7).
 5 Die Carbonsäure wird nach Aktivierung der Säurefunktionalität, beispielsweise als Carbonsäurechlorid oder -anhydrid, zunächst mit Natriumazid zum Säureazid umgesetzt. Alternativ kann die Carbonsäure mit Diphenylphosphorylazidat (DPPA) unter basischen Bedingungen, beispielsweise mit Triethylamin als Base, und in Anwesenheit eines Alkohols, wie *tert.*-Butanol
 10 oder Benzylalkohol, bei erhöhten Temperaturen umgesetzt werden (vgl. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94 (17), 6203–6205). Die hierbei erhaltenen geschützten Amine können anschließend entschützt werden, üblicherweise im Falle einer Boc-Schutzgruppe durch saure Hydrolyse unter Zusatz von z.B. Salzsäure oder Trifluoressigsäure oder im Falle einer Z-Schutzgruppe durch Hydrierung zum korrespondierenden Amin. Der Temperaturbereich bei der Curtius-Umlagerung liegt typischerweise im Bereich +40°C bis +120°C. Es können inerte Lösungsmittel wie Toluol oder THF hinzugesetzt werden. Weitere Varianten der Umlagerung von Carbonsäure zum Amin sind dem Fachmann durch einschlägige Literatur leicht zugänglich.

Schema 7:



- 20 Die Verbindungen der Formeln (XIV), (XVII), (XVIII), (XIX), (XX), (XXII), (XXIII), (XXIV) und (XXVI) sind gleichfalls kommerziell erhältlich oder als solche in der Literatur beschrieben, oder

sie können, ausgehend von anderen kommerziell erhältlichen Verbindungen, auf einfache Weise in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Detaillierte Vorschriften und weitere Literaturangaben befinden sich auch im Experimentellen Teil im Abschnitt zur Herstellung der Ausgangsverbindungen und Intermediate.

- 5 Weitere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I) können, falls zweckmäßig, auch durch Umwandlungen von funktionellen Gruppen einzelner Reste und Substituenten, insbesondere den unter R¹ und R⁵ aufgeführten, hergestellt werden, wobei von anderen, nach obigen Verfahren erhaltenen Verbindungen der Formel (I) oder deren Vorstufen ausgegangen wird. Diese Umwandlungen werden nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Methoden
- 10 durchgeführt und umfassen beispielsweise Reaktionen wie nukleophile oder elektrophile Substitutionsreaktionen, Übergangsmetall-vermittelte Kupplungsreaktionen, Herstellungs- und Additionsreaktionen von Metallorganen (z.B. Grignard-Verbindungen oder Lithiumorganen), Oxidations- und Reduktionsreaktionen, Hydrierung, Halogenierung (z.B. Fluorierung, Bromierung), Dehalogenierung, Aminierung, Alkylierung und Acylierung, die Bildung von Carbonsäureestern, Carbonsäureamiden und Sulfonamiden, die Esterspaltung und -hydrolyse sowie
- 15 die Einführung und Entfernung temporärer Schutzgruppen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Erkrankungen bei Menschen und Tieren verwendet werden.

- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen potente, chemisch und metabolisch stabile Antagonisten des FP-Rezeptors dar und eignen sich daher zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen und pathologischen Prozessen, insbesondere solcher, bei denen im Zuge eines Entzündungsgeschehens und/oder eines Gewebe- oder Gefäßumbaus der FP-Rezeptor involviert ist.
- 25 Dazu zählen im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere Erkrankungen wie die Gruppe der interstitiellen idiopathischen Pneumonien, zu denen die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), die akute interstitielle Pneumonie, nicht-spezifische interstitielle Pneumonien, lymphoide interstitielle Pneumonien, respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung, kryptogene organisierende Pneumonien, desquamative interstitielle Pneumonien und nicht-
- 30 klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonien gehören, ferner granulomatöse interstitielle Lungenerkrankungen, interstitielle Lungenerkrankungen bekannter Ursache und andere interstitielle Lungenerkrankungen unbekannter Ursache, die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) und andere Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), das Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS), die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Lungsarkoidose,
- 35 das akute Atemwegssyndrom (ARDS), akute Lungenschädigung (ALI), alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD), Lungenemphysem (z.B. durch Zigarettenrauch induziertes Lungenemphy-

sem), zystische Fibrose (CF), entzündliche und fibrotische Erkrankungen der Niere, chronische Darmentzündungen (IBD, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Peritonitis, Peritonealfibrose, rheumatoide Erkrankungen, multiple Sklerose, entzündliche und fibrotische Hauterkrankungen, Sichelzellanämie sowie entzündliche und fibrotische Augenerkrankungen.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin verwendet werden zur Behandlung und/ oder Prävention von asthmatischen Erkrankungen unterschiedlicher Schweregrade mit intermittierendem oder persistierendem Verlauf (refraktäres Asthma, bronchiales Asthma, allergisches Asthma, intrinsisches Asthma, extrinsisches Asthma, durch Medikamente oder durch Staub induziertes Asthma), von verschiedenen Formen der Bronchitis (chronische Bron-
- 10 chitis, infektiöse Bronchitis, eosinophile Bronchitis), von Bronchiektasien, Pneumonie, Farmerlunge und verwandten Krankheiten, Husten- und Erkältungskrankheiten (chronischer entzündlicher Husten, iatrogener Husten), Nasenschleimhautentzündungen (einschließlich medikamentöse Rhinitis, vasomotorische Rhinitis und jahreszeitabhängige, allergische Rhinitis, z.B. Heuschnupfen) und von Polypen.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können darüber hinaus zur Behandlung und/oder Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden, wie beispielsweise Bluthochdruck (Hypertonie), Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, stabile und instabile Angina pectoris, renale Hypertonie, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, Rhythmusstörungen der Vorhöfe und der Kammern sowie Überleitungsstörungen wie beispielsweise
- 20 atrio-ventrikuläre Blockaden des Grades I-III, supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Kammerflimmern, Kammerflattern, ventrikuläre Tachyarrhythmie, Torsade de pointes-Tachykardie, Extrasystolen des Vorhofs und des Ventrikels, AV-junktionale Extrasystolen, Sick-Sinus-Syndrom, Synkopen, AV-Knoten-Reentry-Tachykardie, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, akutes Koronarsyndrom (ACS), autoimmune Herzerkrankungen
- 25 (Perikarditis, Endokarditis, Valvulitis, Aortitis, Kardiomyopathien), Boxerkardiomyopathie, Aneurysmen, Schock wie kardiogener Schock, septischer Schock und anaphylaktischer Schock, ferner zur Behandlung und/oder Prävention von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, wie myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Hirnschlag, Herzhypertrophie, transistorische und ischämische Attacken, Präeklampsie, entzündliche kardiovaskuläre Erkrankungen, Spasmen der Koronararterien und peripherer Arterien, Ödembildung wie beispielsweise
- 30 pulmonales Ödem, Hirnödem, renales Ödem oder Herzinsuffizienz-bedingtes Ödem, periphere Durchblutungsstörungen, Reperfusionsschäden, arterielle und venöse Thrombosen, Mikroalbuminurie, Herzmuskelschwäche, endotheliale Dysfunktion, mikro- und makrovaskuläre Schädigungen (Vaskulitis), sowie zur Verhinderung von Restenosen beispielsweise nach
- 35 Thrombolyse-Therapien, percutan-transluminalen Angioplastien (PTA), percutan-transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Herztransplantationen und Bypass-Operationen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen der Herzinsuffizienz wie auch spezifische oder verwandte Krankheitsformen hiervon, wie akute dekompensierte Herzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz, Globalinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, hypertrophe Kardiomyopathie, idiopathische Kardiomyopathie, diabetische Kardiomyopathie, angeborene Herzfehler, Herzklappenfehler, Herzinsuffizienz bei Herzklappenfehlern, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Trikuspidalstenose, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalklappenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz, kombinierte Herzklappenfehler, Herzmuskelentzündung (Myokarditis), chronische Myokarditis, akute Myokarditis, virale Myokarditis, diabetische Herzinsuffizienz, alkoholtoxische Kardiomyopathie, kardiale Speichererkrankungen sowie diastolische und systolische Herzinsuffizienz.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich außerdem zur Behandlung und/oder Prävention von Nierenerkrankungen, insbesondere von Niereninsuffizienz und Nierenversagen. Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfassen die Begriffe Niereninsuffizienz und Nierenversagen sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen hiervon wie auch diesen zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen, wie renale Hypoperfusion, intradialytische Hypotonie, obstruktive Uropathie, Glomerulopathien, Glomerulonephritis, akute Glomerulonephritis, Glomerulosklerose, tubulointerstitielle Erkrankungen, nephropathische Erkrankungen wie primäre und angeborene Nierenerkrankung, Nierenentzündung, immunologische Nierenerkrankungen wie Nierentransplantat-Abstoßung und Immunkomplex-induzierte Nierenerkrankungen, durch toxische Substanzen induzierte Nephropathie, Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, diabetische und nicht-diabetische Nephropathie, Pyelonephritis, Nierenzysten, Nephrosklerose, hypertensive Nephrosklerose und nephrotisches Syndrom, welche diagnostisch beispielsweise durch abnorm verminderte Kreatinin- und/oder Wasserausscheidung, abnorm erhöhte Blutkonzentrationen von Harnstoff, Stickstoff, Kalium und/oder Kreatinin, veränderte Aktivität von Nierenenzymen wie z.B. Glutamylsynthetase, veränderte Urinosmolarität oder Urinmenge, erhöhte Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie, Läsionen an Glomerula und Arteriolen, tubuläre Dilatation, Hyperphosphatämie und/oder die Notwendigkeit zur Dialyse charakterisiert werden können. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von Folgeerscheinungen einer Niereninsuffizienz, wie beispielsweise Hypertonie, Lungenödem, Herzinsuffizienz, Urämie, Anämie, Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkalämie, Hyponaträmie) und Störungen im Knochen- und Kohlenhydrat-Metabolismus.

Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen des Urogenitalsystems geeignet, wie beispielsweise benignes Prostata-Syndrom (BPS), benigne Prostatahyperplasie (BPH), benigne Prostatavergrößerung (BPE), Blasenentleerungsstörungen (BOO), untere Harnwegssyndrome (LUTS), neurogene überakti-

ve Blase (OAB), Inkontinenz wie beispielsweise Misch-, Drang-, Stress- oder Überlauf-Inkontinenz (MUI, UII, SUI, OUI), Beckenschmerzen sowie erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Behandlung von Erkrankungen des weiblichen Reproduktionssystems, wie Uterusmyome, Endometriose, Dysmenorrhöe und vorzeitige Geburtswehen, verwendet werden. Weiterhin eignen sie sich zur Prophylaxe oder Behandlung von Hirsutismus und Hypertrichose.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen anti-inflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel zur Behandlung und/oder Prävention von Sepsis (SIRS), multiplen Organversagen (MODS, MOF), entzündlichen Erkrankungen der Niere, chronischen Darmentzündungen (IBD, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Pankreatitis, Peritonitis, Cystitis, Urethritis, Prostatitis, Epididymitis, Oophoritis, Salpingitis, Vulvovaginitis, rheumatoiden Erkrankungen, Arthrose, entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems, multipler Sklerose, entzündlichen Hauterkrankungen und entzündlichen Augenerkrankungen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ferner zur Behandlung und/oder Prävention von fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe, wie beispielsweise der Lunge, des Herzens, der Niere, des Knochenmarks und insbesondere der Leber, sowie von dermatologischen Fibrosen und fibrotischen Erkrankungen des Auges geeignet. Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff fibrotische Erkrankungen insbesondere solche Erkrankungen wie Leberfibrose, Leberzirrhose, Lungenfibrose, Endomyokardfibrose, Nephropathie, Glomerulonephritis, interstitielle Nierenfibrose, fibrotische Schäden in Folge von Diabetes, Knochenmarksfibrose, Peritonealfibrose und ähnliche fibrotische Erkrankungen, Sklerodermie, Morphaea, Keloide, hypertrophe Narbenbildung, Naevi, diabetische Retinopathie, proliferative Vitreoretinopathie und Erkrankungen des Bindegewebes (z.B. Sarkoidose). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenso verwendet werden zur Förderung der Wundheilung, zur Bekämpfung postoperativer Narbenbildung, z.B. nach Glaukom-Operationen, und zu kosmetischen Zwecken bei alternder oder verhornender Haut.

Auch können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von Anämien verwendet werden, wie hämolytischen Anämien, insbesondere Hämoglobinopathien wie Sichelzellanämie und Thalassämien, megaloblastären Anämien, Eisenmangel-Anämien, Anämien durch akuten Blutverlust, Verdrängungsanämien und aplastischen Anämien.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zudem zur Behandlung von Krebserkrankungen geeignet, wie beispielsweise von Hautkrebs, Hirntumoren, Brustkrebs, Knochenmarktumoren, Leukämien, Liposarcomen, Karzinomen des Magen-Darm-Traktes, der Leber, Bauchspeichel-

drüse, Lunge, Niere, Harnleiter, Prostata und des Genitaltraktes sowie von bösartigen Tumoren des lymphoproliferativen Systems, wie z.B. Hodgkin's und Non-Hodgkin's Lymphom.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prävention von Arteriosklerose, Lipidstoffwechselstörungen und Dyslipidämien (Hypolipoproteinämie, Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie, kombinierte Hyperlipidämien, Hypercholesterolämie, Abetalipoproteinämie, Sitosterolämie), Xanthomatose, Tangier-Krankheit, Fettsucht (Adipositas), Fettleibigkeit (Obesitas), metabolischen Erkrankungen (Metabolisches Syndrom, Hyperglykämie, Insulin-abhängiger Diabetes, nicht-Insulin-abhängiger Diabetes, Gestationsdiabetes, Hyperinsulinämie, Insulinresistenz, Glukose-Intoleranz und diabetische Spätfolgen wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie), von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und des Abdomen (Glossitis, Gingivitis, Periodontitis, Oesophagitis, eosinophile Gastroenteritis, Mastocytose, Morbus Crohn, Colitis, Proctitis, Pruritis ani, Diarrhöe, Zöliakie, Hepatitis, Leberfibrose, Leberzirrhose, Pankreatitis und Cholecystitis), von Erkrankungen des Zentralen Nervensystems und von neurodegenerativen Störungen (Schlaganfall, Alzheimer'sche Krankheit, Parkinson'sche Krankheit, Demenz, Epilepsie, Depressionen, Multiple Sklerose), Immunerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen (Hyperthyreose), Hauterkrankungen (Psoriasis, Akne, Ekzeme, Neurodermitis, vielfältige Formen der Dermatitis wie z.B. Dermatitis abacribus, Dermatitis actinica, Dermatitis allergica, Dermatitis ammoniacalis, Dermatitis artefacta, Dermatitis autogenica, Dermatitis atrophicans, Dermatitis calorica, Dermatitis combustionis, Dermatitis congelationis, Dermatitis cosmetica, Dermatitis escharotica, Dermatitis exfoliativa, Dermatitis gangraenose, Dermatitis haemostatica, Dermatitis herpetiformis, Dermatitis lichenoides, Dermatitis linearis, Dermatitis maligna, Dermatitis medimencatosa, Dermatitis palmaris et plantaris, Dermatitis parasitaria, Dermatitis photoallergica, Dermatitis phototoxica, Dermatitis pustularis, Dermatitis seborrhoica, Dermatitis solaris, Dermatitis toxica, Dermatitis ulcerosa, Dermatitis veneata, infektiöse Dermatitis, pyogene Dermatitis und Rosazea-artige Dermatitis, sowie Keratitis, Bullosis, Vasculitis, Cellulitis, Panniculitis, Lupus erythematodes, Erythema, Lymphome, Hautkrebs, Sweet-Syndrom, Weber-Christian-Syndrom, Narbenbildung, Warzenbildung, Frostbeulen), von entzündlichen Augenerkrankungen (Saccoidosis, Blepharitis, Conjunctivitis, Iritis, Uveitis, Chorioiditis, Ophthalmitis), viralen Erkrankungen (durch Influenza-, Adeno- und Coronaviren, wie z.B. HPV, HCMV, HIV, SARS), von Erkrankungen des Skelettknochens und der Gelenke sowie der Skelettmuskel (vielfältige Formen der Arthritis wie z.B. Arthritis alcaptonurica, Arthritis ankylosans, Arthritis dysenterica, Arthritis exsudativa, Arthritis fungosa, Arthritis gonorrhoeica, Arthritis mutilans, Arthritis psoriatica, Arthritis purulenta, Arthritis rheumatica, Arthritis serosa, Arthritis syphilitica, Arthritis tuberculosa, Arthritis urica, Arthritis villonodularis pigmentosa, atypische Arthritis, hämophile Arthritis, juvenile chronische Arthritis, rheumatoide Arthritis und metastatische Arthritis, des weiteren das Still-Syndrom, Felty-Syndrom, Sjörgen-Syndrom, Clutton-Syndrom, Poncet-Syndrom, Pott-

Syndrom und Reiter-Syndrom, vielfältige Formen der Arthropathien wie z.B. Arthropathie deformans, Arthropathie neuropathica, Arthropathie ovaripriva, Arthropathie psoriatica und Arthropathie tabica, systemische Sklerosen, vielfältige Formen der entzündlichen Myopathien wie z.B. Myopathie epidemica, Myopathie fibrosa, Myopathie myoglobinurica, Myopathie ossificans, Myopathie ossificans neurotica, Myopathie ossificans progressiva multiplex, Myopathie purulenta, Myopathie rheumatica, Myopathie trichinosa, Myopathie tropica und Myopathie typhosa, sowie das Günther-Syndrom und das Münchmeyer-Syndrom), von entzündlichen Arterienveränderungen (vielfältige Formen der Arteritis wie z.B. Endarteritis, Mesarteritis, Periarteritis, Panarteritis, Arteritis rheumatica, Arteritis deformans, Arteritis temporalis, Arteritis cranialis, Arteritis gigantocellularis und Arteritis granulomatosa, sowie das Horton-Syndrom, Churg-Strauss-Syndrom und die Takayasu-Arteritis), des Muckle-Well-Syndroms, der Kikuchi-Krankheit, von Polychondritis, Sklerodermia sowie von weiteren Erkrankungen mit einer entzündlichen oder immunologischen Komponente, wie beispielsweise Katarakt, Kachexie, Osteoporose, Gicht, Inkontinenz, Lepra, Sezary-Syndrom und paraneoplastisches Syndrom, bei
15 Abstossungsreaktionen nach Organtransplantationen und zur Wundheilung und Angiogenese insbesondere bei chronischen Wunden.

Aufgrund ihres biochemischen und pharmakologischen Eigenschaftsprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention von interstitiellen Lungenerkrankungen, vor allem der idiopathischen Lungenfibrose (IPF), sowie von
20 pulmonaler Hypertonie (PH), Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS), entzündlichen und fibrotischen Haut- und Augenerkrankungen und fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe.

Die zuvor genannten, gut charakterisierten Krankheiten des Menschen können mit vergleichbarer Ätiologie auch in anderen Säugetieren vorkommen und dort ebenfalls mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung behandelt werden.

25 Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff "Behandlung" oder "behandeln" ein Hemmen, Verzögern, Aufhalten, Lindern, Abschwächen, Einschränken, Verringern, Unterdrücken, Zurückdrängen oder Heilen einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung, der Entfaltung, des Verlaufs oder des Fortschreitens solcher Zustände und/oder der Symptome solcher Zustände. Der Begriff "Therapie" wird hierbei als synonym mit dem Begriff "Behandlung" verstanden.
30

Die Begriffe "Prävention", "Prophylaxe" oder "Vorbeugung" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung synonym verwendet und bezeichnen das Vermeiden oder Vermindern des Risikos, eine Krankheit, ein Leiden, eine Erkrankung, eine Verletzung oder eine gesundheitliche Störung, eine Entfaltung oder ein Fortschreiten solcher Zustände und/oder die Symptome solcher Zustände zu bekommen, zu erfahren, zu erleiden oder zu haben.
35

Die Behandlung oder die Prävention einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung können teilweise oder vollständig erfolgen.

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

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

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen, zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

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

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit einer oder mehreren anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen eingesetzt werden, solange diese Kombination nicht zu unerwünschten und inakzeptablen Nebenwirkungen führt. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen. Als hierfür geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

organische Nitrate und NO-Donatoren, wie beispielsweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, sowie inhalatives NO;

Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und/oder cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2, 3, 4 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil, Udenafil, Dasantafil, Avanafil, Mirodenafil oder Lodenafil;

NO- und Häm-unabhängige Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclase (sGC), wie insbesondere die in WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 und WO 02/070510 beschriebenen Verbindungen;

NO-unabhängige, jedoch Häm-abhängige Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (sGC), wie insbesondere Riociguat sowie die in WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 und WO 2012/059549 beschriebenen Verbindungen;

- 5 Prostacyclin-Analoga und IP-Rezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Iloprost, Beraprost, Treprostinil, Epoprostenol oder Selexipag;

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Bosentan, Darusentan, Ambrisentan oder Sitaxsentan;

- 10 Verbindungen, die die humane neutrophile Elastase (HNE) inhibieren, wie beispielhaft und vorzugsweise Sivelestat oder DX-890 (Reltran);

die Signaltransduktionskaskade inhibierende Verbindungen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Kinase-Inhibitoren, insbesondere aus der Gruppe der Tyrosinkinase- und/oder Serin/Threoninkinase-Inhibitoren, wie beispielhaft und vorzugsweise Nintedanib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Regorafenib, Sorafenib, Sunitinib, Cediranib, Axitinib, 15 Telatinib, Imatinib, Brivanib, Pazopanib, Vatalanib, Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, Canertinib, Lestaurtinib, Pelitinib, Semaxanib oder Tandutinib;

- 20 Verbindungen, die den Ab- und Umbau der Extrazellulärmatrix inhibieren, beispielhaft und vorzugsweise Inhibitoren der Matrix-Metalloproteasen (MMPs), insbesondere Inhibitoren von Stromelysin, Kollagenasen, Gelatinasen und Aggrecanasen (hierbei vor allem von MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 und MMP-13) sowie der Metallo-Elastase (MMP-12);

Verbindungen, die die Bindung von Serotonin an dessen Rezeptor blockieren, beispielhaft und vorzugsweise Antagonisten des 5-HT_{2B}-Rezeptors wie PRX-08066;

Antagonisten von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und Chemokinen, beispielhaft und vorzugsweise Antagonisten von TGF- β , CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 und Integrinen;

- 25 die Rho-Kinase inhibierende Verbindungen, wie beispielhaft und vorzugsweise Fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 oder BA-1049;

Verbindungen, die die lösliche Epoxidhydrolase (sEH) inhibieren, wie beispielsweise *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff, 12-(3-Adamantan-1-yl-ureido)-dodecansäure oder 1-Adamantan-1-yl-3-{5-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]pentyl}-harnstoff;

- 30 den Energiestoffwechsel des Herzens beeinflussende Verbindungen, wie beispielhaft und vorzugsweise Etomoxir, Dichloracetat, Ranolazin oder Trimetazidin;

anti-obstruktiv wirkende Mittel, wie sie z.B. zur Therapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder eines Asthma bronchiale eingesetzt werden, beispielhaft und vor-

zugsweise aus der Gruppe der inhalativ oder systemisch angewendeten β -adrenergen Rezeptor-Agonisten (β -Mimetika) und der inhalativ angewendeten anti-muscarinergen Substanzen;

entzündungshemmende, immunmodulierende, immunsuppressive und/oder zytotoxische Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der systemisch oder inhalativ angewendeten Corticosteroide sowie Acetylcystein, Montelukast, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxycarbamid, Azithromycin, Pirfenidon oder Etanercept;

antifibrotisch wirkende Mittel, wie beispielhaft und vorzugsweise Adenosin-A2b-Rezeptor-Antagonisten, Sphingosin-1-phosphat-Rezeptor 3 (S1P3)-Antagonisten, Autotaxin-Inhibitoren, Lysophosphatidsäure-Rezeptor 1 (LPA-1)- und Lysophosphatidsäure-Rezeptor 2 (LPA-2)-Antagonisten, Lysyloxidase (LOX)-Inhibitoren, Lysyloxidase-like-2-Inhibitoren, CTGF-Inhibitoren, IL-4-Antagonisten, IL-13-Antagonisten, $\alpha_v\beta_6$ -Integrin-Antagonisten, TGF- β -Antagonisten, Inhibitoren des Wnt-Signalwegs oder CCR2-Antagonisten;

antithrombotisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien und der profibrinolytischen Substanzen;

den Blutdruck senkende Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin All-Antagonisten, ACE-Hemmer, Vasozeptidase-Inhibitoren, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, α -Rezeptoren-Blocker, β -Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika;

den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR- α -, PPAR- γ - und/oder PPAR- δ -Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer und Lipoprotein(a)-Antagonisten; und/oder

Chemotherapeutika, wie sie z.B. zur Therapie von Neubildungen (Neoplasien) der Lunge oder anderer Organe eingesetzt werden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem β -adrenergen Rezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Albuterol, Isoproterenol, Metaproterenol, Terbutalin, Fenoterol, Formoterol, Reproterol, Salbutamol oder Salmeterol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einer anti-muscarinergen Substanz, wie beispielhaft und vorzugsweise Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid oder Oxitropiumbromid, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Corticosteroid, wie beispielhaft und vorzugsweise Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Triamcinolon, Dexamethason, Beclomethason, Betamethason, Flunisolid, Budesonid oder Fluticason, verabreicht.

- 5 Unter antithrombotisch wirkenden Mittel werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien und der profibrinolytischen Substanzen verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, wie beispielhaft und
10 vorzugsweise Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin oder Dipyridamol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Ximelagatran, Melagatran, Dabigatran, Bivalirudin oder Clexane, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem GPIIb/IIIa-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise
15 Tirofiban oder Abciximab, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Faktor Xa-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Rivaroxaban, Apixaban, Fidexaban, Razaxaban, Fondaparinux, Idraparinux, DU-176b, PMD-3112,
20 YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 oder SSR-128428, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Heparin oder einem low molecular weight (LMW)-Heparin-Derivat verabreicht.

25 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Vitamin K-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Coumarin, verabreicht.

Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin All-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, α -Rezeptoren-Blocker, β -Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika verstanden.
30

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Calcium-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Nifedipin, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem α_1 -Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Prazosin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem β -Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise
5 Propranolol, Atenolol, Timolol, Pindolol, Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metipranolol, Nadolol, Mepindolol, Carazalol, Sotalol, Metoprolol, Betaxolol, Celiprolol, Bisoprolol, Carteolol, Esmolol, Labetalol, Carvedilol, Adaprolol, Landiolol, Nebivolol, Epanolol oder Bucindolol, verabreicht.

10 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Angiotensin All-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Candesartan, Valsartan, Telmisartan oder Embursatan, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACE-Hemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril,
15 Captopril, Lisinopril, Ramipril, Delapril, Fosinopril, Quinopril, Perindopril oder Trandopril, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Endothelin-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Bosentan, Darusentan, Ambrisentan oder Sitaxsentan, verabreicht.

20 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Renin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Aliskiren, SPP-600 oder SPP-800, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft
25 und vorzugsweise Spironolacton, Eplerenon oder Finerenon, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Diuretikum, wie beispielhaft und vorzugsweise Furosemid, Bumetanid, Torsemid, Bendroflumethiazid, Chlorthiazid, Hydrochlorthiazid, Hydroflumethiazid, Methyclothiazid, Polythiazid, Trichlormethiazid, Chlorthalidon, Indapamid, Metolazon, Quineth-
30 azon, Acetazolamid, Dichlorphenamid, Methazolamid, Glycerin, Isosorbid, Mannitol, Amilorid oder Triamteren, verabreicht.

Unter den Fettstoffwechsel verändernden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der CETP-Inhibitoren, Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, MTP-Inhibi-
35 toren, PPAR- α -, PPAR- γ - und/oder PPAR- δ -Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, poly-

meren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren sowie der Lipoprotein(a)-Antagonisten verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 oder CETP-vaccine (Avant), verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thyroidrezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise D-Thyroxin, 3,5,3'-Triiodothyronin (T3), CGS 23425 oder Axitrome (CGS 26214), verabreicht.

10 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor aus der Klasse der Statine, wie beispielhaft und vorzugsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Squalensynthese-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise BMS-188494 oder TAK-475, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Avasimibe, Melinamide, Pactimibe, Eflucimibe oder SMP-797, verabreicht.

20 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Implitapide, BMS-201038, R-103757 oder JTT-130, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR- γ -Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Pioglitazone oder Rosiglitazone, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR- δ -Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise GW 501516 oder BAY 68-5042, verabreicht.

30 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Cholesterin-Absorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Ezetimibe, Tiqueside oder Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Orlistat, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie beispielhaft und vorzugsweise Cholestyramin, Colestipol, Colesolvam, CholestaGel oder Colestimid, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Gallensäure-Reabsorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise ASBT (= IBAT)-Inhibitoren wie z.B. AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 oder SC-635, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipoprotein(a)-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Gemcabene calcium (CI-1027) oder Nicotinsäure, verabreicht.

Besonders bevorzugt sind Kombinationen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus PDE 5-Inhibitoren, sGC-Aktivatoren, sGC-Stimulatoren, Prostacyclin-Analoga, IP-Rezeptor-Agonisten, Endothelin-Antagonisten, die Signaltransduktionskaskade inhibierenden Verbindungen und Pirfenidon.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

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

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

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

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. inhalativ, intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

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

Bevorzugt sind die orale und die parenterale Applikation, insbesondere die orale, die intravenöse und die intrapulmonale (inhalative) Applikation.

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

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht. Bei intrapulmonaler Applikation beträgt die Menge im Allgemeinen etwa 0.1 bis 50 mg je Inhalation.

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

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

A. Beispiele

Abkürzungen und Akronyme:

br.	breit (bei NMR-Signal)
ca.	<i>circa</i> , ungefähr
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
d	Dublett (bei NMR)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
dd	Dublett von Dublett (bei NMR)
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	Dublett von Triplet (bei NMR)
d. Th.	der Theorie (bei chemischer Ausbeute)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
h	Stunde(n)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert (bei Lösung)
LC/MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
Lit.	Literatur(stelle)
M	molar
m	Multiplett (bei NMR)
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektrometrie
q (oder quart)	Quartett (bei NMR)
qd	Quartett von Dublett (bei NMR)
quint	Quintett (bei NMR)
RP	reverse phase (Umkehrphase, bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC, LC/MS)
s	Singulett (bei NMR)

-57-

sept	Septett (bei NMR)
SFC	Supercritical Fluid Chromatography
t	Triplett (bei NMR)
td	Triplett von Dublett (bei NMR)
tert.	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
Xantphos	(9,9-Dimethyl-9H-xanthen-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin)

Andere Abkürzungen haben ihre dem Fachmann an sich geläufigen Bedeutungen.

HPLC- und LC/MS-Methoden:

Methode 1 (LC/MS):

Instrument: Waters Acquity SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ ,
 5 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril +
 0.25 ml 99%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A $\rightarrow$ 1.2 min 5% A $\rightarrow$ 2.0 min 5% A;
 Ofen: 50°C; Fluss: 0.40 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 2 (LC/MS):

Instrument: Thermo Scientific FT-MS; Gerätetyp UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000;
 10 Säule: Waters, HSST3, 2.1 x 75 mm, C18 1.8 μ m; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01%
 Ameisensäure; Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.01% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% B $\rightarrow$
 2.5 min 95% B $\rightarrow$ 3.5 min 95% B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.90 ml/min; UV-Detektion: 210 nm/ Op-
 timum Integration Path 210-300 nm.

Methode 3 (LC/MS):

15 Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil
 GOLD 1.9 μ 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l
 Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 97% A $\rightarrow$ 0.5 min 97% A $\rightarrow$ 3.2
 min 5% A $\rightarrow$ 4.0 min 5% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.3 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LC/MS):

20 Instrument Waters (Micromass) Quattro Micro; Instrument Waters UPLC Acquity; Säule: Wa-
 ters BEH C18 1.7 μ 50 x 2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammoniumformiat, Eluent
 B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 95% A $\rightarrow$ 0.1 min 95% A $\rightarrow$ 2.0 min 15% A $\rightarrow$ 2.5 min 15%
 A $\rightarrow$ 2.51 min 10% A $\rightarrow$ 3.0 min 10% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5 (LC/MS):

Instrument: Agilent MS Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 x 2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A $\rightarrow$ 0.3 min 90% A $\rightarrow$ 1.7 min 5% A $\rightarrow$ 3.0 min 5% A; Ofen: 50°C; Fluss: 1,20 ml/min; UV-Detektion: 205–305 nm.

5 Methode 6 (LC/MS):

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 95% A $\rightarrow$ 6.0 min 5% A $\rightarrow$ 7.5 min 5% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.35 ml/min; UV-Detektion: 210–400 nm.

10 Methode 7 (präparative HPLC):

Säule: Reprosil C18, 10 μ m, 125 x 30 mm; Eluent A: Wasser + 0.1% TFA, Eluent B: Acetonitril; Injektion bei 3 min; Gradient: 0.0 min 10% B $\rightarrow$ 5.5 min 10% B $\rightarrow$ 17.65 min 95% B $\rightarrow$ 19.48 min 95% B $\rightarrow$ 19.66 min 10% B $\rightarrow$ 20.51 min 10% B; Fluss: 75 ml/min. UV-Detektion: 210 nm.

15 Methode 8 (präparative HPLC):

Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 x 30 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA; Fluss: 75 ml/min; Gradient: 0-5.50 min 10:90, Probeninjektion bei 3.00 min, 5.50-17.65 min bis 95:5, 17.65-19.48 min 95:5, 19.48-19.66 min bis 10:90, 19.66-20.72 min 10:90.

Methode 9 (präparative HPLC):

20 Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 x 40 mm; Eluent A: Wasser + 0.05% TFA, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 20% B $\rightarrow$ 4.0 min 20% B $\rightarrow$ 30 min 95% B $\rightarrow$ 35 min 95% B $\rightarrow$ 36 min 20% B; Fluss: 50 ml/min.

Methode 10 (präparative HPLC):

25 Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 250 x 30 mm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 40% B $\rightarrow$ 4.5 min 60% B $\rightarrow$ 11.5 min 80% B $\rightarrow$ 12 min 100% B $\rightarrow$ 14.75 min 40% B; Fluss: 50 ml/min.

Weitere Angaben:

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

Bei Aufreinigungen von erfindungsgemäßen Verbindungen per präparativer HPLC nach den beschriebenen Methoden, in denen die Elutionsmittel Zusatzstoffe wie beispielsweise Trifluo-

ressigsäure, Ameisensäure oder Ammoniak enthalten, können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Salz-Form, beispielsweise als Trifluoracetat, Formiat oder Ammonium-Salz anfallen, sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen ausreichend basische bzw. saure Funktionalitäten enthalten. Ein solches Salz kann durch verschiedene dem Fachmann bekannte Methoden in die entsprechende freie Base bzw. Säure überführt werden.

Reinheitsangaben beziehen sich in der Regel auf entsprechende Peak-Integrationen im LC/MS-Chromatogramm, können aber zusätzlich auch unter Zuhilfenahme des ^1H -NMR-Spektrums ermittelt worden sein. Verbindungen können noch Lösungsmittelreste enthalten, welche bei der Angabe der Reinheit nicht notwendigerweise berücksichtigt wurde. Wenn keine Reinheit angegeben ist, handelt es sich entweder um eine 100%-Reinheit laut automatischer Peak-Integration im LC/MS-Chromatogramm oder die Reinheit wurde nicht explizit ermittelt.

Angaben zu Ausbeuten in % d. Th. sind in der Regel reinheitskorrigiert, sofern eine Reinheit <100% angegeben ist. Bei lösungsmittelhaltigen oder verunreinigten Chargen kann die Ausbeute formal ">100%" betragen; in diesen Fällen ist die Ausbeute nicht lösungsmittel- bzw. reinheitskorrigiert.

Die nachfolgenden Beschreibungen der Kopplungsmuster von ^1H -NMR-Signalen wurden teilweise direkt den Vorschlägen des ACD SpecManagers (ACD/Labs Release 12.00, Product version 12.5) oder ACD/Spectrus Processor 2014 (File Version S20S41, Build 72444, 21 Aug 2014) entnommen und nicht notwendigerweise streng hinterfragt. Teilweise wurden die Vorschläge des SpecManagers manuell angepasst. Manuell angepasste bzw. zugewiesene Beschreibungen orientieren sich in der Regel an dem optischen Erscheinungsbild der betreffenden Signale und entsprechen nicht notwendigerweise einer strengen, physikalisch korrekten Interpretation. In der Regel bezieht sich die Angabe zur chemischen Verschiebung auf das Zentrum des betreffenden Signals. Bei breiten Multipletts erfolgt die Angabe eines Intervalls. Durch Lösungsmittel oder Wasser verdeckte oder teilweise verdeckte Signale wurden entweder tentativ zugeordnet oder sind nicht aufgeführt. Stark verbreiterte Signale – z.B. verursacht durch schnelle Rotation von Molekülteilen oder aufgrund von austauschenden Protonen – wurden ebenfalls tentativ zugeordnet (oft als breites Multiplett oder breites Singulett bezeichnet) oder sind nicht aufgeführt.

Die ^1H -NMR-Daten ausgewählter Beispiele werden teilweise in Form von ^1H -NMR-Peaklisten notiert. Zu jedem Signalpeak wird erst der δ -Wert in ppm und dann die Signalintensität in runden Klammern aufgeführt. Die δ -Wert-Signalintensitäts-Zahlenpaare von verschiedenen Signalpeaks werden durch Kommata voneinander getrennt aufgelistet. Die Peakliste eines Beispiels hat daher die Form: δ_1 (Intensität₁), δ_2 (Intensität₂), ... , δ_i (Intensität_i), ... , δ_n (Intensität_n).

Die Intensität scharfer Signale korreliert mit der Höhe der Signale in einem gedruckten Beispiel eines NMR-Spektrums in cm und zeigt im Vergleich mit anderen Signalen die wirklichen Ver-

hältnisse der Signalintensitäten. Bei breiten Signalen können mehrere Peaks oder die Mitte des Signals und ihre relative Intensität im Vergleich zum intensivsten Signal im Spektrum gezeigt werden. Die Listen der ^1H -NMR-Peaks sind ähnlich den klassischen ^1H -NMR-Ausdrucken und enthalten somit gewöhnlich alle Peaks, die bei einer klassischen NMR-Interpretation aufgeführt werden. Darüber hinaus können sie wie klassische ^1H -NMR-Ausdrücke Lösungsmittelsignale, Signale von Stereoisomeren der Zielverbindungen, die ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind, und/oder Peaks von Verunreinigungen zeigen. Die Peaks von Stereoisomeren der Targetverbindungen und/oder Peaks von Verunreinigungen haben gewöhnlich im Durchschnitt eine geringere Intensität als die Peaks der Zielverbindungen (zum Beispiel mit einer Reinheit von >90%). Solche Stereoisomere und/oder Verunreinigungen können typisch für das jeweilige Herstellungsverfahren sein. Ihre Peaks können somit dabei helfen, die Reproduktion unseres Herstellungsverfahrens anhand von "Nebenprodukt-Fingerabdrücken" zu erkennen. Ein Experte, der die Peaks der Zielverbindungen mit bekannten Verfahren (MestreC, ACD-Simulation, oder unter Verwendung von empirisch ausgewerteten Erwartungswerten) berechnet, kann je nach Bedarf die Peaks der Zielverbindungen isolieren, wobei gegebenenfalls zusätzliche Intensitätsfilter eingesetzt werden. Diese Isolierung wäre ähnlich dem betreffenden Peak-Picking bei der klassischen ^1H -NMR-Interpretation. Eine detaillierte Beschreibung der Darstellung von NMR-Daten in Form von Peaklisten kann der Publikation "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" entnommen werden (vgl. Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1. August 2014 oder **Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.** <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>). In der Peak Picking Routine, die in der Research Disclosure Database Number 605005 beschrieben ist, kann der Parameter "MinimumHeight" zwischen 1% und 4% eingestellt werden. Abhängig von der Art der chemischen Struktur und/oder abhängig von der Konzentration der zu vermessenden Verbindung kann es sinnvoll sein, den Parameter "MinimumHeight" auf Werte <1% einzustellen.

Schmelzpunkte und Schmelzbereiche, soweit angegeben, sind nicht korrigiert.

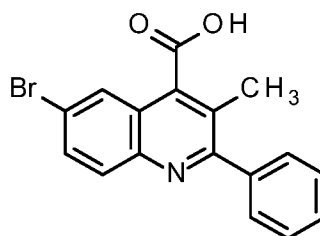
Für alle Reaktanden oder Reagenzien, deren Herstellung im Folgenden nicht explizit beschrieben ist, gilt, dass sie von allgemein zugänglichen Quellen kommerziell bezogen wurden. Für alle übrigen Reaktanden oder Reagenzien, deren Herstellung im Folgenden ebenfalls nicht beschrieben ist und die nicht kommerziell erhältlich waren oder von Quellen bezogen wurden, die nicht allgemein zugänglich sind, ist ein Verweis auf die veröffentlichte Literatur angegeben, in der ihre Herstellung beschrieben ist.

Ausgangsverbindungen und Intermediate:

Beispiel 1A

6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure

-61-



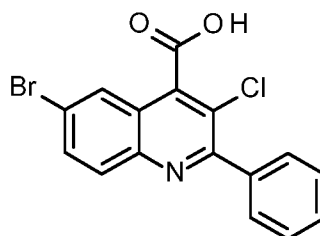
100.0 g (Reinheit 90%, 398.16 mmol) 5-Brom-1*H*-indol-2,3-dion und 59.4 g (442.41 mmol) 1-Phenylpropan-1-on wurden mit Essigsäure (1.2 Liter) versetzt und 20 min bei 75 °C gerührt. Danach wurden zur Reaktionsmischung konz. Salzsäure (400 ml) gegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 105 °C weiter gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann unter Rühren in ein Gemisch aus 1 M Salzsäure (10 Liter), Wasser (9.2 Liter) und konz. Salzsäure (840 ml) gegeben. Die Mischung wurde mit Eiswasser (1 Liter) versetzt, und der Niederschlag wurde mit Hilfe einer Fritte abfiltriert. Der Filtrerrückstand wurde zweimal mit Wasser (500 ml) gewaschen, danach zweimal mit einem 3:1 Gemisch aus tert.-Butylmethylether und Aceton (jeweils 150 ml) ausgerührt und erneut abfiltriert. Der Rückstand wurde noch dreimal mit tert.-Butylmethylether (jeweils 100 ml) ausgerührt, erneut abfiltriert und schließlich im Vakuum getrocknet. Es wurden 117.96 g (Reinheit 100%, 78% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.76$ min; MS (ESIpos): $m/z = 342/344$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 14.39 (br. s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 3H), 2.40 (s, 3H).

Beispiel 2A

6-Brom-3-chlor-2-phenylchinolin-4-carbonsäure



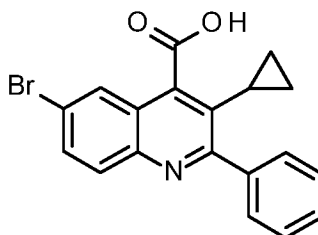
5-Brom-1*H*-indol-2,3-dion (10.00 g, 44.24 mmol) wurde in Essigsäure (120 ml) vorgelegt und mit 2-Chlor-1-phenylethanon (6.84 g, 44.24 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75 °C gerührt. Anschließend wurde konz. Salzsäure (5 ml) hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 105 °C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf 1 M Salzsäure (200 ml) gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wurde danach in Acetonitril (50 ml) verrührt, erneut abfiltriert und wieder im Vakuum getrocknet. Es wurden 5.60 g (Reinheit 82%, 29% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

-62-

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.88$ min; MS (ESIpos): $m/z = 362/364$ $[M+H]^+$

Beispiel 3A

6-Brom-3-cyclopropyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure



5 Methode A:

5-Brom-1*H*-indol-2,3-dion (1.75 g, Reinheit 90%, 6.97 mmol) wurde in Essigsäure (15 ml) vorgelegt und mit 2-Cyclopropyl-1-phenylethanon (1.12 g, 6.97 mmol) [Darstellung beschrieben in WO 2009/143049-A1, S. 182, Compound 99A] versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75 °C gerührt. Anschließend wurde konz. Salzsäure (5 ml) hinzugegeben, und das Gemisch wurde 2.5 h bei 110 °C und danach über Nacht bei RT weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 1 M Salzsäure (100 ml) gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser (10 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 2.23 g eines Rohprodukts erhalten. 200 mg dieses Rohprodukts wurden mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Daraus wurden 43 mg (1.5% d. Th. bezogen auf 6.97 mmol Edukt, Reinheit 93%) der Titelverbindung erhalten.

Methode B:

Zu einer Lösung von 5-Brom-1*H*-indol-2,3-dion (2.03 g, Reinheit 90%, 8.12 mmol) in Ethanol (20 ml) wurden bei RT 2-Cyclopropyl-1-phenylethanon (1.95 g, 12.18 mmol) [Darstellung beschrieben in WO 2009/143049-A1, S. 182, Compound 99A] und Kaliumhydroxid (2.05 g, 36.56 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 100 °C Badtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit Wasser (300 ml) versetzt und mit konz. Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Es wurde zweimal mit Ethylacetat (je 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus DMSO (30 ml) und Acetonitril (10 ml) suspendiert, und der verbliebene Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden so 107 mg (Reinheit 100%, 4% d. Th.) einer ersten Charge der Titelverbindung gewonnen. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt, wodurch 750 mg (Reinheit 100%, 25% d. Th.) einer zweiten Charge der Titelverbindung erhalten wurden.

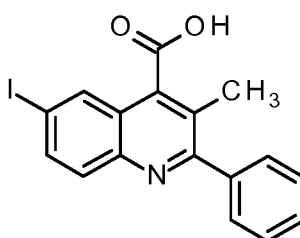
LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.91$ min; MS (ESIpos): $m/z = 368/370$ $[M+H]^+$

-63-

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 14.22 (br. s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 0.76-0.66 (m, 2H), 0.33-0.25 (m, 2H).

Beispiel 4A

6-Iod-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure



5

Methode A:

Zu einem Gemisch von 1-Phenylpropan-1-on (3.5 ml, 27 mmol) in Ethanol (44 ml, 751 mmol) wurde 5-Iod-1*H*-indol-2,3-dion (5.00 g, 97% Reinheit, 17.8 mmol) hinzugegeben. Anschließend wurde Kaliumhydroxid (4.48 g, 79.9 mmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde 2 h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit Wasser (300 ml) versetzt und mit konz. Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser (75 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Filtrerrückstände wurden in Ethylacetat gelöst, das Ethylacetat wurde entfernt, und der Rückstand wurde mit dem erhaltenen Niederschlag vereinigt. Es wurden 6.25 g (Reinheit 96%, 87% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.75$ min; MS (ESIpos): $m/z = 390$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.008 (4.85), 0.008 (4.06), 0.146 (0.60), 1.069 (0.76), 1.087 (1.39), 1.105 (0.76), 2.366 (1.23), 2.385 (16.00), 2.670 (0.82), 2.710 (1.07), 3.041 (0.66), 3.059 (0.72), 7.502 (1.13), 7.512 (4.25), 7.515 (4.66), 7.520 (2.71), 7.530 (3.40), 7.543 (1.32), 7.599 (3.40), 7.603 (3.75), 7.618 (2.05), 7.623 (2.33), 7.824 (2.80), 7.846 (3.56), 8.033 (1.86), 8.038 (2.11), 8.055 (1.48), 8.060 (1.70), 8.126 (3.40), 8.131 (3.09).

Methode B:

5-Iod-1*H*-indol-2,3-dion (20.0 g, 73.25 mmol) wurde in Essigsäure (200 ml) vorgelegt und mit 1-Phenylpropan-1-on (9.83 g, 73.25 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75 °C gerührt. Danach wurde konz. Salzsäure (66 ml) hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 105 °C weiter gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung vorsichtig unter Rühren in Wasser eingetragen. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und zweimal mit Wasser und zweimal mit wenig *tert*-Butylmethylether gewaschen. Nach Trocknen über Nacht im Vakuum wurden 11.10 g (32% d. Th., Reinheit 82%) der Titelverbindung erhalten.

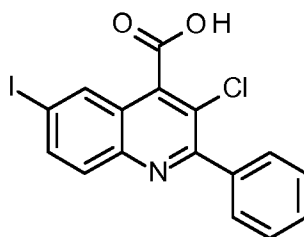
25 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.78$ min, $m/z = 390$ [M+H]⁺

-64-

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 14.36 (br. s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.57-7.41 (m, 3H), 2.39 (s, 3H).

Beispiel 5A

3-Chlor-6-iod-2-phenylchinolin-4-carbonsäure

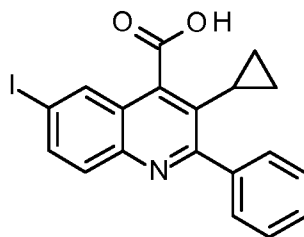


5

- 5-iodo-1*H*-indol-2,3-dion (10.00 g, 36.63 mmol) wurde in Essigsäure (100 ml) vorgelegt und mit 2-Chlor-1-phenylethanon (5.66 g, 36.63 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75 °C gerührt. Anschließend wurde konz. Salzsäure (5 ml) hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 105 °C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf 1 M Salzsäure (200 ml) gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wurde danach in Acetonitril (50 ml) verrührt, erneut abfiltriert und wieder im Vakuum getrocknet. Es wurden 4.45 g (Reinheit 54%, 16% d. Th.) der Titelverbindung erhalten, in der die de-chlorierte Verbindung als Nebenprodukt enthalten war ($m/z = 376$ [M+H]⁺).
- 15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.94$ min, $m/z = 410$ [M+H]⁺

Beispiel 6A

3-Cyclopropyl-6-iod-2-phenylchinolin-4-carbonsäure



- Zu einem Gemisch von 2-Cyclopropyl-1-phenylethanon (5.17 g, 90% Reinheit, 29.2 mmol) [Darstellung beschrieben in WO 2009/143049-A1, S. 182, Compound 99A] in Ethanol (48 ml) bei RT wurde 5-iodo-1*H*-indol-2,3-dion (5.47 g, 97% Reinheit, 19.4 mmol) hinzugegeben. Anschließend wurde Kaliumhydroxid (4.91 g, 87.5 mmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde 1 h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit Wasser (300 ml) versetzt und mit konz. Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser (50 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurde eine erste Fraktion der
- 20
- 25

-65-

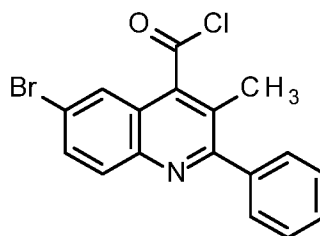
Titelverbindung erhalten (1.06 g, 100% Reinheit, 13% d. Th., siehe Analytik). Filtrerrückstände wurden in Ethylacetat gelöst, mit der wässrigen Phase vereinigt und geschüttelt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase einmal mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es wurde so eine zweite Fraktion der Titelverbindung erhalten (2.88 g, 97% Reinheit, 35% d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.96$ min; MS (ESIpos): $m/z = 416$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.72), 0.008 (2.37), 0.265 (2.19), 0.277 (7.13), 0.280 (8.19), 0.291 (8.74), 0.295 (7.08), 0.306 (2.42), 0.683 (2.29), 0.695 (6.59), 0.699 (6.20), 0.705 (3.49), 0.711 (3.58), 0.716 (6.54), 0.720 (6.29), 0.732 (2.04), 1.743 (1.15), 1.751 (1.29), 1.760 (3.39), 1.769 (1.27), 1.776 (1.18), 2.283 (0.90), 2.297 (1.94), 2.304 (2.08), 2.311 (1.47), 2.319 (3.78), 2.326 (1.68), 2.333 (2.19), 2.340 (1.88), 2.355 (0.81), 2.367 (0.73), 2.711 (0.72), 3.585 (1.11), 3.591 (0.77), 3.595 (1.09), 3.601 (2.69), 3.607 (1.04), 3.612 (0.77), 3.618 (1.09), 7.475 (1.79), 7.480 (3.62), 7.487 (16.00), 7.491 (15.07), 7.498 (6.07), 7.506 (9.78), 7.514 (2.56), 7.518 (2.88), 7.524 (1.15), 7.528 (1.45), 7.709 (1.04), 7.717 (8.28), 7.721 (10.09), 7.730 (4.66), 7.735 (6.59), 7.741 (7.76), 7.827 (9.32), 7.849 (11.43), 8.038 (6.22), 8.043 (6.70), 8.060 (5.12), 8.065 (5.61), 8.166 (10.14), 8.170 (9.51), 14.208 (1.54).

Beispiel 7A

6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carbonylchlorid

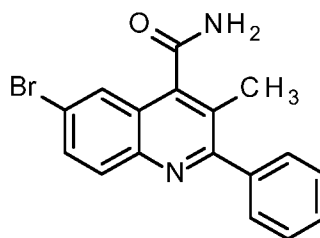


Eine Suspension aus 6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure (10.0 g, 29.2 mmol, Beispiel 1A) in Dichlormethan (100 ml) wurde mit einigen Tropfen DMF versetzt. Anschließend wurde Oxalylchlorid (5.1 ml, 58 mmol) langsam hinzuge tropft. Es wurde bis zum Abklingen der Gasentwicklung gerührt und das Gemisch dann eingeeengt und im Vakuum getrocknet. Der erhaltene Rückstand wurde direkt (ohne weitere Aufarbeitung) für Folgechemie eingesetzt.

Beispiel 8A

6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid

-66-



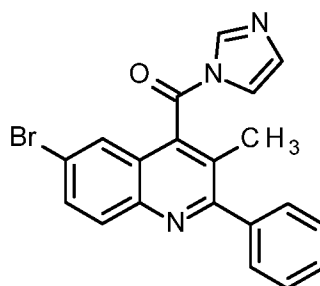
Die Verbindung aus 6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carbonylchlorid (10.5 g, 29.0 mmol, Beispiel 7A) wurde mit 35%-iger Ammoniak-Lösung (100 ml) versetzt und die erhaltene Suspension wurde 30 min bei RT gerührt und dann über Nacht bei RT stehen gelassen. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, in einem Dichlormethan-Methanol-Gemisch aufgenommen und mittels Säulenchromatographie (400 g Kieselgel, Büchi, Dichlormethan/Methanol 100:3) vorgereinigt. Durch Umkristallisation des vorgereinigten Produktes aus Methanol wurde eine erste Fraktion der Titelverbindung (6.19 g, 97% Reinheit, 61% d. Th.) erhalten. Die erhaltene Mutterlauge wurde eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan verrührt. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, einmal mit Dichlormethan und einmal mit Pentan gewaschen und getrocknet. Es wurde so eine zweite Fraktion der Titelverbindung (1.72 g, 93% Reinheit, 16% d. Th.) erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.93$ min; MS (ESIpos): $m/z = 341/343$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.51), 0.008 (0.49), 2.374 (16.00), 7.504 (0.97), 7.514 (1.52), 7.519 (4.36), 7.524 (2.59), 7.538 (3.59), 7.549 (0.71), 7.553 (1.35), 7.560 (0.94), 7.570 (0.70), 7.576 (3.72), 7.580 (3.59), 7.591 (0.94), 7.595 (1.87), 7.600 (1.53), 7.875 (1.17), 7.880 (1.40), 7.897 (1.71), 7.902 (2.30), 7.927 (3.35), 7.932 (2.58), 7.975 (3.61), 7.997 (2.33), 8.119 (1.63), 8.287 (1.64).

Beispiel 9A

(6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)(1H-imidazol-1-yl)methanon



6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure (100.0 g, 292.23 mmol, Beispiel 1A) wurde in DMF (1.5 Liter) suspendiert und bei RT mit CDI (95.0 g, 584.45 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst 4 h bei 60 °C und dann über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiskühlung wurde Eiswasser (1.5 Liter) langsam zugegeben und die Mischung dann für drei Tage

-67-

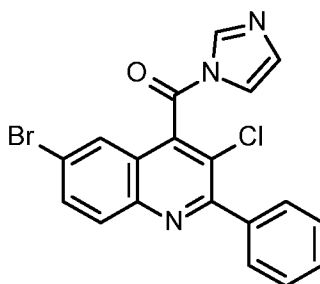
in den Kühlschrank gestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde über eine Fritte abfiltriert, dreimal mit Wasser (250 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 103.41 g (Reinheit 94%, 85% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 392/394$ $[M+H]^+$

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 8.6-8.0 (br. m, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.0-7.5 (br. m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.22 (br. s, 1H), 2.25 (s, 3H).

Beispiel 10A

(6-Brom-3-chlor-2-phenylchinolin-4-yl)(1H-imidazol-1-yl)methanon

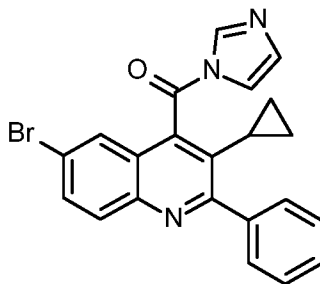


- 10 Zu einer Lösung aus 6-Brom-3-chlor-2-phenylchinolin-4-carbonsäure (500 mg, Reinheit 82%, 1.13 mmol, Beispiel 2A) in DMF (5 ml) wurde CDI (202 mg, 1.24 mmol) bei RT gegeben, und das Gemisch wurde 2 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde erneut CDI (202 mg, 1.24 mmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde nochmals 4 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit wässriger Zitronensäure-Lösung (50 ml) versetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser (jeweils 2 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 553 mg (Reinheit 80%, 95% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.
- 15

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.14$ min; MS (ESIpos): $m/z = 412/414$ $[M+H]^+$

Beispiel 11A

(6-Brom-3-cyclopropyl-2-phenylchinolin-4-yl)(1H-imidazol-1-yl)methanon



20

Zu einer Lösung aus 6-Brom-3-cyclopropyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure (2.55 g, 6.92 mmol, Beispiel 3A) in DMF (31 ml) wurde CDI (1.24 g, 7.62 mmol) bei RT gegeben, und das

-68-

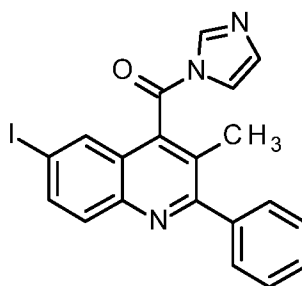
Gemisch wurde 20.5 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde erneut CDI (620 mg, 3.81 mmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde nochmals 5.5 h bei 60°C gerührt. Anschließend wurde erneut CDI (620 mg, 3.81 mmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde nochmals 2 h bei 60°C gerührt und dann vier Tage bei RT stehen gelassen. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in ein Gemisch aus Wasser und Ethylacetat (jeweils 400 ml) gegeben, geschüttelt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat (200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie (300 g Kieselgel, Biotage, Cyclohexan/Ethylacetat erst 9:1, dann 3:1) gereinigt. Es wurden 1.64 g (Reinheit 100%, 57% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 418/420$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.068 (0.82), -0.054 (1.96), -0.043 (2.77), -0.030 (2.83), -0.019 (2.29), 0.352 (0.82), 0.366 (2.13), 0.377 (2.98), 0.390 (2.77), 0.401 (2.10), 0.415 (1.08), 0.437 (0.89), 0.459 (2.37), 0.470 (2.63), 0.482 (2.26), 0.492 (1.71), 0.506 (0.92), 0.549 (1.10), 0.571 (2.32), 0.582 (2.57), 0.595 (2.03), 0.617 (0.64), 1.148 (0.42), 1.397 (0.90), 2.045 (0.92), 2.060 (2.06), 2.067 (2.20), 2.081 (3.71), 2.096 (2.03), 2.102 (1.94), 2.117 (0.81), 3.286 (2.88), 5.754 (0.43), 7.219 (4.21), 7.477 (0.64), 7.494 (3.75), 7.502 (15.81), 7.505 (16.00), 7.520 (10.66), 7.529 (2.65), 7.533 (2.89), 7.542 (1.62), 7.790 (8.93), 7.794 (10.80), 7.808 (8.03), 7.814 (8.85), 7.850 (7.65), 7.855 (8.24), 7.965 (4.77), 7.970 (4.36), 7.988 (6.74), 7.993 (6.43), 8.085 (12.01), 8.107 (8.41), 8.402 (0.63).

Beispiel 12A

1*H*-Imidazol-1-yl(6-iod-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)methanon



Methode A:

Zu einer Lösung aus 6-iod-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure (1.20 g, 95% Reinheit, 2.93 mmol, Beispiel 4A) in DMF (12 ml) wurde bei RT CDI (951 mg, 5.86 mmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde 2 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch in ein Gemisch aus Wasser und Ethylacetat (jeweils 100 ml) gegeben, geschüttelt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat (100 ml)

-69-

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt, und der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet. Es wurden 1.35 g (Reinheit 87%, 91% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 440$ $[M+H]^+$

5 Methode B:

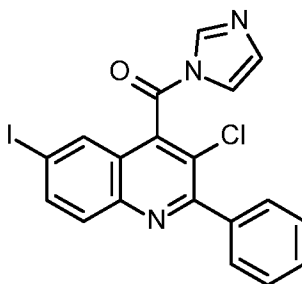
Die Verbindung aus 6-Iod-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure (600 mg, Reinheit 80%, 1.23 mmol, Beispiel 4A) wurde in DMF (5.5 ml) gelöst und bei RT mit CDI (400 mg, 2.47 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 60 °C gerührt und anschließend nach Abkühlen auf RT mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (80 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, Biotage). Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand über Nacht im Vakuum getrocknet. Es wurden 568 mg (Reinheit 94%, 98% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.13$ min, $m/z = 440$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 9.50-6.00 (br. m, 2H), 8.10 (dd, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.60-7.42 (m, 3H), 7.22 (br. s, 1H), 2.24 (s, 3H).

Beispiel 13A

20 (3-Chlor-6-iod-2-phenylchinolin-4-yl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon



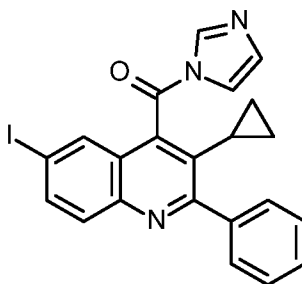
Zu einer Lösung aus 3-Chlor-6-iod-2-phenylchinolin-4-carbonsäure (700 mg, Reinheit 54%, 0.92 mmol, Beispiel 5A) in DMF (6 ml) wurde bei RT CDI (165 mg, 1.02 mmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde 2 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde erneut CDI (165 mg, 1.02 mmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde nochmals 4 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch unter Rühren in Wasser (50 ml) eingetragen. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser (jeweils 2 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 699 mg (noch lösungsmittelhaltig, Reinheit 81% laut LC/MS, (>100% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

-70-

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 460$ $[M+H]^+$

Beispiel 14A

(3-Cyclopropyl-6-iod-2-phenylchinolin-4-yl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon

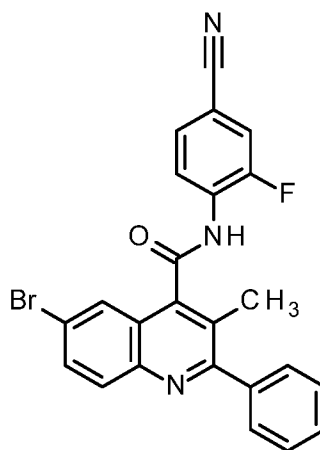


- 5 Zu einer Lösung aus 3-Cyclopropyl-6-iod-2-phenylchinolin-4-carbonsäure (3.90 g, 9.39 mmol, Beispiel 6A) in DMF (60 ml) wurde bei RT CDI (1.68 g, 10.3 mmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde 2 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde erneut CDI (1.68 g, 10.3 mmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde nochmals 2 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf
- 10 tragen. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser (jeweils 2 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 4.68 g (91% Reinheit, 97% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.20$ min; MS (ESIpos): $m/z = 466$ $[M+H]^+$

Beispiel 15A

- 15 6-Brom-*N*-(4-cyan-2-fluorphenyl)-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid



Zu einem Gemisch aus (6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon (2.50 g, 6.37 mmol, Beispiel 9A) in DMF (24 ml) wurde bei RT 4-Amino-3-fluorbenzonitril (911 mg, 6.69 mmol) hinzugegeben. Anschließend wurde unter Rühren eine 1 M Lösung von

-71-

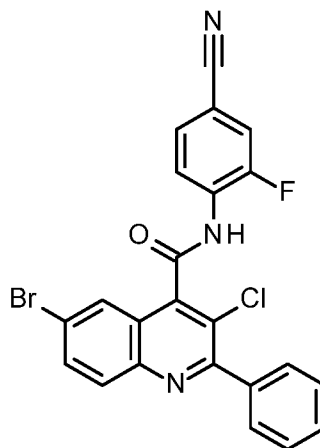
Kalium-tert-butylat in THF (13 ml, 13.00 mmol) langsam hinzuge tropft und das Gemisch wurde 3 h bei RT gerührt. Dann wurde das Gemisch in eine 10%-ige Zitronensäure-Lösung (300 ml) gegeben und der vorhandene Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser (20 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 2.95 g (93% Reinheit, 94% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.14$ min; MS (ESIpos): $m/z = 460/462$ $[M+H]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.665 (0.79), 2.408 (1.57), 2.418 (16.00), 7.522 (1.31), 7.533 (1.98), 7.539 (4.66), 7.558 (4.06), 7.573 (1.35), 7.580 (1.02), 7.616 (3.98), 7.619 (4.17), 7.635 (2.60), 7.639 (2.17), 7.803 (1.74), 7.823 (1.89), 7.920 (1.33), 7.926 (1.54), 7.943 (1.93), 7.948 (2.37), 7.984 (3.99), 7.989 (3.42), 8.000 (1.82), 8.004 (1.77), 8.026 (1.98), 8.032 (5.36), 8.054 (2.67), 8.336 (1.58), 8.356 (2.66), 8.376 (1.48), 11.193 (3.39).

Beispiel 16A

6-Brom-3-chlor-*N*-(4-cyan-2-fluorphenyl)-2-phenylchinolin-4-carboxamid



Zu einem Gemisch aus (6-Brom-3-chlor-2-phenylchinolin-4-yl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon (553 mg, 80% Reinheit, 1.07 mmol, Beispiel 10A) in DMF (5.5 ml) wurde bei RT 4-Amino-3-fluorbenzonitril (153 mg, 1.13 mmol) hinzugegeben. Dann wurde langsam unter Rühren eine 1 M Lösung von Kalium-tert-butylat in THF (2.1 ml, 2.10 mmol) hinzuge tropft und das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurden das Gemisch mit Wasser und Ethylacetat (jeweils 100 ml) versetzt, geschüttelt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (einmal 100 ml und einmal 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Biotage, Ethylacetat/Cyclohexan 85:15) gereinigt. Es wurden 270 mg (99% Reinheit, 52% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

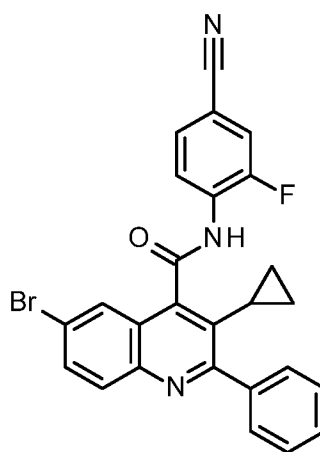
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.28$ min; MS (ESIpos): $m/z = 480/482$ $[M+H]^+$

-72-

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.008 (4.26), 0.008 (3.81), 2.366 (0.90), 2.670 (0.61), 2.710 (0.98), 5.754 (0.95), 7.556 (1.82), 7.562 (11.56), 7.567 (12.01), 7.575 (7.75), 7.580 (7.51), 7.590 (2.35), 7.744 (6.19), 7.749 (7.14), 7.757 (5.63), 7.760 (4.47), 7.768 (4.95), 7.805 (2.94), 7.809 (3.07), 7.826 (3.15), 7.830 (3.33), 8.000 (3.62), 8.004 (3.49), 8.026 (4.18), 8.029 (4.79),
 5 8.031 (4.52), 8.034 (4.68), 8.050 (2.49), 8.055 (16.00), 8.060 (5.90), 8.097 (1.22), 8.102 (6.98), 8.105 (6.11), 8.124 (3.52), 8.126 (3.76), 8.438 (3.36), 8.458 (5.40), 8.479 (3.15), 11.343 (6.61).

Beispiel 17A

6-Brom-*N*-(4-cyan-2-fluorphenyl)-3-cyclopropyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid



10 Zu einem Gemisch aus (6-Brom-3-cyclopropyl-2-phenylchinolin-4-yl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon (502 mg, 1.20 mmol, Beispiel 11A) in DMF (5.0 ml) wurde bei RT 4-Amino-3-fluorbenzonitril (172 mg, 1.26 mmol) hinzugegeben. Dann wurde langsam unter Rühren eine 1 M Lösung von Kalium-*tert*-butylat in THF (2.4 ml, 2.40 mmol) hinzuge tropft und das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurden das Gemisch in Wasser (100 ml) gegeben und zweimal mit Ethyl-
 15 acetat (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Biotage, Ethylacetat/Cyclohexan 85:15) gereinigt. Es wurden 450 mg (100% Reinheit, 77% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.29$ min; MS (ESIpos): $m/z = 486/488$ [M+H]⁺

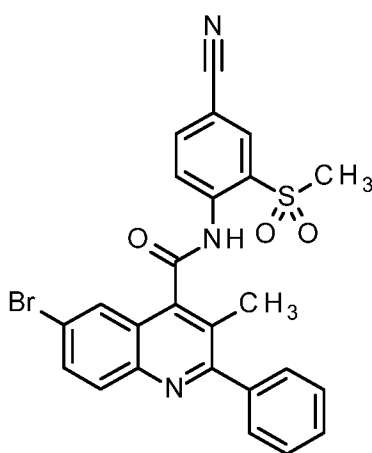
20 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.303 (3.20), 0.313 (3.14), 0.658 (3.13), 0.675 (3.09), 1.162 (4.36), 1.176 (8.73), 1.191 (4.36), 1.396 (1.48), 1.990 (16.00), 2.359 (1.30), 2.365 (1.43), 2.376 (2.27), 2.388 (1.23), 2.393 (1.15), 4.010 (1.27), 4.024 (3.72), 4.039 (3.66), 4.053 (1.19), 7.485 (1.00), 7.499 (3.24), 7.505 (1.66), 7.510 (2.94), 7.513 (4.73), 7.516 (3.66), 7.521 (6.38), 7.524 (3.31), 7.532 (3.76), 7.535 (7.23), 7.540 (1.84), 7.545 (1.44), 7.549 (2.40), 7.553 (1.70),
 25 7.743 (1.32), 7.748 (6.17), 7.750 (7.37), 7.754 (3.72), 7.759 (2.49), 7.764 (6.21), 7.767 (4.93), 7.812 (2.87), 7.815 (2.86), 7.829 (2.96), 7.832 (3.00), 7.928 (3.32), 7.933 (3.28), 7.946 (4.16),

-73-

7.951 (4.57), 8.010 (3.46), 8.014 (3.35), 8.031 (4.29), 8.035 (10.69), 8.047 (7.39), 8.052 (10.50), 8.366 (2.79), 8.383 (4.47), 8.399 (2.53), 11.146 (5.92).

Beispiel 18A

6-Brom-*N*-[4-cyan-2-(methylsulfonyl)phenyl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid



5

Zu einem Gemisch von Natriumhydrid (26 mg, 60% in Mineralöl, 645 μmol) in DMF (2 ml) unter Argon wurde 6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (200 mg, 586 μmol , Beispiel 8A) hinzugegeben und das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Dann wurde 4-Fluor-3-(methylsulfonyl)benzonitril (117 mg, 586 μmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde 3 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen wurden eingeengt, und der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, erneut eingeengt und im Vakuum getrocknet. Es wurden 132 mg (100% Reinheit, 43% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

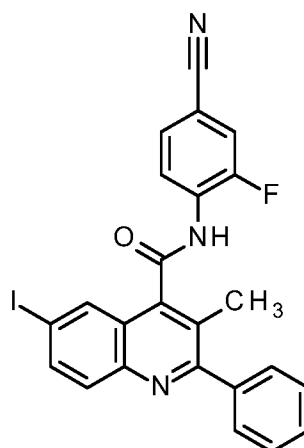
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.20$ min; MS (ESIpos): $m/z = 520/522$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 10.85 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.59-7.50 (m, 3H), 3.45 (s, 3H, verdeckt), 2.47 (s, 3H).

Beispiel 19A

N-(4-Cyan-2-fluorphenyl)-6-iod-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid

-74-

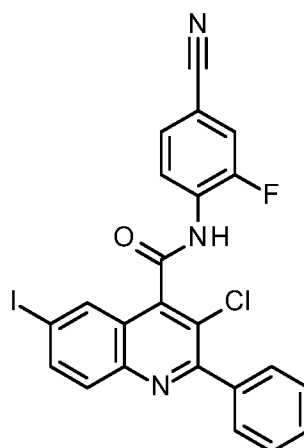


- Zu einem Gemisch aus 1*H*-Imidazol-1-yl(6-iod-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)methanon (1.35 g, 87% Reinheit, 2.66 mmol, Beispiel 12A) in DMF (10.0 ml) wurde bei RT 4-Amino-3-fluorbenzonitril (380 mg, 2.79 mmol) hinzugegeben. Dann wurde langsam unter Rühren eine 1 M Lösung von Kalium-tert-butylat in THF (5.3 ml, 5.3 mmol) hinzugetropft und das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurden das Gemisch in Wasser (200 ml) gegeben und zweimal mit Ethylacetat (jeweils 100 ml) extrahiert. Wegen schlechter Phasentrennung wurde einmal durch Kieselgur filtriert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt und der Rückstand wurde in Dichlormethan (8 ml) verrührt. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und zweimal mit Dichlormethan (1 ml) gewaschen. Es wurde eine erste Fraktion der Titelverbindung (175 mg, 99% Reinheit, 13% d. Th., siehe Analytik) erhalten. Die erhaltene Mutterlauge wurde eingeeengt, in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie (100 g Kieselgel, Biotage, Cyclohexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. Es wurde so eine zweite Fraktion der Titelverbindung (605 mg, 98% Reinheit, 44% d. Th.) erhalten.
- LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.24$ min; MS (ESIpos): $m/z = 508$ $[M+H]^+$
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.407 (16.00), 3.287 (0.82), 7.516 (1.26), 7.528 (1.79), 7.533 (4.70), 7.553 (4.14), 7.568 (1.35), 7.574 (1.01), 7.609 (3.74), 7.613 (4.14), 7.628 (2.53), 7.633 (2.24), 7.804 (1.61), 7.825 (1.77), 7.856 (2.98), 7.878 (3.70), 8.005 (1.57), 8.009 (1.58), 8.031 (1.60), 8.036 (1.62), 8.049 (1.97), 8.054 (2.11), 8.071 (1.59), 8.076 (1.78), 8.166 (3.39), 8.171 (3.30), 8.311 (1.48), 8.332 (2.54), 8.352 (1.43), 11.181 (3.58).

Beispiel 20A

3-Chlor-*N*-(4-cyan-2-fluorphenyl)-6-iod-2-phenylchinolin-4-carboxamid

-75-



Zu einem Gemisch aus (3-Chlor-6-iod-2-phenylchinolin-4-yl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon (690 mg, 81% Reinheit, 1.22 mmol, Beispiel 13A) in DMF (5.0 ml) wurde bei RT 4-Amino-3-fluorbenzonitril (174 mg, 1.28 mmol) hinzugegeben. Dann wurde langsam unter Rühren eine 1 M Lösung von Kalium-*tert*-butylat in THF (2.4 ml, 2.4 mmol) hinzugetropft und das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurden das Gemisch in Wasser (100 ml) gegeben und dreimal mit Ethylacetat (jeweils 100 ml) extrahiert. Wegen schlechter Phasentrennung wurde einmal durch Kieselgur filtriert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Biotage, Cyclohexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. Es wurden 285 mg (86% Reinheit, 38% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

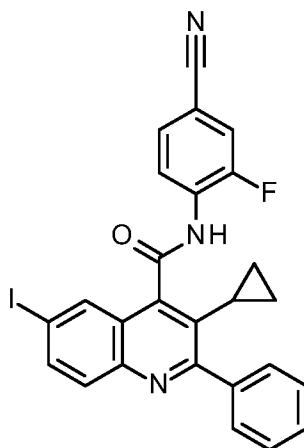
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.30$ min; MS (ESIpos): $m/z = 528$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (4.92), 0.008 (4.25), 2.366 (0.79), 2.669 (0.62), 2.710 (0.82), 3.287 (5.06), 7.551 (2.62), 7.557 (15.58), 7.562 (16.00), 7.570 (10.60), 7.574 (10.77), 7.584 (3.57), 7.599 (1.60), 7.739 (8.27), 7.744 (9.56), 7.752 (7.56), 7.755 (6.07), 7.763 (6.55), 7.805 (4.41), 7.809 (4.61), 7.830 (4.92), 7.922 (8.91), 7.944 (11.14), 7.965 (1.32), 8.005 (5.06), 8.010 (5.23), 8.032 (5.09), 8.037 (5.12), 8.111 (0.76), 8.116 (0.76), 8.138 (0.65), 8.158 (6.36), 8.163 (7.14), 8.180 (4.84), 8.185 (6.30), 8.215 (11.22), 8.219 (9.67), 8.346 (1.04), 8.362 (0.96), 8.416 (4.39), 8.436 (7.00), 8.446 (2.22), 8.457 (4.08), 8.565 (1.01), 8.569 (1.07), 11.077 (0.87), 11.336 (8.52).

Beispiel 21A

N-(4-Cyan-2-fluorphenyl)-3-cyclopropyl-6-iod-2-phenylchinolin-4-carboxamid

-76-



Zu einem Gemisch aus (3-Cyclopropyl-6-iod-2-phenylchinolin-4-yl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon (616 mg, 91% Reinheit, 1.20 mmol, Beispiel 14A) in DMF (5.0 ml) wurde bei RT 4-Amino-3-fluorbenzonitril (172 mg, 1.26 mmol) hinzugegeben. Dann wurde langsam unter Rühren eine
 5 1 M Lösung von Kalium-tert-butylat in THF (2.4 ml, 2.4 mmol) hinzugetropft und das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurden das Gemisch in Wasser (100 ml) gegeben und zweimal mit Ethylacetat (jeweils 100 ml) extrahiert. Wegen schlechter Phasentrennung wurde einmal durch Kieselgur filtriert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt und der Rückstand wurde in Dichlormethan auf-
 10 genommen und mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Biotage, Cyclohexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. Es wurden 303 mg (100% Reinheit, 47% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

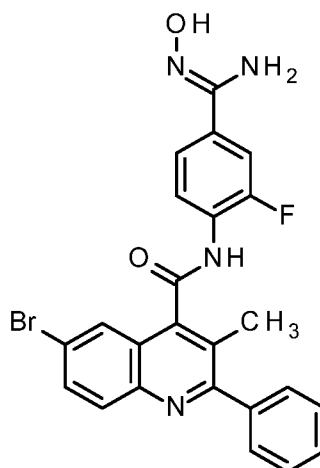
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.31$ min; MS (ESIpos): $m/z = 534$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.297 (2.58), 0.307 (2.54), 0.654 (2.56), 0.671 (2.53), 2.350 (1.10), 2.356 (1.18), 2.367 (1.98), 2.379 (1.05), 2.385 (0.99), 5.755 (16.00), 7.480 (0.86),
 15 7.495 (2.88), 7.500 (1.34), 7.505 (2.49), 7.508 (4.14), 7.512 (3.04), 7.516 (5.66), 7.519 (2.63), 7.527 (2.80), 7.531 (6.39), 7.541 (1.15), 7.544 (2.07), 7.548 (1.48), 7.744 (5.47), 7.747 (6.53), 7.750 (3.07), 7.756 (2.00), 7.760 (5.52), 7.763 (4.23), 7.814 (2.55), 7.817 (2.46), 7.831 (2.65), 7.834 (2.60), 7.862 (5.60), 7.880 (6.47), 8.014 (3.02), 8.018 (2.86), 8.036 (2.98), 8.039 (2.80), 8.056 (3.97), 8.060 (3.86), 8.074 (3.17), 8.078 (3.21), 8.241 (6.37), 8.245 (5.93), 8.352 (2.57),
 20 8.368 (4.06), 8.385 (2.33), 11.133 (5.39).

-77-

Beispiel 22A

6-Brom-*N*-[2-fluor-4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)phenyl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid

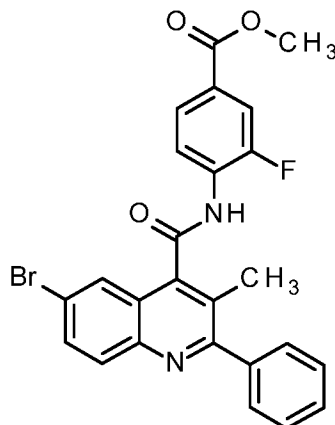


- 5 Ein Gemisch aus Hydroxylammoniumchlorid (540 mg, 7.77 mmol) und Natriumhydrogencarbonat (751 mg, 8.94 mmol) in DMSO (10 ml) wurde 30 min bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde 6-Brom-*N*-(4-cyan-2-fluorphenyl)-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (358 mg, 777 µmol, Beispiel 15A) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit Wasser (50 ml) versetzt. Der gebildete Nieder-
- 10 schlag wurde abfiltriert und dreimal mit 10 ml Wasser gewaschen. Danach wurde der Niederschlag in Ethylacetat (100 ml) gelöst, und die Lösung wurde einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es wurden 365 mg (96% Reinheit, 91% d. Th., lösungsmittelhaltig) der Titelverbindung erhalten.
- 15 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.85 min; MS (ESIpos): m/z = 493/495 $[M+H]^+$
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.96), 1.157 (3.29), 1.175 (6.48), 1.193 (3.24), 1.665 (0.85), 1.988 (12.66), 2.445 (16.00), 3.291 (1.58), 4.002 (1.10), 4.021 (3.11), 4.038 (3.05), 4.056 (0.98), 5.926 (4.12), 7.523 (1.56), 7.535 (2.13), 7.540 (4.46), 7.560 (4.29), 7.576 (1.50), 7.582 (1.16), 7.606 (2.04), 7.611 (3.77), 7.619 (5.36), 7.623 (4.86), 7.637 (7.07), 7.890 (1.65), 7.910 (2.83), 7.921 (1.74), 7.927 (2.11), 7.943 (2.18), 7.949 (2.44), 8.000 (4.10), 8.006 (3.47), 8.030 (4.26), 8.053 (2.81), 9.794 (8.25), 10.835 (3.98).
- 20

-78-

Beispiel 23A

Methyl-4-[[[(6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-fluorbenzoat



- (6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon (1.00 g, 2.55 mmol, Beispiel 9A) wurde in DMF (10 ml) gelöst. Zu der Lösung wurden Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat (474 mg, 2.80 mmol) und Kalium-*tert*-butylat (429 mg, 3.82 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei RT gerührt und dann in ein Gemisch aus Eiswasser (50 ml), gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (50 ml) und Ethylacetat (100 ml) eingerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Laufmittel: 5% Ethylacetat / 95% Cyclohexan → 15% Ethylacetat / 85% Cyclohexan → 45% Ethylacetat / 55% Cyclohexan, Biotage). Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingeeengt und der Rückstand in *tert*-Butylmethylether (10 ml) verrührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit *tert*-Butylmethylether (5 ml) gewaschen und anschließend drei Tage in Ethylacetat (4 ml) verrührt. Der Feststoff wurde danach wieder abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden 810 mg (Reinheit 99%, 64% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

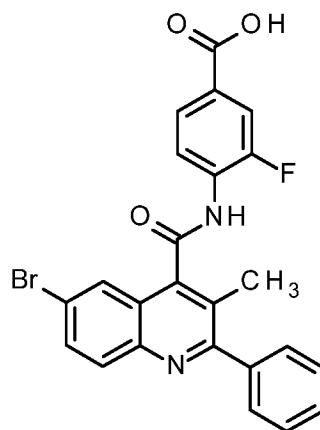
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.27$ min; MS (ESIpos): $m/z = 493/495$ $[M+H]^+$

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.10 (s, 1H), 8.27 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

Beispiel 24A

4-[[[(6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-fluorbenzoesäure

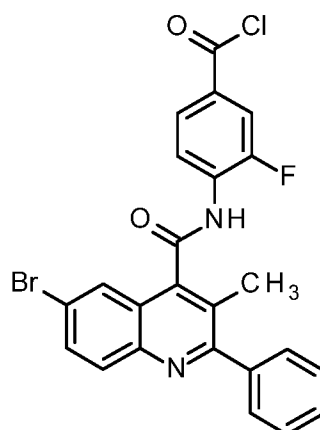
-79-



- Methyl-4-[[[6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino]-3-fluorbenzoat (100 mg, 0.20 mmol, Beispiel 23A) wurde in THF (2.5 ml) und Methanol (0.5 ml) gelöst. Zu der Lösung wurde 1 M Natronlauge (0.61 ml, 0.61 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Das Volumen der Lösung wurde dann am Rotationsverdampfer reduziert, und die aufkonzentrierte Lösung wurde mit 1 M Salzsäure (0.6 ml) auf pH 3 eingestellt. Es wurde mit Wasser (5 ml) verdünnt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 94 mg (Reinheit 100%, 97% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.
- 10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; MS (ESIpos): $m/z = 479/481$ $[M+H]^+$
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 13.27 (br. s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).

Beispiel 25A

- 15 4-[[[6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino]-3-fluorbenzoylchlorid



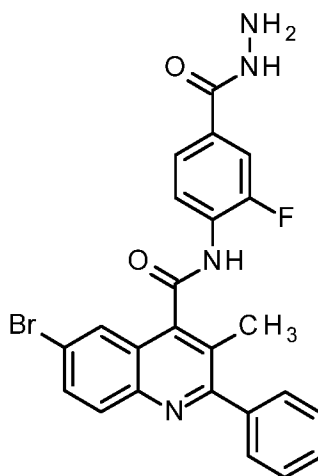
-80-

Zu einer Suspension aus 4-[[[(6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-fluorbenzoesäure (250 mg, 0.52 mmol, Beispiel 24A) in Dichlormethan (2.5 ml) wurden nacheinander ein Tropfen DMF und langsam Oxalylchlorid (110 mg, 0.87 mmol) gegeben. Nach Verdünnen mit weiterem Dichlormethan (2.5 ml) und 1 h Rühren bei RT wurde das Gemisch eingengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Die Titelverbindung wurde in einer Reinheit von 94% laut LC/MS erhalten (die analytische Probe wurde mit Methanol gequenchet).

LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.55$ min; MS (ESIpos): $m/z = 493/495$ $[M-Cl+OCH_3+H]^+$

Beispiel 26A

6-Brom-*N*-[2-fluor-4-(hydrazinocarbonyl)phenyl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid



10

Ein Gemisch aus 4-[[[(6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-fluorbenzoylchlorid (500 mg, 1.00 mmol, Beispiel 25A) in THF (10 ml) wurde bei 0 °C mit 80%-iger wässriger Hydrazinhydrat-Lösung (2.0 ml, 40 mmol) versetzt und nach Erwärmen auf RT über Nacht bei RT gerührt. Es wurde weitere 24 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch in Ethylacetat (100 ml) gegeben und mit 1 M Natronlauge (80 ml) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (80 ml) gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Es wurden 422 mg (Reinheit 96%, 85% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

15

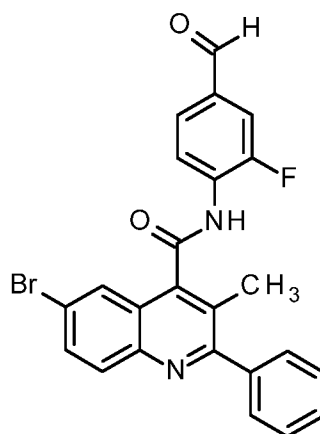
LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.64$ min; MS (ESIpos): $m/z = 493/495$ $[M+H]^+$

Beispiel 27A

6-Brom-*N*-(2-fluor-4-formylphenyl)-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid

20

-81-

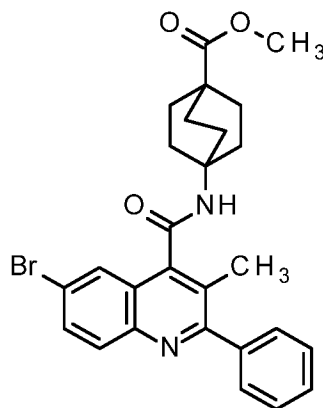


- Eine Lösung aus 6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (150 mg, 440 μ mol, Beispiel 8A) in Dioxan (5 ml) unter Argon wurde bei RT nacheinander mit 4-Brom-3-fluorbenzaldehyd (107 mg, 528 μ mol), Cäsiumcarbonat (201 mg, 615 μ mol), Xantphos (38 mg, 66 μ mol) und Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (20 mg, 22 μ mol) versetzt, und das Gemisch wurde anschließend 24 h bei 110 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch einmal durch eine Fritte filtriert, Filtrerrückstände wurden mit Ethylacetat gewaschen, und das Filtrat wurde mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 8) vorgereinigt. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen wurden eingeeengt, und der Rückstand wurde in Acetonitril aufgenommen, filtriert und mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 97:3 $\rightarrow$ 8:2) erneut gereinigt. Es wurden 89 mg (Reinheit 80%, 44 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.21 min; MS (ESIpos): m/z = 463/465 $[M+H]^+$

Beispiel 28A

- 15 Methyl-4-[[[6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat



-82-

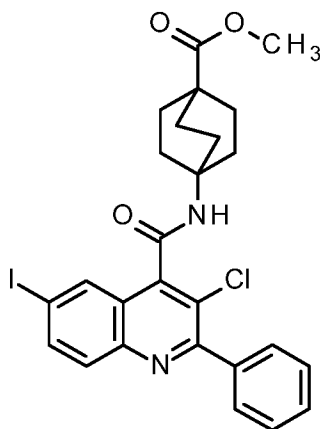
Zu einer Lösung aus 6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure (Beispiel 1A, 200 mg, 0.58 mmol) in DMF (3 ml) wurden bei RT nacheinander Methyl-4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat (214 mg, 1.17 mmol), HATU (333 mg, 0.88 mmol) und DIPEA (0.20 ml, 1.17 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde anschließend bei 60 °C über Nacht gerührt. Nach Abkühlen auf
5 RT wurde das Gemisch direkt (ohne weitere Aufarbeitung) mittels präparativer HPLC (Methode 9) gereinigt. Es wurden 269 mg (Reinheit 99%, 90% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.20$ min; MS (ESIpos): $m/z = 507/509$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 8.48 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.65-7.42 (m, 5H), 3.59 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.12-1.95 (m, 6H), 1.94-1.76 (m, 6H).

10 **Beispiel 29A**

Methyl-4-[[[(3-chlor-6-iod-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat



Methode A:

Zu einer Lösung aus 3-Chlor-6-iod-2-phenylchinolin-4-carbonsäure (914 mg, 54% Reinheit,
15 1.20 mmol, Beispiel 5A) in DMF (6 ml) wurden bei RT nacheinander Methyl-4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat-Hydrochlorid (265 mg, 1.20 mmol), HATU (687 mg, 1.81 mmol) und DIPEA (630 μ l, 3.6 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde anschließend bei 3 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde erneut DIPEA (630 μ l, 3.6 mmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde eine weitere Stunde bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch in
20 10%-ige Zitronensäure (50 ml) gegeben und zweimal mit Ethylacetat (jeweils 30 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Bei Anlösen des Rückstands mit Ethylacetat bildete sich ein Niederschlag, welcher abfiltriert und mit Ethylacetat gewaschen wurde. Das Filtrat wurde eingengt und der betreffende Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, 100 g, Biotage, Cyclohexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. Es wurden 309 mg (Reinheit
25 60%, 27% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

-83-

Methode B:

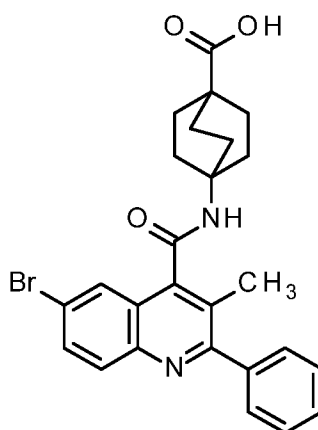
Zu einer Lösung aus 3-Chlor-6-iod-2-phenylchinolin-4-carbonsäure (500 mg, 54% Reinheit, 0.66 mmol, Beispiel 5A) in DMF (4 ml) wurden bei RT HATU (376 mg, 0.99 mmol) und DIPEA (256 mg, 1.98 mmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde Methyl-4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat-Hydrochlorid (145 mg (0.66 mmol), gelöst in 1 ml DMF, hinzugegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch zweimal mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 74 mg (Reinheit 98%, 19% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 8.60 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 6H), 1.91-1.83 (m, 6H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 575 [M+H]⁺

Beispiel 30A

4-[[[(6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure

15 Methode A:

Zu einer Lösung aus Methyl-4-[[[(6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat (260 mg, 0.51 mmol, Beispiel 28A) in THF/Methanol (5:1, 7.7 ml) wurde bei RT 1 M Natronlauge (2.6 ml, 2.6 mmol) gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch direkt (ohne weitere Aufarbeitung) mittels präparativer HPLC (Methode 9) gereinigt. Es wurden 134 mg (Reinheit 100%, 53% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 493/495 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 8.33 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.60-7.46 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.00-1.91 (m, 6H), 1.79-1.70 (m, 6H).

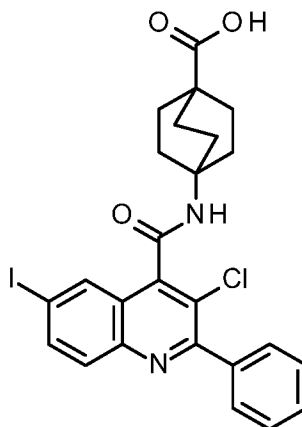
25 Methode B:

-84-

Zu einer Lösung aus Methyl-4-[[[6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat (15.23 g, 30.01 mmol, Beispiel 28A) in THF (444 ml) und Methanol (88 ml) wurde bei RT 1 M Natronlauge (150 ml, 150 mmol) gegeben, und das Gemisch wurde 2.5 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit Wasser (200 ml) versetzt und mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 eingestellt, wobei ein Feststoff ausfiel. Das Gemisch wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert (ohne dass der Feststoff zuvor abgetrennt wurde) und die vereinigten organischen Phasen wurden dann zweimal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde dann in Wasser (200 ml) suspendiert und 2 h bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde der Feststoff abfiltriert, danach erneut in Wasser (200 ml) suspendiert und die Mischung weitere 1 h bei 120 °C gerührt. Der entstandene Feststoff wurde anschließend direkt aus der nicht abgekühlten Reaktionslösung abfiltriert und dann im Vakuum getrocknet. Es wurden 13.48 g (Reinheit 99%, 90% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 31A

4-[[[(3-Chlor-6-iod-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure

**Methode A:**

Zu einer Lösung aus Methyl-4-[[[(3-chlor-6-iod-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat (309 mg, Reinheit 60%, 323 µmol, Beispiel 29A) in einem Gemisch aus THF (16 ml) und Methanol (3.3 ml) wurde bei RT 1 M Natronlauge (3.2 ml, 3.2 mmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde 22 h bei RT stehen gelassen. Anschließend wurde das Gemisch eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt (20 ml) und das Gemisch mit 1 M Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser (2 ml) gewaschen und getrocknet. Es wurden 290 mg (Reinheit 60%, 96% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; MS (ESIpos): $m/z = 561$ $[M+H]^+$

Methode B:

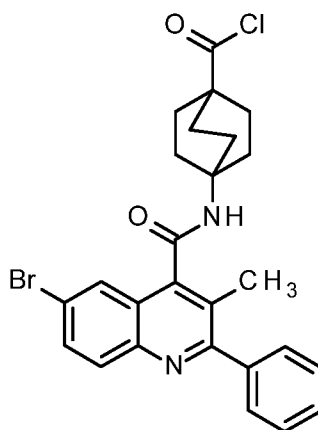
Zu einer Lösung aus Methyl-4-[[[(3-chlor-6-iod-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat (70 mg, Reinheit 98%, 0.12 mmol, Beispiel 29A) in einem Gemisch aus THF (4 ml) und Methanol (0.7 ml) wurde 1 M Natronlauge (0.73 ml, 0.73 mmol) hinzuge-
 5 gegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch durch Zugabe von TFA (0.07 ml, 0.85 mmol) auf pH 3 gestellt und mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 50 mg (Reinheit 96%, 70% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 12.13 (br. s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 3H), 2.07-1.96 (m, 6H), 1.89-1.79 (m, 6H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 561 [M+H]⁺

Beispiel 32A

4-[[[(6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonylchlorid



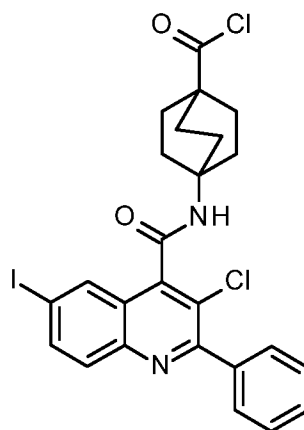
15

Zu einer Suspension aus 4-[[[(6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure (395 mg, 0.80 mmol, Beispiel 30A) in Dichlormethan (10 ml) wurden bei RT ein Tropfen DMF und dann langsam Oxalylchlorid (0.14 ml, 1.60 mmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde dann 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch im Vakuum
 20 eingengt, der Rückstand wurde erneut in Dichlormethan aufgenommen und das Gemisch wurde dann wieder im Vakuum eingengt. Dieser Vorgang wurde mehrfach wiederholt. Der Rückstand wurde anschließend im Vakuum getrocknet. Es wurden 410 mg (100% d. Th.) der Titelverbindung erhalten, welche direkt (ohne Analytik) für Folgechemie verwendet wurde.

Beispiel 33A

25 4-[[[(3-Chlor-6-iod-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonylchlorid

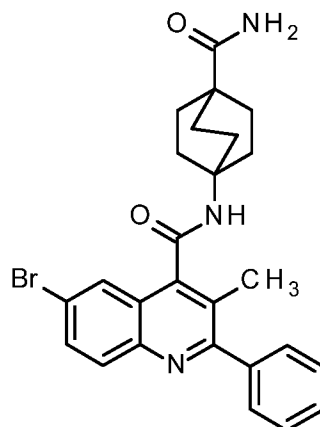
-86-



- Zu einer Suspension aus 4-[[[(3-Chlor-6-iod-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure (290 mg, Reinheit 60%, 310 μ mol, Beispiel 31A) in Dichlormethan (5 ml) wurden bei RT ein Tropfen DMF und dann langsam Oxalylchlorid (90 μ l, 1.0 mmol) hinzuge-
- 5 gegeben und das Gemisch wurde dann 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch im Vakuum eingeeengt, der Rückstand wurde erneut in Dichlormethan aufgenommen und das Gemisch wurde dann wieder im Vakuum eingeeengt. Dieser Vorgang wurde mehrfach wiederholt. Der Rückstand wurde anschließend im Vakuum getrocknet. Es wurden 300 mg (ca. 100% d. Th., Annahme: Reinheit 60%) der Titelverbindung erhalten, welche direkt (ohne Analytik) für
- 10 Folgechemie verwendet wurde.

Beispiel 34A

6-Brom-*N*-(4-carbamoylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid



- Zu einer Lösung aus 4-[[[(6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonylchlorid (300 mg, 0.59 mmol, Beispiel 32A) in THF (6 ml) wurde langsam 33%-ige wässrige Ammoniaklösung (4.5 ml, 38.1 mmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde Wasser (50 ml) hinzugegeben. Der entstandene Feststoff wurde anschließend abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und im Va-
- 15

-87-

kuum getrocknet. Es wurden 205 mg (Reinheit 100%, 71% d. Th., siehe Analytik) der Titelverbindung erhalten.

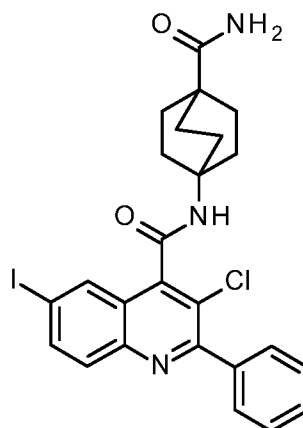
In einem analog durchgeführten Experiment wurden aus 5.26 g (10.28 mmol) der Verbindung aus Beispiel 32A und 79 ml (668 mmol) 33%-iger wässriger Ammoniaklösung 4.86 g (Reinheit 98%, 95% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.87$ min; MS (ESIpos): $m/z = 492/494$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 8.43 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.91-7.79 (m, 2H), 7.61-7.44 (m, 5H), 6.97 (br. s, 1H), 6.75 (br. s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.08-1.93 (m, 6H), 1.89-1.72 (m, 6H).

Beispiel 35A

10 *N*-(4-Carbamoylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-3-chlor-6-iod-2-phenylchinolin-4-carboxamid



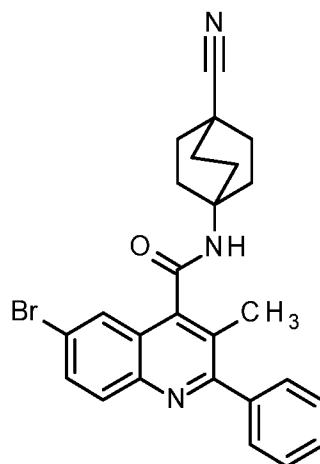
Zu einer Lösung aus 4-[(3-Chlor-6-iod-2-phenylquinolin-4-yl)carbonyl]amino)bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonylchlorid (299 mg, 517 μmol , Reinheit: Annahme: 60%, Beispiel 33A) in THF (5 ml) wurde langsam 33%-ige wässrige Ammoniaklösung (3.0 ml, 25.4 mmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde zwei Tage bei RT gerührt. Anschließend wurde Wasser (50 ml) hinzugegeben. Der entstandene Feststoff wurde anschließend abfiltriert, viermal mit Wasser (je-
15 weils 2 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 286 mg (Reinheit 59%, 97% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.02$ min; MS (ESIpos): $m/z = 560$ $[M+H]^+$

20 **Beispiel 36A**

6-Brom-*N*-(4-cyanbicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-3-methyl-2-phenylquinolin-4-carboxamid

-88-

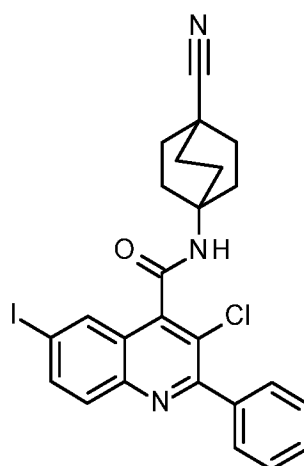


Zu einer Suspension aus 6-Brom-*N*-(4-cyanobicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (500 mg, 1.02 mmol, Beispiel 34A) in Dichlormethan (20 ml) unter Argon wurde Methoxycarbonylsulfamoyltriethylammoniumhydroxid (Burgess-Reagenz, 968 mg, 4.06 mmol) bei RT hinzugegeben und das Gemisch wurde 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit Dichlormethan und 1 M Salzsäure (jeweils 50 ml) versetzt, geschüttelt, und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Dichlormethan (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt und der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Biotage, Cyclohexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt. Es wurden 314 mg (Reinheit 67%, 43% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 6): $R_t = 3.73$ min; MS (ESIpos): $m/z = 474/476$ $[M+H]^+$

Beispiel 37A

3-Chlor-*N*-(4-cyanobicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-6-iod-2-phenylchinolin-4-carboxamid



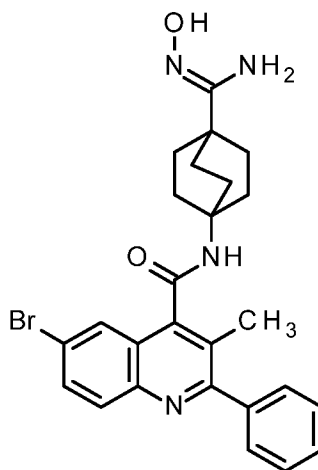
-89-

Zu einer Suspension aus *N*-(4-Carbamoylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-3-chlor-6-iod-2-phenylchinolin-4-carboxamid (286 mg, 511 μ mol, Reinheit 59%, Beispiel 35A) in Dichlormethan (10 ml) unter Argon wurde Methoxycarbonylsulfamoyltriethylammoniumhydroxid (183 mg, 766 μ mol, Burgess-Reagenz) bei RT hinzugegeben und das Gemisch wurde 31 h bei RT gerührt. Anschließend wurde erneut Methoxycarbonylsulfamoyltriethylammoniumhydroxid (61 mg, 255 μ mol, Burgess-Reagenz) hinzugegeben und das Gemisch wurde weitere 1.5 Tage bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit Dichlormethan und 1 M Salzsäure (jeweils 40 ml) versetzt, geschüttelt, und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Dichlormethan (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es wurden 258 mg (Reinheit 56%, 88% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 542 $[M+H]^+$

Beispiel 38A

6-Brom-*N*-[4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid



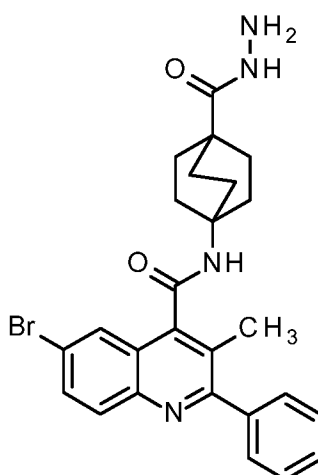
Ein Gemisch aus Hydroxylammoniumchlorid (2.78 g, 40.0 mmol) und Natriumhydrogencarbonat (3.86 g, 46.0 mmol) in DMSO (50 ml) wurde 30 min bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde 6-Brom-*N*-(4-cyanbicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (2.30 g, 82% Reinheit, 4.00 mmol, Beispiel 36A) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 6 h bei 100 °C, gefolgt von einer Nacht bei RT, gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit Wasser (50 ml) versetzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und dreimal mit Wasser (10 ml) gewaschen. Danach wurde der Niederschlag in Ethylacetat (100 ml) gelöst, und die Lösung wurde einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es wurden 1.30 g (72% Reinheit, 46% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

-90-

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.71$ min; MS (ESIpos): $m/z = 507/509$ $[M+H]^+$

Beispiel 39A

6-Brom-*N*-[4-(hydrazinocarbonyl)bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid



5

Ein Gemisch aus 4-[[[6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonylchlorid (474 mg, 926 μ mol, Beispiel 32A) in THF (5 ml) wurde bei 0 °C tropfenweise mit 80%-iger wässriger Hydrazinhydrat-Lösung (180 μ l, 3.7 mmol) versetzt und nach Erwärmen auf RT über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde erneut 80%-ige Hydrazinhydrat-Lösung (90 μ l, 1.9 mmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde drei weitere Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurde erneut 80%-ige Hydrazinhydrat-Lösung (90 μ l, 1.9 mmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde weitere 18 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde erneut 80%-ige Hydrazinhydrat-Lösung (90 μ l, 1.9 mmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde weitere drei Tage bei 40 °C gerührt. Anschließend wurden THF (5 ml) und erneut 80%-iger wässriger Hydrazinhydrat-Lösung (1.35 ml, 28 mmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei 75 °C Badtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch in Ethylacetat (100 ml) gegeben und mit 1 M Natronlauge (100 ml) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (50 ml) gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Es wurden 126 mg (Reinheit 95%, 25% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

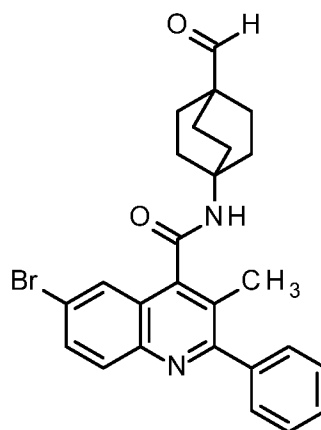
20

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.53$ min; MS (ESIpos): $m/z = 507/509$ $[M+H]^+$

Beispiel 40A

6-Brom-*N*-(4-formylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid

-91-

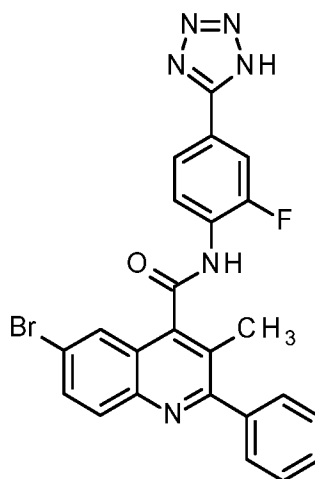


- Zu einer Lösung aus 6-Brom-*N*-(4-cyanbicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (150 mg, 316 μmol , Beispiel 36A) in Dichlormethan (6 ml) unter Argon wurde bei 0 °C eine 1.2 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (580 μl , 700 μmol) in Toluol getropft, und das Gemisch wurde 10 min bei 0 °C und danach über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit 1 M Salzsäure (2 ml) versetzt. Nach 10 min Rühren bei RT wurde der gebildete Niederschlag abfiltriert und mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Es wurden 54 mg (85% Reinheit, 30% d. Th.) erhalten.
- 10 LC-MS (Methode 2): R_t = 2.18 min; MS (ESIpos): m/z = 477/479 $[M+H]^+$

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

6-Brom-*N*-[2-fluor-4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid



-92-

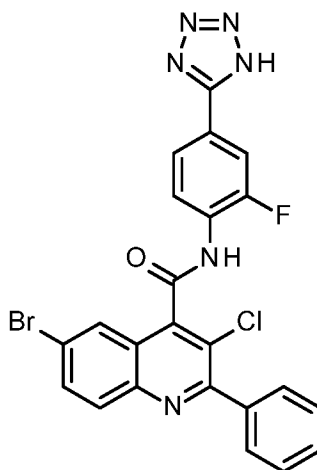
Zu einem Gemisch aus 6-Brom-*N*-(4-cyan-2-fluorphenyl)-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (299 mg, 650 μ mol, Beispiel 15A) in DMF (2.9 ml) wurden Natriumazid (51 mg, 779 μ mol) und Ammoniumchlorid (42 mg, 779 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde 8 h bei 120 °C gerührt. Anschließend wurden erneut Natriumazid (51 mg, 779 μ mol) und Ammoniumchlorid (42 mg, 779 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde weitere 6 h bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 10) gereinigt. Es wurden 214 mg (Reinheit 100%, 65% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.89 min; MS (ESIpos): m/z = 503/505 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.463 (16.00), 5.754 (2.21), 7.516 (0.49), 7.530 (1.72), 7.536 (0.76), 7.541 (1.39), 7.544 (2.41), 7.548 (1.77), 7.552 (3.07), 7.567 (4.18), 7.577 (0.81), 7.580 (1.52), 7.584 (1.14), 7.634 (3.74), 7.637 (4.20), 7.650 (3.01), 7.653 (2.34), 7.932 (1.61), 7.936 (1.71), 7.950 (2.10), 7.954 (2.33), 7.985 (1.40), 7.988 (2.37), 7.992 (2.11), 8.009 (4.92), 8.025 (3.72), 8.029 (3.42), 8.045 (3.97), 8.063 (2.88), 8.251 (1.40), 8.268 (2.15), 8.284 (0.97), 11.057 (3.65).

Beispiel 2

6-Brom-3-chlor-*N*-[2-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-2-phenylchinolin-4-carboxamid



20

Zu einem Gemisch aus 6-Brom-3-chlor-*N*-(4-cyan-2-fluorphenyl)-2-phenylchinolin-4-carboxamid (125 mg, 260 μ mol, Beispiel 16A) in Toluol (2.5 ml) unter Argon wurden Trimethylsilylazid (140 μ l, 1.0 mmol) und Dibutylzinnoxid (13 mg, 52.0 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde 16.5 h bei 120 °C gerührt. Es wurden erneut Trimethylsilylazid (140 μ l, 1.0 mmol) und Dibutylzinnoxid (13 mg, 52.0 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde weitere 24 h bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit Wasser und Ethylacetat (je-

-93-

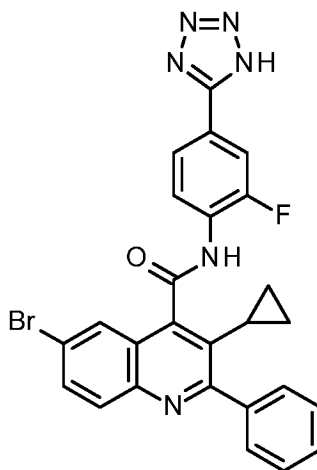
weils 50 ml) versetzt, geschüttelt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt und der Rückstand wurde in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 112 mg (Reinheit 100%, 83% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min; MS (ESIpos): $m/z = 523/525$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.88), 7.559 (1.05), 7.563 (1.68), 7.566 (2.45), 7.570 (9.01), 7.575 (9.42), 7.583 (5.38), 7.588 (5.65), 7.595 (1.30), 7.599 (1.63), 7.758 (4.74), 7.763 (5.52), 7.767 (2.16), 7.772 (3.85), 7.775 (3.58), 7.783 (3.89), 7.979 (2.42), 7.984 (3.31), 7.997 (3.01), 8.008 (2.86), 8.012 (4.08), 8.016 (3.99), 8.021 (2.06), 8.040 (1.94), 8.045 (2.95), 8.062 (5.85), 8.066 (16.00), 8.114 (5.19), 8.118 (3.20), 8.135 (1.98), 8.138 (2.64), 8.372 (1.83), 8.392 (2.89), 8.413 (1.54), 11.225 (5.06).

Beispiel 3

6-Brom-3-cyclopropyl-*N*-[2-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-2-phenylchinolin-4-carboxamid



Zu einem Gemisch aus 6-Brom-*N*-(4-cyan-2-fluorphenyl)-3-cyclopropyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (395 mg, 813 μmol , Beispiel 17A) in Toluol (15 ml) unter Argon wurden Trimethylsilylazid (220 μl , 1.6 mmol) und Dibutylzinnoxid (20 mg, 81.3 μmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde 3 h bei 120 $^{\circ}\text{C}$ gerührt. Es wurden erneut Trimethylsilylazid (220 μl , 1.6 mmol) und Dibutylzinnoxid (20 mg, 81.3 μmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde eine weitere Stunde bei 120 $^{\circ}\text{C}$ gerührt. Es wurden erneut Trimethylsilylazid (220 μl , 1.6 mmol) und Dibutylzinnoxid (20 mg, 81.3 μmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde weitere 16 h bei 120 $^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit Wasser und Ethylacetat (jeweils 50 ml) versetzt, geschüttelt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt und der Rückstand wurde in DMSO aufgenommen

-94-

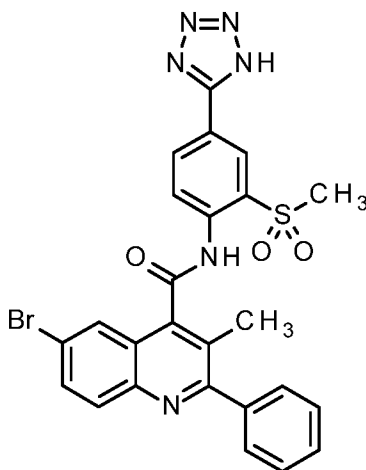
und mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 379 mg (Reinheit 100%, 88% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; MS (ESIpos): $m/z = 529/531$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.008 (1.76), 0.338 (7.25), 0.350 (7.23), 0.693 (6.68),
5 0.715 (6.73), 2.370 (1.25), 2.385 (2.32), 2.392 (2.51), 2.406 (4.11), 2.421 (2.36), 2.428 (2.14),
2.442 (0.97), 3.169 (7.06), 3.563 (1.97), 5.754 (0.99), 7.485 (1.38), 7.493 (0.98), 7.504 (4.58),
7.511 (2.90), 7.520 (10.72), 7.525 (15.06), 7.543 (12.40), 7.559 (3.82), 7.565 (2.68), 7.755
(11.22), 7.758 (12.84), 7.774 (10.43), 7.779 (8.89), 7.935 (4.82), 7.940 (4.97), 7.957 (7.31),
7.963 (7.67), 7.989 (5.17), 7.994 (8.52), 7.999 (7.01), 8.020 (16.00), 8.041 (13.23), 8.063
10 (8.74), 8.082 (11.98), 8.087 (11.28), 8.296 (3.63), 8.317 (5.88), 8.337 (2.85), 11.013 (10.53).

Beispiel 4

6-Brom-3-methyl-*N*-[2-(methylsulfonyl)-4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-2-phenylchinolin-4-carboxamid



15 Zu einem Gemisch aus 6-Brom-*N*-[4-cyan-2-(methylsulfonyl)phenyl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (100 mg, 192 μmol , Beispiel 18A) in DMF (1.0 ml) wurden Natriumazid (15 mg, 230 μmol) und Ammoniumchlorid (12 mg, 230 μmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde 8 h bei 120 $^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurden erneut Natriumazid (15 mg, 230 μmol) und Ammoniumchlorid (12 mg, 230 μmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde eine
20 weitere Stunde bei 120 $^{\circ}\text{C}$ gerührt und danach über Nacht bei RT stehen gelassen. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 60 mg (100% Reinheit, 56% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

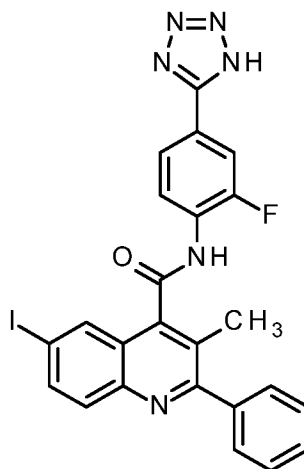
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.07$ min; MS (ESIpos): $m/z = 563/565$ $[M+H]^+$

-95-

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 10.77 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

Beispiel 5

- 5 *N*-[2-Fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-6-iod-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid



- Zu einem Gemisch aus *N*-(4-Cyan-2-fluorphenyl)-6-iod-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (167 mg, 329 μmol, Beispiel 19A) in Toluol (3.1 ml) unter Argon wurden Trimethylsilylazid (175 μl, 1.3 mmol) und Dibutylzinnoxid (16 mg, 66 μmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde 17 h bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit Wasser und Ethylacetat versetzt (jeweils 50 ml), geschüttelt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt und der Rückstand wurde in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 160 mg (100% Reinheit, 88% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

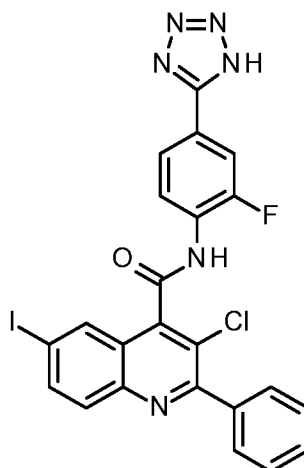
LC-MS (Methode 1): *R*_t = 1.07 min; MS (ESIpos): *m/z* = 551 [M+H]⁺

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.086 (9.25), 2.447 (16.00), 3.170 (0.77), 5.754 (1.72), 7.525 (1.38), 7.532 (0.95), 7.536 (1.81), 7.540 (3.67), 7.544 (4.32), 7.557 (1.84), 7.562 (4.19), 7.577 (1.34), 7.583 (1.03), 7.624 (3.89), 7.627 (4.21), 7.638 (1.18), 7.643 (2.66), 7.648 (2.23), 7.867 (3.24), 7.889 (3.99), 7.992 (4.03), 8.015 (4.08), 8.060 (2.22), 8.065 (2.28), 8.082 (1.74), 8.087 (1.87), 8.213 (3.73), 8.217 (3.54), 8.237 (1.07), 8.257 (1.92), 8.277 (0.90), 11.057 (3.31).

Beispiel 6

3-Chlor-*N*-[2-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-6-iod-2-phenylchinolin-4-carboxamid

-96-



Zu einem Gemisch aus 3-Chlor-*N*-(4-cyan-2-fluorphenyl)-6-iod-2-phenylchinolin-4-carboxamid (100 mg, 189 μ mol, Beispiel 20A) in Toluol (1.8 ml) unter Argon wurden Trimethylsilylazid (100 μ l, 760 μ mol) und Dibutylzinnoxid (9.4 mg, 38 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch
 5 wurde 8 h bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit Wasser und Ethylacetat (jeweils 50 ml) versetzt, geschüttelt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt und der Rückstand wurde in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 80 mg
 10 (100% Reinheit, 74% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

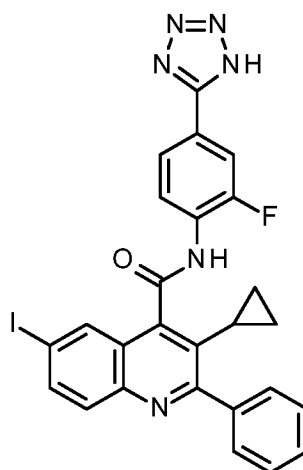
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 571 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.58), 1.232 (0.95), 7.554 (1.88), 7.558 (3.10), 7.565 (14.70), 7.570 (16.00), 7.578 (9.23), 7.583 (9.68), 7.590 (2.38), 7.594 (2.72), 7.606 (0.91), 7.745 (1.18), 7.754 (7.83), 7.758 (9.23), 7.766 (6.68), 7.770 (6.34), 7.778 (6.56), 7.783 (1.44), 7.934 (8.00), 7.956 (9.74), 7.985 (3.98), 7.989 (5.76), 8.000 (5.11), 8.013 (4.76), 8.018 (9.75), 8.024 (3.61), 8.167 (5.61), 8.172 (6.16), 8.189 (4.50), 8.194 (5.40), 8.239 (9.97), 8.243 (9.09), 8.353 (2.99), 8.373 (4.76), 8.394 (2.46), 11.217 (8.78).

Beispiel 7

3-Cyclopropyl-*N*-[2-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-6-iod-2-phenylchinolin-4-carboxamid

-97-



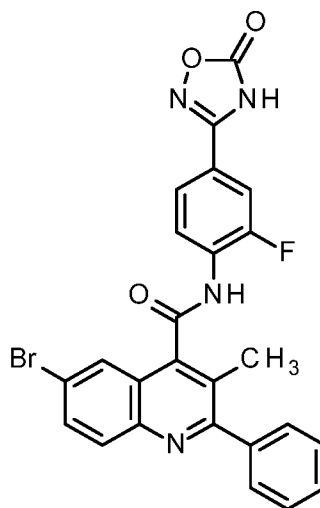
Zu einem Gemisch aus *N*-(4-Cyan-2-fluorphenyl)-3-cyclopropyl-6-iod-2-phenylchinolin-4-carboxamid (275 mg, 515 μ mol, Beispiel 21A) in Toluol (5 ml) unter Argon wurden Trimethylsilylazid (140 μ l, 1.0 mmol) und Dibutylzinnoxid (13 mg, 52 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde 3 h bei 120 $^{\circ}$ C gerührt. Es wurden erneut Trimethylsilylazid (140 μ l, 1.0 mmol) und Dibutylzinnoxid (13 mg, 52 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde eine weitere Stunde bei 120 $^{\circ}$ C gerührt. Es wurden erneut Trimethylsilylazid (140 μ l, 1.0 mmol) und Dibutylzinnoxid (13 mg, 52 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde weitere 16 h bei 120 $^{\circ}$ C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit Wasser und Ethylacetat (jeweils 50 ml) versetzt, geschüttelt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt und der Rückstand wurde in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 247 mg (95% Reinheit, 79% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 577 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.96), 0.008 (1.42), 0.331 (6.65), 0.344 (6.65), 0.689 (6.17), 0.710 (6.24), 0.859 (1.57), 0.877 (3.56), 0.896 (1.82), 1.232 (1.41), 1.301 (0.88), 1.318 (0.80), 1.493 (0.71), 1.500 (1.18), 1.504 (1.13), 2.361 (1.06), 2.368 (0.94), 2.375 (2.20), 2.382 (2.39), 2.396 (3.97), 2.404 (1.81), 2.411 (2.21), 2.418 (2.08), 2.432 (0.91), 3.170 (3.30), 3.966 (1.18), 7.481 (1.28), 7.485 (0.99), 7.489 (0.86), 7.500 (4.41), 7.507 (2.70), 7.512 (5.74), 7.516 (10.24), 7.520 (14.96), 7.532 (4.43), 7.539 (12.30), 7.550 (2.39), 7.554 (3.78), 7.560 (2.73), 7.744 (1.71), 7.751 (10.77), 7.754 (12.59), 7.765 (4.17), 7.770 (10.08), 7.775 (8.64), 7.866 (10.17), 7.888 (12.52), 7.993 (4.79), 7.998 (8.97), 8.003 (6.91), 8.023 (16.00), 8.063 (7.30), 8.068 (7.17), 8.085 (5.83), 8.090 (6.00), 8.283 (15.39), 8.287 (12.69), 8.304 (6.24), 8.324 (2.90), 11.001 (10.61).

Beispiel 8

6-Brom-*N*-[2-fluor-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid



- 5 Zu einer Lösung aus 6-Brom-*N*-[2-fluor-4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)phenyl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (368 mg, 745 μ mol, Beispiel 22A) in THF (5 ml) wurden CDI (181 mg, 1.12 mmol) und DBU (170 μ l, 1.1 mmol) gegeben und das Gemisch wurde 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit Ethylacetat (30 ml) versetzt und mit 1 M Salzsäure und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (jeweils 30 ml) gewaschen. Die organische
- 10 Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt und der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 246 mg (100% Reinheit, 64% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

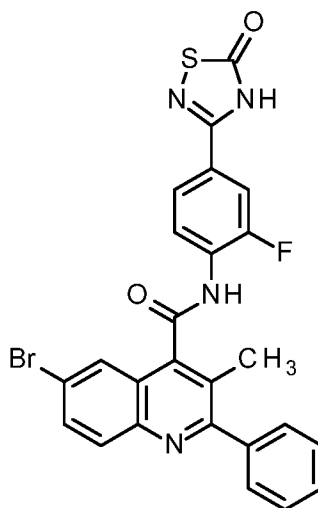
LC-MS (Methode 2): R_t = 2.02 min; MS (ESIpos): m/z = 519/521 $[M+H]^+$

- $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.439 (16.00), 7.527 (1.64), 7.532 (0.81), 7.537 (1.45),
- 15 7.540 (2.63), 7.544 (2.29), 7.547 (3.39), 7.559 (2.08), 7.562 (4.22), 7.575 (1.49), 7.579 (1.20), 7.624 (3.74), 7.627 (4.64), 7.636 (1.27), 7.640 (3.02), 7.643 (2.58), 7.765 (1.40), 7.769 (2.10), 7.776 (1.93), 7.780 (2.51), 7.784 (2.51), 7.799 (1.90), 7.802 (1.60), 7.930 (1.53), 7.934 (1.73), 7.948 (2.05), 7.952 (2.42), 7.998 (3.73), 8.002 (3.46), 8.039 (3.84), 8.057 (2.78), 8.258 (1.32), 8.275 (2.29), 8.291 (1.34), 11.103 (3.94), 13.070 (0.91).

20 **Beispiel 9**

6-Brom-*N*-[2-fluor-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)phenyl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid

-99-



Ein Gemisch aus 6-Brom-*N*-[2-fluor-4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)phenyl]-3-methyl-2-phenyl-
 chinolin-4-carboxamid (274 mg, 556 μ mol, Beispiel 22A) und *N,N*-Thiocarbonyldiimidazol
 (198 mg, 1.11 mmol) in THF (8.0 ml) wurde 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Ge-
 5 misch mit einer Suspension von Kieselgel in einem Dichlormethan-Methanol-Gemisch (9:1, 15
 ml) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Kieselgel wurde abfiltriert und mit Dichlorme-
 than-Methanol-Gemisch (9:1) nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand
 im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt.
 Es wurden 15 mg (90% Reinheit, 5% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

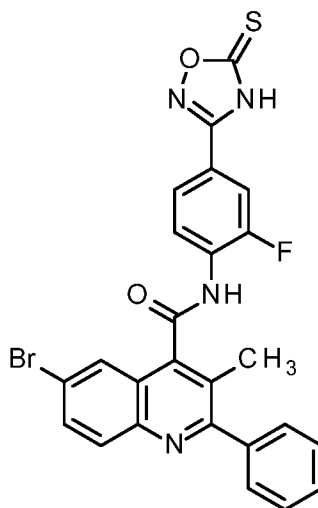
10 LC-MS (Methode 2): R_t = 2.13 min; MS (ESIpos): m/z = 535/537 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.234 (1.05), 1.336 (0.78), 2.074 (3.42), 2.317 (0.83),
 2.441 (16.00), 3.830 (0.82), 4.098 (0.64), 7.525 (1.46), 7.533 (1.13), 7.537 (2.08), 7.543 (4.77),
 7.562 (4.52), 7.573 (0.94), 7.577 (1.50), 7.584 (1.11), 7.622 (4.27), 7.626 (4.56), 7.636 (1.43),
 7.641 (2.96), 7.646 (2.48), 7.898 (4.33), 7.924 (3.74), 7.931 (2.18), 7.948 (2.19), 7.953 (2.49),
 15 7.999 (3.70), 8.004 (3.01), 8.036 (3.97), 8.059 (2.70), 8.182 (1.21), 8.202 (2.33), 8.223 (1.21),
 11.046 (3.61).

Beispiel 10

6-Brom-*N*-[2-fluor-4-(5-thioxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-3-methyl-2-phenyl-
 chinolin-4-carboxamid

-100-

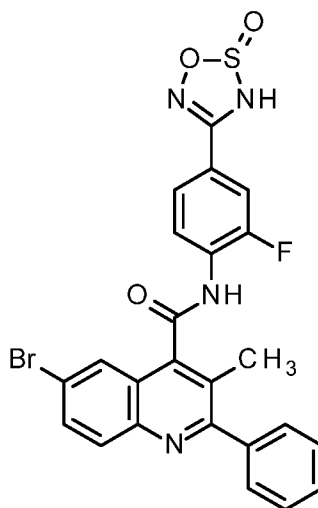


- Zu einer Lösung aus 6-Brom-*N*-[2-fluor-4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)phenyl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (133 mg, 270 μ mol, Beispiel 22A) in THF (5 ml) wurden *N,N*-Thiocarbonyldiimidazol (72 mg, 404 μ mol) und danach DBU (60 μ l, 400 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in Ethylacetat (30 ml) gegeben und einmal mit 1 M Salzsäure (30 ml) und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (30 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt und der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 46 mg (98% Reinheit, 31% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.
- LC-MS (Methode 2): R_t = 1.99 min; MS (ESIpos): m/z = 535/537 $[M+H]^+$
- 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.442 (16.00), 7.527 (1.22), 7.534 (0.83), 7.538 (1.69), 7.545 (4.21), 7.559 (1.79), 7.564 (4.06), 7.579 (1.32), 7.585 (1.01), 7.624 (3.75), 7.628 (4.12), 7.638 (1.14), 7.643 (2.61), 7.648 (2.22), 7.840 (1.32), 7.845 (1.96), 7.853 (2.02), 7.858 (2.57), 7.864 (2.29), 7.882 (2.03), 7.886 (1.58), 7.928 (1.46), 7.934 (1.61), 7.950 (2.04), 7.956 (2.45), 8.004 (3.82), 8.009 (3.30), 8.039 (4.19), 8.061 (2.83), 8.262 (1.47), 8.284 (2.28), 8.304 (1.41), 11.116 (3.77).

Beispiel 11

6-Brom-*N*-[2-fluor-4-(2-oxido-3*H*-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl)phenyl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid

-101-



Eine Lösung aus 6-Brom-*N*-[2-fluor-4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)phenyl]-3-methyl-2-phenyl-
 chinolin-4-carboxamid (199 mg, 403 μ mol, Beispiel 22A) in THF (4 ml) wurde mit Pyridin (65 μ l,
 810 μ mol) versetzt. Anschließend wurde bei 0 °C eine Lösung aus Thionylchlorid (32 μ l,
 440 μ mol) in Dichlormethan (1.0 ml) hinzugegeben und das Gemisch nach Erwärmen auf RT
 noch 2 h bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch eingeeengt und der Rückstand mehrmals
 in Dichlormethan aufgenommen und wieder eingeeengt. Anschließend wurde der Rückstand
 mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 82 mg (98% Reinheit, 37% d. Th.)
 der Titelverbindung erhalten.

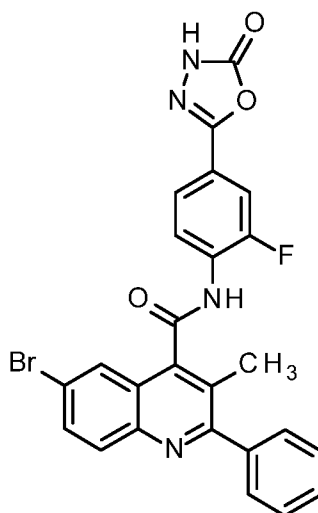
LC-MS (Methode 2): R_t = 2.09 min; MS (ESIpos): m/z = 539/541 $[M+H]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.446 (16.00), 7.525 (1.23), 7.534 (0.91), 7.538 (1.78),
 7.543 (3.76), 7.545 (4.12), 7.560 (1.89), 7.564 (4.02), 7.579 (1.31), 7.586 (0.96), 7.625 (3.91),
 7.629 (4.05), 7.639 (1.18), 7.645 (2.57), 7.649 (2.12), 7.802 (1.46), 7.807 (1.61), 7.823 (1.46),
 7.828 (2.09), 7.837 (2.14), 7.841 (1.38), 7.864 (1.83), 7.869 (1.54), 7.928 (1.44), 7.934 (1.57),
 7.950 (2.07), 7.956 (2.40), 8.005 (3.74), 8.010 (3.17), 8.039 (4.06), 8.062 (2.74), 8.260 (1.52),
 8.280 (2.65), 8.301 (1.41), 11.098 (3.78).

Beispiel 12

6-Brom-*N*-[2-fluor-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-3-methyl-2-phenylchinolin-
 4-carboxamid

-102-



Eine Lösung aus 6-Brom-*N*-[2-fluor-4-(hydrazinocarbonyl)phenyl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (422 mg, 855 μ mol, Beispiel 26A) in THF (6 ml) wurde mit CDI (208 mg, 1.28 mmol) versetzt und 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Es wurden 106 mg (96% Reinheit, 23% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

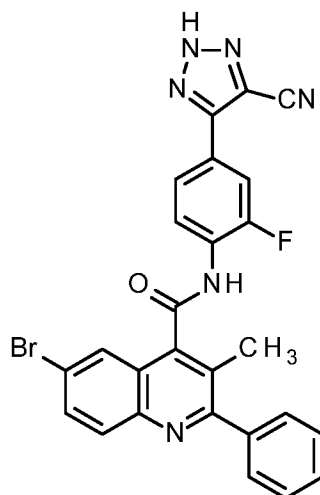
LC-MS (Methode 2): R_t = 2.01 min; MS (ESIpos): m/z = 519/521 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.432 (1.92), 2.440 (16.00), 2.891 (0.66), 7.525 (1.37), 7.533 (1.09), 7.536 (1.92), 7.543 (4.30), 7.555 (1.21), 7.558 (2.02), 7.562 (4.03), 7.577 (1.33), 7.584 (0.99), 7.622 (3.87), 7.626 (4.09), 7.637 (1.32), 7.642 (2.70), 7.647 (2.21), 7.735 (3.96), 7.757 (4.02), 7.925 (1.41), 7.930 (1.54), 7.947 (2.03), 7.953 (2.45), 7.995 (3.76), 8.000 (3.13), 8.037 (3.95), 8.059 (2.68), 8.208 (1.37), 8.228 (2.51), 8.248 (1.24), 11.059 (3.91), 12.706 (1.23).

Beispiel 13

6-Brom-*N*-[4-(5-cyan-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-fluorphenyl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid

-103-



Zu einer Lösung aus 6-Brom-*N*-(2-fluor-4-formylphenyl)-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (89 mg, 192 μ mol, Beispiel 27A) und (Phenylsulfonyl)acetonitril (35 mg, 192 μ mol) in DMF (4 ml) wurde bei RT eine Lösung aus Natriumazid (19 mg, 287 μ mol) in Wasser (1 ml) bei RT hinzugegeben, und das Gemisch wurde anschließend 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit Ethylacetat (50 ml) versetzt und mit Wasser (100 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, filtriert und getrocknet. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Es wurden 50 mg (98% Reinheit, 48% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

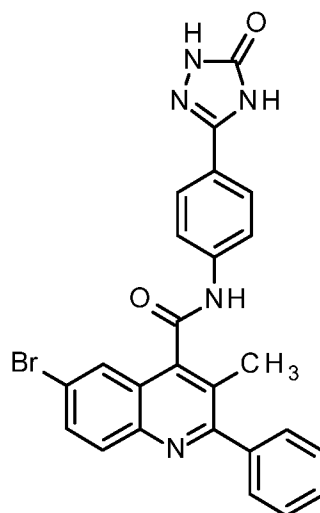
LC-MS (Methode 2): R_t = 2.10 min; MS (ESIpos): m/z = 527/529 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.458 (16.00), 3.920 (1.18), 7.528 (1.38), 7.529 (1.44), 7.536 (1.12), 7.541 (1.94), 7.545 (3.56), 7.548 (4.15), 7.559 (1.26), 7.562 (1.91), 7.566 (4.01), 7.582 (1.35), 7.588 (1.06), 7.630 (3.90), 7.633 (4.13), 7.638 (2.17), 7.644 (1.23), 7.649 (2.59), 7.654 (2.23), 7.823 (1.26), 7.828 (1.76), 7.837 (2.05), 7.842 (2.55), 7.847 (1.99), 7.865 (1.89), 7.870 (1.47), 7.931 (1.54), 7.937 (1.65), 7.954 (2.15), 7.959 (2.43), 8.022 (3.66), 8.027 (3.30), 8.042 (4.06), 8.064 (2.71), 8.231 (0.98), 8.252 (1.67), 8.272 (0.89), 11.059 (2.97).

Beispiel 14

6-Brom-3-methyl-*N*-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-2-phenylchinolin-4-carboxamid

-104-



Zu einer Suspension von Semicarbazid-Hydrochlorid (157 mg, 1.41 mmol) in Dichlormethan (3 ml) wurde unter Eis-Aceton-Kühlung Triethylamin (430 μ l, 3.1 mmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde 30 min gerührt. Anschließend wurde eine Suspension aus 4-[[6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino}-3-fluorbenzoylchlorid (585 mg, 1.18 mmol, Beispiel 25A) in Dichlormethan (11 ml) hinzugegeben und das Gemisch wurde nach Erwärmen auf RT noch 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingeeengt, mit einer Lösung aus Natriumhydroxid (423 mg, 10.6 mmol) in 7.2 ml Wasser versetzt und 20 h bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit Wasser (20 ml) versetzt und mit konz. Salzsäure auf pH 1 eingestellt. Der gebildete Niederschlag wurde zweimal mit Wasser (jeweils 10 ml) gewaschen und danach mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 165 mg (100% Reinheit, 28% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

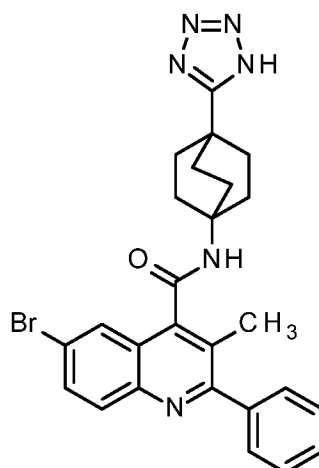
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.89 min; MS (ESIpos): m/z = 500/502 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 11.99 (s, 1H), 11.63 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.97-7.78 (m, 6H), 7.67-7.49 (m, 5H), 2.41 (s, 3H).

Beispiel 15

6-Brom-3-methyl-2-phenyl-*N*-[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]chinolin-4-carboxamid

-105-



Zu einem Gemisch aus 6-Brom-*N*-(4-cyanbicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (127 mg, 67% Reinheit, 178 μ mol, Beispiel 36A) in Toluol (1.7 ml) unter Argon wurden Trimethylsilylazid (95 μ l, 710 μ mol) und Dibutylzinnoxid (9 mg, 36 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde 21 h bei 120 $^{\circ}$ C gerührt. Es wurde erneut Trimethylsilylazid (95 μ l, 710 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde weitere 3 h bei 120 $^{\circ}$ C gerührt. Es wurden erneut Trimethylsilylazid (95 μ l, 710 μ mol) und Dibutylzinnoxid (9 mg, 36 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde weitere 12 h bei 120 $^{\circ}$ C gerührt. Es wurden erneut Trimethylsilylazid (95 μ l, 710 μ mol) und Dibutylzinnoxid (9 mg, 36 μ mol) hinzugegeben. Nach jeweils 3 h wurden zwei weitere Male erneut Trimethylsilylazid (95 μ l, 710 μ mol) und Dibutylzinnoxid (9 mg, 36 μ mol) unter Rühren bei 120 $^{\circ}$ C hinzugegeben. Nach insgesamt 3 Tagen Rühren bei 120 $^{\circ}$ C wurde das Gemisch abgekühlt und mit jeweils 30 ml Wasser und Ethylacetat versetzt, geschüttelt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt und der Rückstand wurde in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 48 mg (100% Reinheit, 52% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

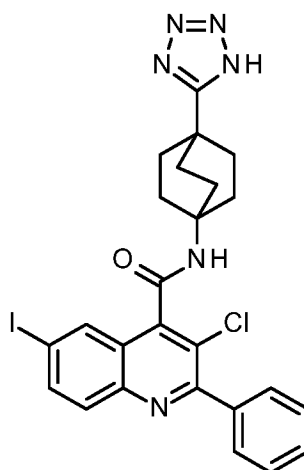
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 517/519 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.874 (0.77), 1.988 (0.84), 2.027 (2.73), 2.043 (4.76), 2.056 (4.41), 2.066 (5.77), 2.148 (5.45), 2.157 (4.38), 2.172 (4.74), 2.188 (2.94), 2.351 (16.00), 7.507 (1.13), 7.516 (1.69), 7.522 (4.90), 7.526 (3.06), 7.536 (1.70), 7.541 (4.19), 7.551 (0.95), 7.555 (1.57), 7.562 (1.15), 7.575 (4.07), 7.579 (4.08), 7.583 (2.35), 7.590 (1.12), 7.595 (2.07), 7.599 (1.74), 7.856 (2.86), 7.861 (3.95), 7.877 (1.87), 7.883 (1.13), 7.900 (2.53), 7.905 (2.11), 7.976 (4.05), 7.998 (2.64), 8.558 (4.04).

Beispiel 16

3-Chlor-6-iod-2-phenyl-*N*-[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]chinolin-4-carboxamid

-106-



Zu einem Gemisch aus 3-Chlor-*N*-(4-cyanobicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-6-iodo-2-phenylchinolin-4-carboxamid (255 mg, Reinheit 56%, 471 μ mol, Beispiel 37A) in Toluol (4.5 ml) unter Argon wurden Trimethylsilylazid (120 μ l, 940 μ mol) und Dibutylzinnoxid (24 mg, 94 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde 4 h bei 120 $^{\circ}$ C gerührt. Es wurden erneut Trimethylsilylazid (120 μ l, 940 μ mol) und Dibutylzinnoxid (24 mg, 94 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde weitere 17 h bei 120 $^{\circ}$ C gerührt. Es wurden erneut Trimethylsilylazid (120 μ l, 940 μ mol) und Dibutylzinnoxid (24 mg, 94 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde weitere 5 h bei 120 $^{\circ}$ C gerührt. Es wurden erneut Trimethylsilylazid (120 μ l, 940 μ mol) und Dibutylzinnoxid (24 mg, 94 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde weitere 3 h bei 120 $^{\circ}$ C gerührt. Es wurden erneut Trimethylsilylazid (120 μ l, 940 μ mol) und Dibutylzinnoxid (24 mg, 94 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde weitere 16 h bei 120 $^{\circ}$ C gerührt. Nach insgesamt ca. 2 Tagen Rühren bei 120 $^{\circ}$ C wurde das Gemisch abgekühlt und mit Wasser und Ethylacetat (jeweils 50 ml) versetzt, geschüttelt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt und der Rückstand wurde in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 7) vorgereinigt. Es wurden drei produkthaltige Fraktionen erhalten, von denen die erste mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 10 g Biotage, Dichlormethan/Methanol 95:5) nachgereinigt wurde. Es wurden daraus 60 mg einer ersten Charge der Titelverbindung (Reinheit 100%, 37% d. Th., siehe Analytik) erhalten. Die zweiten und dritten Fraktionen aus der HPLC-Trennung wurden vereinigt und mittels präparativer SFC (Säule: Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; Fluss: 80 ml/min; Detektion: 210 nm; Injektionsvolumen 4.5 ml; Temperatur: 40 $^{\circ}$ C; 70% CO₂ / 30% Ethanol isokratisch; Laufzeit 23 min) nachgereinigt. Es wurden daraus 30 mg einer zweiten Charge der Titelverbindung (Reinheit 90%, 18% d. Th.) erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 585 $[M+H]^+$

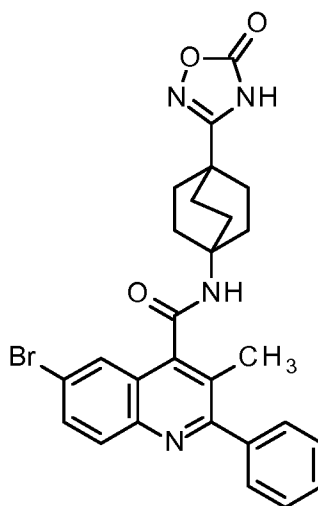
1 H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (5.95), 0.008 (4.36), 1.234 (1.56), 2.029 (7.95), 2.045 (13.39), 2.058 (12.85), 2.067 (15.42), 2.093 (1.86), 2.138 (16.00), 2.146 (12.82), 2.162

-107-

(12.72), 2.176 (7.43), 2.366 (0.61), 2.710 (0.66), 5.754 (3.23), 7.530 (2.74), 7.534 (3.72), 7.539 (14.96), 7.544 (15.50), 7.552 (10.03), 7.556 (9.94), 7.566 (2.87), 7.580 (0.71), 7.689 (1.73), 7.698 (8.22), 7.703 (8.94), 7.711 (7.56), 7.722 (5.76), 7.870 (7.92), 7.892 (9.39), 8.085 (8.80), 8.089 (10.66), 8.110 (7.01), 8.115 (5.04), 8.132 (5.37), 8.137 (4.46), 8.674 (10.00).

5 **Beispiel 17**

6-Brom-3-methyl-*N*-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]-2-phenylchinolin-4-carboxamid



10 Zu einer Lösung aus 6-Brom-*N*-[4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (1.30 g, 72 % Reinheit, 1.85 mmol, Beispiel 38A) in THF (15 ml) wurden CDI (450 mg, 2.77 mmol) und DBU (410 μ l, 2.8 mmol) gegeben und das Gemisch wurde einen Tag bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit Ethylacetat (100 ml) versetzt und mit 1 M Salzsäure (jeweils 75 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt und der Rückstand wurde in einem Gemisch aus DMSO, Acetonitril und einem Tropfen 1 M Natronlauge aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 17) gereinigt. Es wurden 274 mg (100 % Reinheit, 28% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

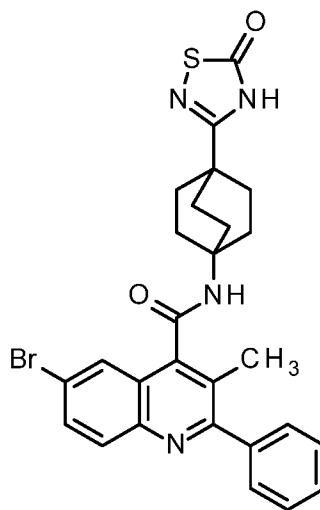
LC-MS (Methode 2): R_t = 1.89 min; MS (ESIpos): m/z = 533/535 $[M+H]^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.890 (4.90), 1.908 (7.67), 1.927 (7.11), 2.073 (6.97), 2.096 (7.33), 2.336 (16.00), 7.501 (1.60), 7.516 (5.64), 7.535 (5.13), 7.548 (2.31), 7.568 (5.41), 7.586 (2.77), 7.835 (3.72), 7.839 (4.34), 7.868 (1.86), 7.890 (2.71), 7.967 (3.97), 7.990 (2.57), 8.535 (4.30).

Beispiel 18

-108-

6-Brom-3-methyl-*N*-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]-2-phenylchinolin-4-carboxamid



Ein Gemisch aus 6-Brom-*N*-[4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (216 mg, 425 μ mol, Beispiel 38A) und *N,N*-Thiocarbonyldiimidazol (152 mg, 851 μ mol) in THF (4.0 ml) wurde 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit einer Suspension aus Kieselgel in Dichlormethan (2 ml) versetzt und drei Tage bei RT gerührt. Das Kieselgel wurde abfiltriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Es wurden 19 mg (95% Reinheit, 8% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

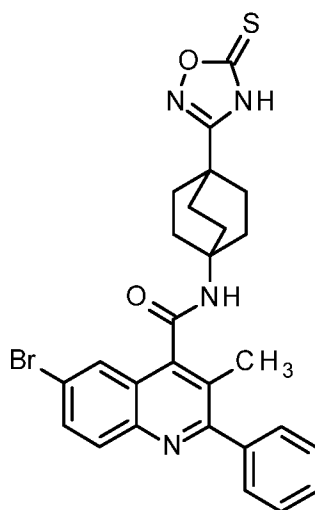
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 549/551 [$M+H$] $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.93), -0.008 (8.89), 0.008 (8.24), 0.146 (0.91), 1.235 (1.43), 1.928 (2.83), 1.943 (4.74), 1.966 (5.17), 1.988 (0.76), 2.062 (4.76), 2.073 (5.13), 2.086 (4.76), 2.101 (3.09), 2.335 (16.00), 2.366 (0.76), 2.710 (0.72), 3.613 (1.20), 7.499 (1.13), 7.502 (1.26), 7.511 (2.00), 7.516 (5.41), 7.521 (3.28), 7.530 (1.91), 7.535 (4.39), 7.544 (1.30), 7.549 (1.80), 7.556 (1.57), 7.561 (1.09), 7.567 (4.57), 7.571 (4.28), 7.586 (2.02), 7.592 (1.78), 7.834 (3.02), 7.839 (3.80), 7.868 (1.96), 7.874 (1.48), 7.891 (2.72), 7.896 (2.39), 7.967 (4.37), 7.990 (2.85), 8.520 (3.57), 12.702 (2.50).

20 **Beispiel 19**

6-Brom-3-methyl-2-phenyl-*N*-[4-(5-thioxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]chinolin-4-carboxamid

-109-



Zu einer Lösung aus 6-Brom-*N*-[4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (113 mg, 223 μ mol, Beispiel 38A) in THF (3 ml) wurden DBU (130 μ l, 890 μ mol) und *N,N*-Thiocarbonyldiimidazol (60 mg, 335 μ mol) hinzugegeben und das
 5 Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in Ethylacetat (30 ml) gegeben, geschüttelt, und nach Phasentrennung wurde die organische Phase einmal mit 1 M Salzsäure (20 ml) und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt und der
 10 Rückstand wurde in einem Gemisch aus DMSO und 1 M Natronlauge aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 8) zunächst vorgereinigt und danach nachgereinigt (Methode 8). Es wurden 27 mg (83% Reinheit, 18% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

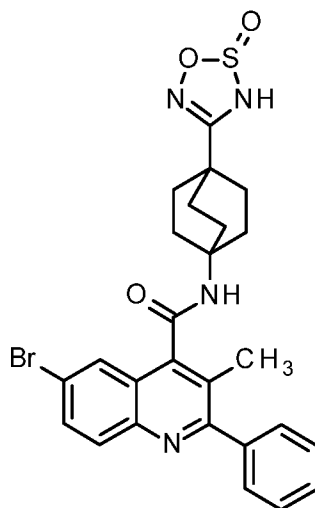
LC-MS (Methode 2): R_t = 2.01 min; MS (ESIpos): m/z = 549/551 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.235 (3.22), 1.989 (8.47), 2.050 (8.80), 2.073 (7.11), 2.125 (7.95), 2.318 (5.51), 2.337 (14.75), 3.365 (16.00), 7.514 (7.11), 7.534 (6.33), 7.569
 15 (6.70), 7.842 (4.14), 7.868 (2.46), 7.891 (3.41), 7.968 (3.93), 7.990 (2.70), 8.551 (3.96).

Beispiel 20

6-Brom-3-methyl-*N*-[4-(2-oxido-3*H*-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl)bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]-2-phenylchinolin-4-carboxamid

-110-



Eine Lösung aus 6-Brom-*N*-[4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (146 mg, 288 μ mol, Beispiel 38A) in THF (4 ml) wurde mit Pyridin (47 μ l, 580 μ mol) versetzt. Anschließend wurde bei 0 °C eine Lösung aus Thionylchlorid (23 μ l, 320 μ mol) in Dichlormethan (1.0 ml) hinzugegeben und das Gemisch nach Erwärmen auf RT über Nacht bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Es wurden 79 mg (98% Reinheit, 49% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

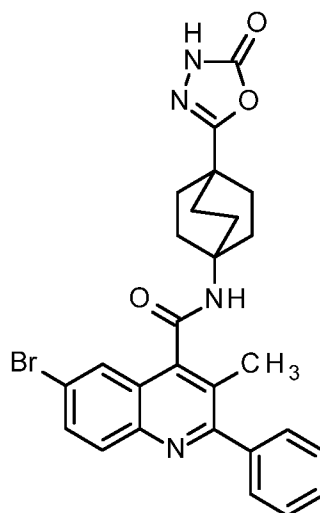
LC-MS (Methode 2): R_t = 1.97 min; MS (ESIpos): m/z = 553/555 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.76), 0.008 (0.63), 1.179 (0.43), 1.234 (0.41), 1.956 (3.63), 1.977 (4.44), 1.994 (2.14), 2.026 (0.65), 2.101 (4.91), 2.120 (6.99), 2.140 (2.94), 2.341 (16.00), 7.502 (1.12), 7.513 (1.84), 7.518 (4.97), 7.522 (2.96), 7.536 (4.13), 7.546 (1.10), 7.550 (1.63), 7.558 (1.31), 7.569 (4.32), 7.573 (4.03), 7.588 (1.91), 7.593 (1.64), 7.840 (3.12), 7.845 (3.90), 7.871 (1.74), 7.876 (1.23), 7.893 (2.45), 7.898 (2.09), 7.970 (4.12), 7.993 (2.66), 8.547 (3.84), 11.368 (3.68).

Beispiel 21

6-Brom-3-methyl-*N*-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]-2-phenylchinolin-4-carboxamid

-111-



Eine Lösung aus 6-Brom-*N*-[4-(hydrazinocarbonyl)bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (126 mg, 249 μ mol, Beispiel 39A) in THF (3 ml) wurde mit CDI (61 mg, 373 μ mol) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Es wurden 80 mg (98% Reinheit, 59% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

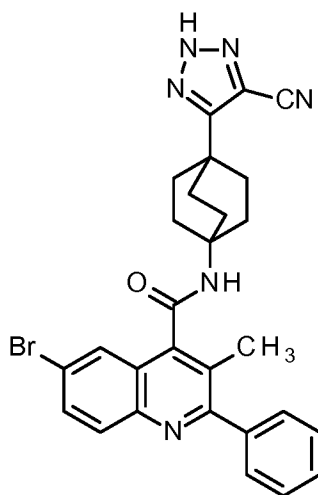
LC-MS (Methode 2): R_t = 1.88 min; MS (ESIpos): m/z = 533/535 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.175 (1.39), 1.234 (0.90), 1.896 (3.78), 1.913 (5.81), 1.935 (5.78), 2.073 (4.05), 2.081 (5.70), 2.092 (5.07), 2.104 (5.66), 2.121 (3.69), 2.335 (16.00), 7.499 (1.26), 7.515 (4.96), 7.534 (4.49), 7.548 (1.74), 7.554 (1.40), 7.567 (4.51), 7.571 (4.41), 7.585 (2.24), 7.590 (1.88), 7.833 (3.35), 7.839 (4.15), 7.867 (1.61), 7.873 (1.20), 7.890 (2.35), 7.894 (2.07), 7.967 (4.02), 7.989 (2.60), 8.533 (4.18), 12.081 (4.38).

Beispiel 22

6-Brom-*N*-[4-(5-cyan-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid

-112-



Zu einem Gemisch aus 6-Brom-*N*-(4-formylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid (54 mg, Reinheit 85%, 112 μ mol, Beispiel 40A) und (Phenylsulfonyl)acetonitril (20 mg, 112 μ mol) in Wasser (3 ml) wurde bei RT eine Lösung aus Natriumazid (11 mg, 168 μ mol) in Wasser (1 ml) bei RT hinzugetropft, und das Gemisch wurde anschließend 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch über Nacht stehen gelassen. Anschließend wurde DMF (3 ml) hinzugegeben und das Gemisch wurde 1 h bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch lyophilisiert, und der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Es wurden 41 mg (98% Reinheit, 78% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

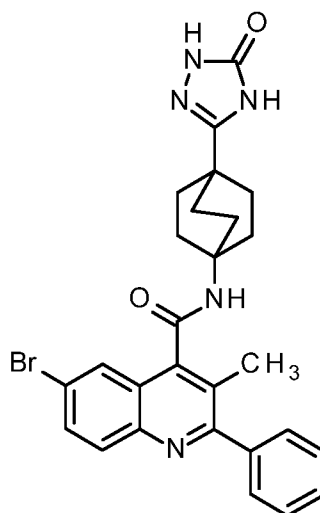
LC-MS (Methode 2): R_t = 2.02 min; MS (ESIpos): m/z = 541/543 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.063 (3.30), 2.075 (6.83), 2.099 (7.93), 2.156 (7.57), 2.178 (6.11), 2.348 (16.00), 2.731 (0.78), 2.891 (0.90), 7.503 (1.40), 7.521 (5.40), 7.539 (4.80), 7.554 (1.85), 7.574 (5.37), 7.594 (2.44), 7.856 (4.03), 7.872 (1.82), 7.896 (2.62), 7.972 (3.74), 7.995 (2.43), 8.556 (3.59).

Beispiel 23

6-Brom-3-methyl-*N*-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]-2-phenylchinolin-4-carboxamid

-113-



Zu einer Suspension von Semicarbazid-Hydrochlorid (134 mg, 1.20 mmol) in Dichlormethan (2 ml) wurde unter Eis-Aceton-Kühlung Triethylamin (360 µl, 2.6 mmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde 30 min gerührt. Anschließend wurde eine Suspension aus 4-[[[(6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino}bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonylchlorid (512 mg, 1.00 mmol, Beispiel 32A) in Dichlormethan (10 ml) hinzugegeben und das Gemisch wurde nach Erwärmen auf RT noch 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingengt, mit einer Lösung aus Natriumhydroxid (180 mg, 4.50 mmol) in Wasser (3 ml) versetzt und 4 h bei 100 °C gerührt. Es wurde erneut eine Lösung aus Natriumhydroxid (180 mg, 4.50 mmol) in 3 ml Wasser hinzugegeben und das Gemisch wurde weitere 20 h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit konz. Salzsäure auf pH 1 eingestellt und nacheinander mit Acetonitril (4 ml), Wasser (erst 15 ml, dann 100 ml) und Ethylacetat (100 ml) versetzt und geschüttelt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser (jeweils 3 ml) gewaschen und danach mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 268 mg (100% Reinheit, 50% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.86 min; MS (ESIpos): m/z = 532/534 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.847 (3.24), 1.865 (4.87), 1.886 (4.83), 2.052 (4.67), 2.063 (4.16), 2.074 (4.76), 2.091 (3.19), 2.334 (16.00), 7.500 (1.13), 7.511 (1.84), 7.516 (4.96), 7.521 (2.83), 7.530 (1.79), 7.535 (4.18), 7.545 (1.02), 7.549 (1.52), 7.556 (1.20), 7.568 (4.31), 7.572 (3.93), 7.576 (2.22), 7.582 (1.11), 7.587 (1.91), 7.592 (1.60), 7.838 (3.18), 7.844 (3.96), 7.868 (1.74), 7.873 (1.15), 7.890 (2.45), 7.896 (2.02), 7.967 (4.12), 7.989 (2.67), 8.495 (3.92), 11.090 (2.63), 11.094 (2.66), 11.240 (2.38).

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Die pharmakologische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen, wie sie dem Fachmann bekannt sind, nachgewiesen werden. Die

nachfolgenden Anwendungsbeispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsge-
mäßigen Verbindungen, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

Abkürzungen und Akronyme:

CRTH2	Chemoattractant Receptor-homologous molecule expressed on T-Helper type 2 cells
DMEM	Dulbecco's modified Eagle's medium
DMSO	Dimethylsulfoxid
DP	PGD2-Rezeptor
EC ₅₀	halbmaximale effektive Konzentration
Em	Emission
EP	PGE2-Rezeptor
Ex	Exzitation
Fa.	Firma (Bezugsquelle)
FCS	fötales Kälberserum
FP	PGF2 α -Rezeptor
HEPES	2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethansulfonsäure
IC ₅₀	halbmaximale inhibitorische Konzentration
IP	PGI2-rezeptor
Lit.	Literatur(stelle)
MES	2-(N-Morpholino)ethansulfonsäure
Pen/Strep	Penicillin/Streptomycin
PGD2	Prostaglandin D2
PGE2	Prostaglandin E2
PGF2 α	Prostaglandin F2 α
PGI2	Prostaglandin I2
TC	tissue culture
TP	Thromboxan A2-Rezeptor
Tris	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
w/w	Gewicht zu Gewicht-Verhältnis (einer Lösung)

5 **B-1. In vitro-Test auf Hemmung der humanen FP-Rezeptor-Aktivität**

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf FP-Antagonismus wurde der PGF2 α -
induzierte Calcium-Flux in FP-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS093C) verwendet.

-115-

- 3000 Zellen in 25 μ l Vollmedium [DMEM F12, 10% FCS, 1.35 mM Natriumpyruvat, 20 mM HEPES, 4 mM GlutaMAX™, 2% Natriumbicarbonat, 1% Pen/Strep, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung
- 5 wird das Medium durch 30 μ l Fluo-8 AM-Beladungspuffer [Calcium-freie Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4), 2 mM CaCl₂, 1x SmartBlock (Fa. CANDOR Bioscience GmbH), 4.5 mM Probenecid, 5 μ M Fluo-8 AM, 0.016% Pluronic®, 0.04% Brilliant black] ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 30 Minuten inkubiert. Die
- 10 Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ vorverdünnt. 10 μ l der vorverdünnten Substanzlösung werden zu den Fluo-8-beladenen Zellen gegeben und bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Der FP-Rezeptor wird durch Zugabe von 20 μ l 3 nM (finale Konzentration) PGF2 α in Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ / 0.04% Brilliant black aktiviert, und der Calcium-Flux wird durch Messung der Fluo-
- 15 reszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) bestimmt.

In der folgenden Tabelle 1 sind für individuelle Ausführungsbeispiele der Erfindung die IC₅₀-Werte aus diesem Assay aufgeführt (zum Teil als Mittelwerte aus mehreren unabhängigen Einzelbestimmungen):

20 Tabelle 1

Beispiel Nr.	FP-Rezeptoraktivität IC ₅₀ [μ mol/L]
1	0.005
2	0.004
3	0.014
4	0.009
5	0.015
6	0.002
7	0.012
8	0.006
9	0.047
10	0.012
11	0.009
12	0.036
13	0.018
14	0.373

Beispiel Nr.	FP-Rezeptoraktivität IC ₅₀ [μmol/L]
15	0.015
16	0.007
17	0.281
18	0.210
19	0.101
20	0.024
21	0.285
22	0.032
23	0.594

B-2. In vitro FP-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für den FP-Rezeptorbindungstest werden humane rekombinante Prostanoid-FP-Rezeptoren, exprimiert in HEK293-Zellen, in modifiziertem MES-Puffer, pH 6.0, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268510). 80 μg Membran werden mit 1 nM [³H]-PGF2α für 60 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 1 μM Cloprostenol bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-PGF2α zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 μM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Abramovitz et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (4): 2632].

B-3. In vitro CRTH2-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-CRTH2-Rezeptoren, exprimiert in CHO-K1-Zellen, in modifiziertem Tris-HCl-Puffer, pH 7.4, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268030). 4 μg Membran werden mit 1 nM [³H]-PGD2 für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 1 μM PGD2 bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-PGD2 zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 μM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Sugimoto et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 305 (1): 347].

B-4. In vitro DP-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-DP-Rezeptoren, exprimiert in Chem-1-Zellen, in modifiziertem HEPES-Puffer, pH 7.4, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268060). 10 µg Membran werden mit 2 nM [³H]-PGD₂ für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 1 µM PGD₂ bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-PGD₂ zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Wright et al., *Br. J. Pharmacol.* 1998, 123 (7): 1317; Sharif et al., *Br. J. Pharmacol.* 2000, 131 (6): 1025].

B-5. In vitro EP1-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-EP1-Rezeptoren, exprimiert in HEK293-Zellen, in modifiziertem MES-Puffer, pH 6.0, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268110). 14 µg Membran werden mit 1 nM [³H]-PGE₂ für 60 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 10 µM PGE₂ bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-PGE₂ zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Abramovitz et al., *Biochim. Biophys. Acta* 2000, 1483 (2): 285; Funk et al., *J. Biol. Chem.* 1993, 268 (35): 26767].

B-6. In vitro EP2-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-EP2-Rezeptoren, exprimiert in HEK293-Zellen, in modifiziertem MES/KOH-Puffer, pH 6.0, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268200). 25 mg/ml Membran werden mit 4 nM [³H]-PGE₂ für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 10 µM PGE₂ bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-PGE₂ zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Bastien et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (16): 11873; Boie et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 340 (2-3): 227].

B-7. In vitro EP3-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-EP3-Rezeptoren, exprimiert in HEK293-Zellen, in modifiziertem MES-Puffer, pH 6.0, verwendet. Die Durchführung dieses

Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268310). 3 µg Membran werden mit 0.5 nM [³H]-PGE2 für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 10 µM PGE2 bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-PGE2 zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Schmidt et al., *Eur. J. Biochem.* 1995, 228 (1): 23].

B-8. In vitro EP4-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-EP4-Rezeptoren, exprimiert in Chem-1-Zellen, in modifiziertem MES-Puffer, pH 6.0, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268420). 3 µg Membran werden mit 1 nM [³H]-PGE2 für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 10 µM PGE2 bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-PGE2 zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Davis et al., *Br. J. Pharmacol.* 2000, 130 (8): 1919].

B-9. In vitro IP-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-IP-Rezeptoren, exprimiert in HEK293-Zellen, in modifiziertem HEPES-Puffer, pH 6.0, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268600). 15 µg Membran werden mit 5 nM [³H]-Iloprost für 60 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 10 µM Iloprost bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-Iloprost zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Armstrong et al., *Br. J. Pharmacol.* 1989, 97 (3): 657; Boie et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (16): 12173].

B-10. In vitro TP-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-TP-Rezeptoren, exprimiert in HEK-293 EBNA-Zellen, in modifiziertem Tris/HCl-Puffer, pH 7.4, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #285510). 18.4 µg Membran werden mit 5 nM [³H]-SQ-29,548 für 30 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 1 µM SQ-29,548 bestimmt. Die Membranen werden gefiltert,

gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [3 H]-SQ-29,548 zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 μ M oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Saussy Jr. et al., *J. Biol. Chem.* 1986, 261: 3025; Hedberg et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988, 245: 786].

5 **B-11. In vitro-Test auf DP-Agonismus und -Antagonismus**

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf DP-Agonismus und -Antagonismus wurde der PGD2-induzierte Calcium-Flux in DP-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS091C) verwendet: 3000 Zellen in 25 μ l Vollmedium [DMEM, 4.5 g/l Glucose, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 0.25 mg/ml Geneticin (G418),
10 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 μ l Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve
15 kurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM CaCl₂ vorverdünnt. Für die DP-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 μ l der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux
20 durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Für die DP-Antagonismus-Messung wird der DP-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 μ l ~76 nM (2 x EC₅₀, finale Konzentration) PGD2 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm
25 für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: T. Matsuoka et al. (2000) *Science* 287: 2013-2017; S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30].

B-12. In vitro-Test auf EP1-Agonismus und -Antagonismus

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf EP1-Agonismus und -Antagonismus wurde der PGE2-induzierte Calcium-Flux in EP1-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS099C)
30 verwendet: 3000 Zellen in 25 μ l Vollmedium [DMEM, 4.5 g/l Glucose, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 0.25 mg/ml Geneticin (G418), 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 μ l Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve
35

-120-

vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl_2 , 4.8 mM NaHCO_3 , pH 7.4) / 2 mM CaCl_2 vorverdünnt. Für die EP1-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO_2 für 10 Minuten inkubiert. Für die EP1-Antagonismus-Messung wird der EP1-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl ~6 nM ($2 \times \text{EC}_{50}$, finale Konzentration) PGE2 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl_2 aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: Y. Matsuoka et al. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 16066-16071; S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; K. Watanabe et al. (1999) *Cancer Res.* 59: 5093-5096].

B-13. In vitro-Test auf EP2-Agonismus und -Antagonismus

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf EP2-Agonismus und -Antagonismus wurde der PGE2-induzierte Calcium-Flux in EP2-exprimierenden CHEM9-Zellen (Millipore, HTS185C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Plattiermedium [DMEM, 4.5 g/l Glucose, 4 mM Glutamin, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO_2 für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO_2 für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl_2 , 4.8 mM NaHCO_3 , pH 7.4) / 2 mM CaCl_2 vorverdünnt. Für die EP2-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO_2 für 10 Minuten inkubiert. Für die EP2-Antagonismus-Messung wird der EP2-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl ~22 nM ($2 \times \text{EC}_{50}$, finale Konzentration) PGE2 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl_2 aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: C. R. Kennedy et al. (1999) *Nat. Med.* 5: 217-220; S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; N. Yang et al. (2003) *J. Clin. Invest.* 111: 727-735].

B-14. In vitro-Test auf EP3-Agonismus und -Antagonismus

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf EP3-Agonismus und -Antagonismus wurde der PGE2-induzierte Calcium-Flux in EP3 (splice-Variante 6)-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS092C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Plattiermedium [DMEM, 4.5 g/l Glucose, 4 mM Glutamin, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM CaCl₂ vorverdünnt. Für die EP3-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Für die EP3-Antagonismus-Messung wird der EP3-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl ~2 nM (2 x EC₅₀, finale Konzentration) PGE2 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: M. Kotani et al. (1995) *Mol. Pharmacol.* 48: 869-879; M. Kotani et al. (1997) *Genomics* 40: 425-434; T. Kunikata et al. (2005) *Nat. Immunol.* 6: 524-531; S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; F. Ushikubi et al. (1998) *Nature* 395: 281-284].

B-15. In vitro-Test auf EP4-Agonismus und -Antagonismus

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf EP4-Agonismus und -Antagonismus wurde der PGE2-induzierte Calcium-Flux in EP4-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS142C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Plattiermedium [DMEM, 4.5 g/l Glucose, 4 mM Glutamin, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM CaCl₂ vorverdünnt. Für die EP4-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmess-

gerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Für die EP4-Antagonismus-Messung wird der EP4-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl ~26 nM (2 x EC₅₀, finale Konzentration) PGE2 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; M. Nguyen et al. (1997) *Nature* 390: 78-81; K. Yoshida et al. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 4580-4585].

10 **B-16. In vitro-Test auf IP-Agonismus und -Antagonismus**

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf IP-Agonismus und -Antagonismus wurde der Iloprost-induzierte Calcium-Flux in IP-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS131C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Plattiermedium [DMEM, 4.5 g/l Glucose, 4 mM Glutamin, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM CaCl₂ vorverdünnt. Für die IP-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Für die IP-Antagonismus-Messung wird der IP-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl ~106 nM (2 x EC₅₀, finale Konzentration) Iloprost in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: S. Narumiya et al. (1999) *Physiol. Rev.* 79: 1193-1226; T. Murata et al. (1997) *Nature* 388: 678-682; Y. Cheng et al. (2002) *Science* 296: 539-541; C. H. Xiao et al. (2001) *Circulation* 104: 2210-2215; G. A. Fitzgerald (2004) *N. Engl. J. Med.* 351: 1709-1711].

B-17. In vitro-Test auf TP-Agonismus und -Antagonismus

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf TP-Agonismus und -Antagonismus wurde der U46619-induzierte Calcium-Flux in TP-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS081C) ver-

wendet: 3000 Zellen in 25 µl Plättiermedium [DMEM, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 0.25 mg/ml Geneticin (G418), 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der

5 Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4) /

10 2 mM CaCl₂ vorverdünnt. Für die TP-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Für die TP-Antagonismus-Messung wird der TP-

15 Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl ~88 nM (2 x EC₅₀, finale Konzentration) U46619 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: S. Ali et al. (1993) *J. Biol. Chem.* 268: 17397-17403; K. Hanasaki et al. (1989) *Biochem. Pharmacol.* 38: 2967-2976; M. Hirata et al. (1991) *Nature* 349: 617-620].

20 **B-18. Tiermodell der Bleomycin-induzierten pulmonalen Fibrose**

Die Bleomycin-induzierte Lungenfibrose bei der Maus oder Ratte ist ein weit verbreitetes Tiermodell für die Lungenfibrose. Bleomycin ist ein Glykopeptid-Antibiotikum, das in der Onkologie zur Therapie von Hodentumoren, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Tumoren eingesetzt wird. Es wird renal eliminiert, besitzt eine Halbwertszeit von ca. 3 Stunden und beeinflusst als Zytostatikum

25 verschiedene Phasen des Teilungszyklus [Lazo et al., *Cancer Chemother. Biol. Response Modif.* 15, 44-50 (1994)]. Sein anti-neoplastischer Effekt beruht auf einer oxidativ-schädigenden Wirkung auf DNA [Hay et al., *Arch. Toxicol.* 65, 81-94 (1991)]. Das Lungengewebe ist gegenüber Bleomycin in besonderer Weise gefährdet, da hier sog. Cysteinhydrolasen, welche in anderen Geweben zu einer Inaktivierung von Bleomycin führen, nur in geringer Anzahl vorhanden sind.

30 Nach Gabe von Bleomycin kommt es bei den Tieren zu einem "acute respiratory distress syndrome" (ARDS) mit anschliessender Entwicklung einer Lungenfibrose.

Die Verabreichung des Bleomycins kann in einfacher oder mehrfacher Gabe intratracheal, inhalativ, intravenös oder intraperitoneal erfolgen. Die Behandlung der Tiere mit der Testsubstanz (per gavage, durch Zusatz im Futter oder Trinkwasser, per osmotischer Minipumpe, per sub-

35 kutaner oder intraperitonealer Injektion oder per Inhalation) beginnt am Tag der ersten Applikation des Bleomycins oder therapeutisch 3-14 Tage später und erstreckt sich über einen Zeitraum

von 2-6 Wochen. Am Studienende werden eine bronchio-alveoläre Lavage zur Bestimmung des Zellgehaltes und der pro-inflammatorischen und pro-fibrotischen Marker sowie Messungen der Lungenfunktion und eine histologische Beurteilung der Lungenfibrose durchgeführt.

B-19. Tiermodell der DQ12-Quarz-induzierten pulmonalen Fibrose

- 5 DQ12-Quarz-induzierte Lungenfibrose an Maus und Ratte ist ein weit verbreitetes Tiermodell für Lungenfibrose [Shimbori *et al.*, *Exp. Lung Res.* 36, 292-301 (2010)]. DQ12-Quarz ist ein durch Brechen beziehungsweise Mahlen hochaktiver Quarz. Die intratracheale oder inhalative Applika-
tion von DQ12-Quarz führt bei Mäusen und Ratten zu einer Alveolarproteinose gefolgt von einer
10 interstitiellen Lungenfibrose. Die Tiere erhalten eine einfache oder mehrfache intratracheale oder
inhalative Instillation von DQ12-Quarz. Die Behandlung der Tiere mit der Testsubstanz (per ga-
vage, durch Zusatz im Futter oder Trinkwasser, per osmotischer Minipumpe, per subkutaner o-
der intraperitonealer Injektion oder per Inhalation) beginnt am Tag der ersten Instillation des Sili-
kats oder therapeutisch 3-14 Tage später und erstreckt sich über einen Zeitraum von 3-12 Wo-
chen. Am Studienende werden eine bronchio-alveoläre Lavage zur Bestimmung des Zellgehaltes
15 und der pro-inflammatorischen und pro-fibrotischen Marker sowie Messungen der Lungenfunktio-
n und eine histologische Beurteilung der Lungenfibrose durchgeführt.

B-20. Tiermodell der DQ12-Quarz- oder FITC-induzierten pulmonalen Inflammation

- Eine intratracheale Gabe von DQ12-Quarz oder Fluoresceinisothiocyanat (FITC) bei Maus und Ratte führt zu einer Inflammation in der Lunge [Shimbori *et al.*, *Exp. Lung Res.* 36, 292-301
20 (2010)]. Die Tiere werden am Tag der Instillation von DQ12-Quarz oder FITC oder einen Tag
später für eine Dauer von 24 h bis zu 7 Tagen mit der Testsubstanz behandelt (per gavage,
durch Zusatz im Futter oder Trinkwasser, per osmotischer Minipumpe, per subkutaner oder int-
raperitonealer Injektion oder per Inhalation). Am Versuchsende wird eine bronchio-alveoläre
Lavage zur Bestimmung des Zellgehaltes und der proinflammatorischen und pro-fibrotischen
25 Marker durchgeführt.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zuberei-
tungen überführt werden:

Tablette:

- 30 **Zusammensetzung:**

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

-125-

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

Herstellung:

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

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

- 10 1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

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

Herstellung:

- 15 Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Oral applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

- 20 500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

Herstellung:

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.
25

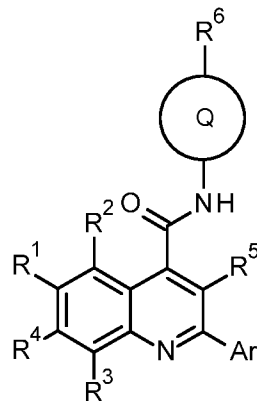
i.v.-Lösung:

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und
30 in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

-126-

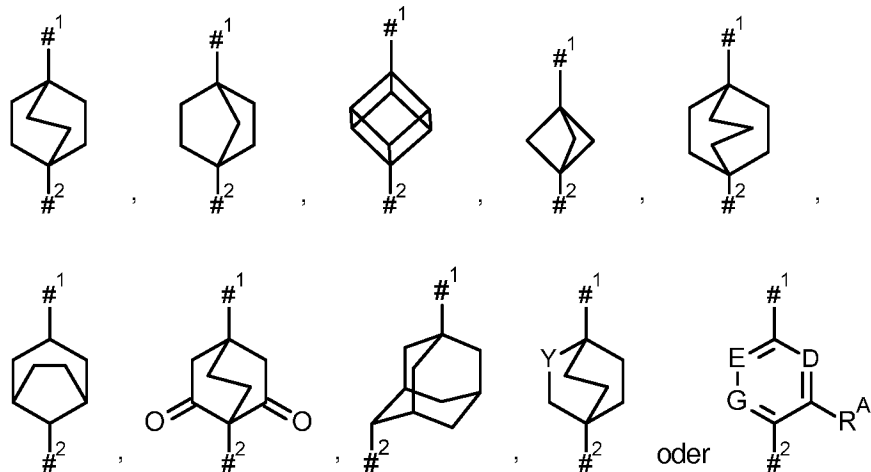
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



in welcher

5 der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,

#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

10 Y für -O-, -CF₂-, -C(H)(OH)-, -CHF- oder -C(=O)- steht

R^A für Wasserstoff, Halogen, Pentafluorsulfonyl, Cyano, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino oder eine Gruppe der Formel -NH-C(=O)-R⁷, -NH-C(=O)-NH-R⁷ oder -S(=O)_n-R⁸ steht,

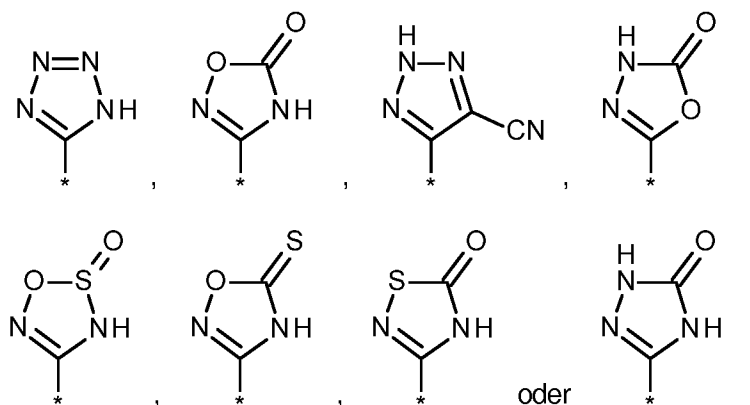
15 wobei (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein können,

und worin

-127-

- R⁷ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet,
- R⁸ (C₁-C₄)-Alkyl, das mit Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy oder bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet
- 5 und
- n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
- D für C-R^D oder N steht,
- E für C-R^E oder N steht,
- G für C-R^G oder N steht,
- 10 wobei maximal zwei der Ringglieder D, E und G zugleich für N stehen,
- und worin
- R^D und R^E unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy oder Trifluormethoxy bedeuten
- und
- 15 R^G Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl bedeutet,
- R¹ für Halogen, bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, bis zu dreifach mit Fluor substituiertes Methoxy, (Trifluormethyl)sulfanyl, Pentafluorsulfanyl, Trimethylsilyl, Ethinyl, Cyclopropyl, oder Cyclobutyl steht,
- 20 wobei Cyclopropyl und Cyclobutyl bis zu vierfach mit Fluor substituiert sein können,
- R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder bis zu dreifach mit Fluor substituiertes Methyl stehen,
- R⁵ für Halogen, bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, bis zu dreifach mit Fluor substituiertes Methoxy, Hydroxy, Methylsulfanyl, Cyano, Ethenyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,
- 25 wobei Cyclopropyl und Cyclobutyl bis zu vierfach mit Fluor substituiert sein können,
- R⁶ für eine Gruppe der Formel

-128-



steht, wobei

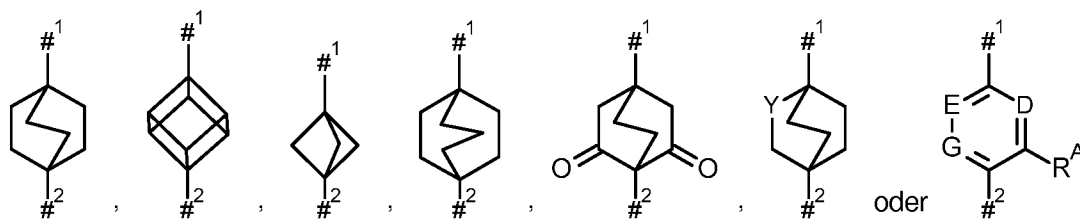
* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

und

- 5 Ar für Phenyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, bis zu dreifach mit Fluor substituiertem Methyl und bis zu dreifach mit Fluor substituiertem Methoxy substituiert sein kann, oder für Thienyl, das ein- oder zweifach mit Methyl oder einfach mit Chlor oder Brom substituiert sein kann, oder für Thiazolyl oder Pyridyl steht,

- 10 sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher der Ring Q für eine Gruppe der Formel



15

steht, wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

Y für -C(H)(OH)- oder -CHF- steht,

-129-

R^A für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel -S(=O)_n-R⁸ steht, worin

R⁸ Methyl oder Trifluormethyl bedeutet

5 und

n die Zahl 0 oder 2 bedeutet,

D für C-R^D oder N steht, worin

R^D Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

E für C-H steht,

10 G für C-R^G oder N steht, worin

R^G Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,

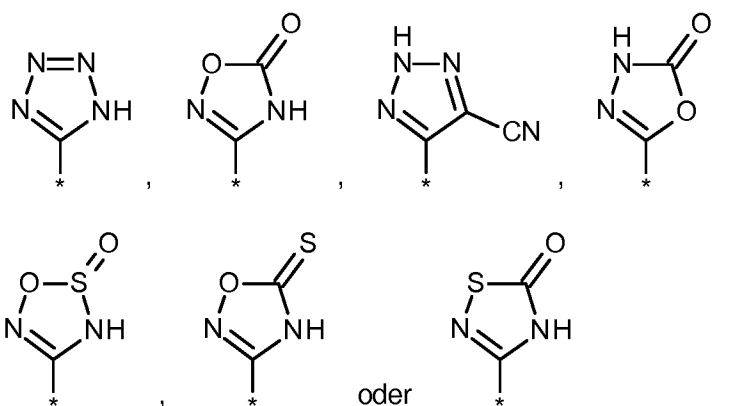
R¹ für Chlor, Brom, Iod, Methyl, Isopropyl, *tert*.-Butyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (Trifluormethyl)sulfanyl, Trimethylsilyl, Ethinyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,

15 R² für Wasserstoff steht,

R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Methyl stehen,

R⁵ für Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Propyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy, Hydroxy, Methylsulfanyl oder Cyclopropyl steht,

20 R⁶ für eine Gruppe der Formel



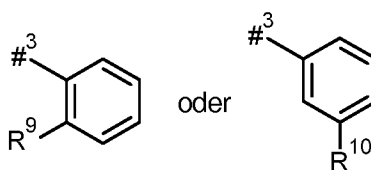
steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

und

-130-

Ar für Phenyl, das ein- oder zweifach mit Fluor substituiert sein kann, für Thienyl, das ein- oder zweifach mit Methyl oder einfach mit Chlor oder Brom substituiert sein kann, oder für eine Gruppe der Formel



5 steht, wobei

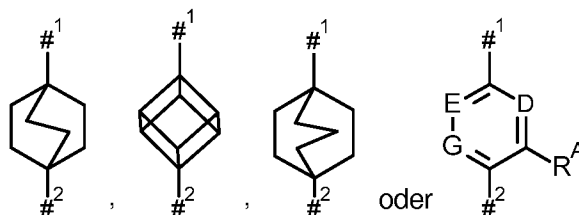
#³ für die Anknüpfstelle an den Chinolinring steht,

R⁹ Chlor oder Methyl bedeutet, und

R¹⁰ Chlor oder Methoxy bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

10 3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, in welcher der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,

15 #² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R^A für Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel -S(=O)_n-R⁸ steht, worin

R⁸ Methyl oder Trifluormethyl bedeutet

und

20 n die Zahl 0 oder 2 bedeutet,

D für C-H steht,

E für C-H steht,

G für C-R^G oder N steht, worin

R^G Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,

-131-

R¹ für Chlor, Brom, Iod, Methyl, *tert.*-Butyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Trimethylsilyl, Ethinyl oder Cyclopropyl steht,

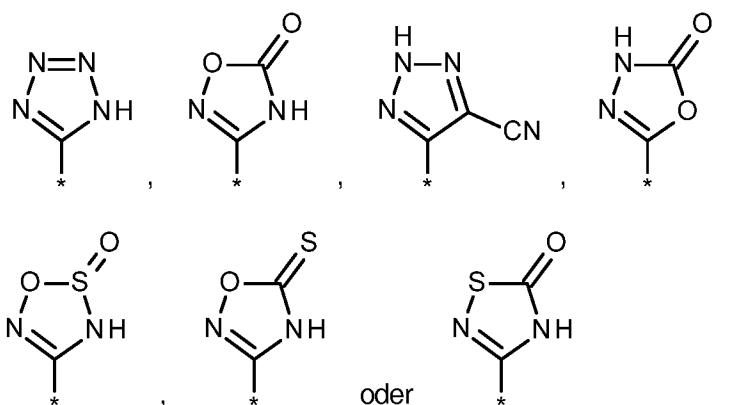
R² für Wasserstoff steht,

R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Methyl stehen,

5 wobei wenigstens einer der Reste R³ und R⁴ jeweils für Wasserstoff steht,

R⁵ für Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy, Hydroxy, Methylsulfanyl oder Cyclopropyl steht,

R⁶ für eine Gruppe der Formel



10 steht, wobei

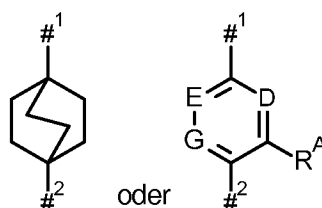
* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

und

Ar für Phenyl, das einfach mit Fluor substituiert sein kann, steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

15 4. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in welcher der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,

20 #² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

-132-

R^A für Wasserstoff, Fluor oder eine Gruppe der Formel $-S(=O)_2CH_3$ steht,

D für C-H steht,

E für C-H steht,

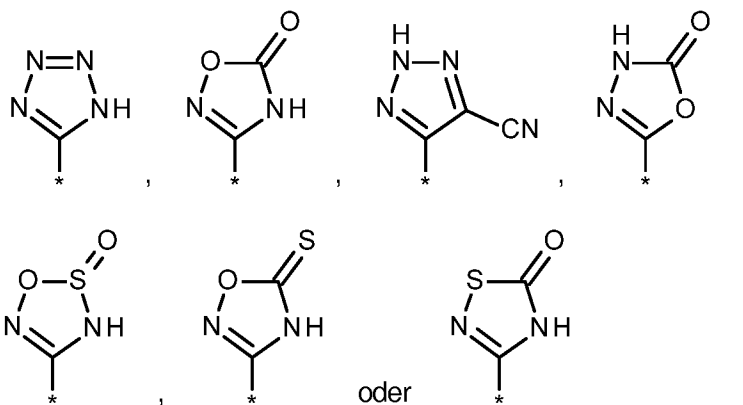
G für C-H steht,

5 R^1 für Brom steht,

R^2 , R^3 und R^4 für Wasserstoff stehen,

R^5 für Methyl, Cyclopropyl oder Chlor steht,

R^6 für eine Gruppe der Formel



10 steht, wobei

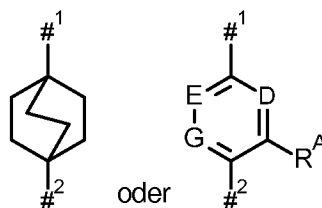
* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

und

Ar für Phenyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

15 5. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in welcher der Ring Q für eine Gruppe der Formel

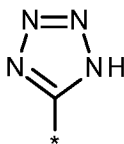


steht, wobei

#1 für die Anknüpfstelle an R^6 steht,

-133-

- #² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,
 R^A für Wasserstoff, Fluor oder eine Gruppe der Formel -S(=O)₂CH₃ steht,
 D für C-H steht,
 E für C-H steht,
 5 G für C-H steht,
 R¹ für Brom steht,
 R², R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen,
 R⁵ für Methyl, Cyclopropyl oder Chlor steht,
 R⁶ für eine Gruppe der Formel



10

steht, wobei

- * für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

und

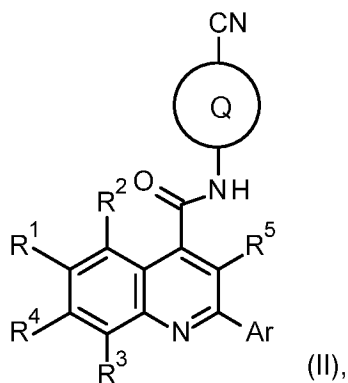
Ar für Phenyl steht,

15

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

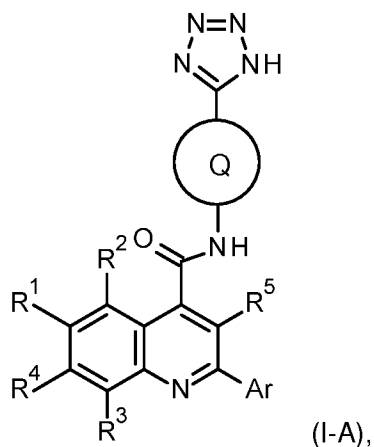
6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

[A] eine Verbindung der Formel (II)



-134-

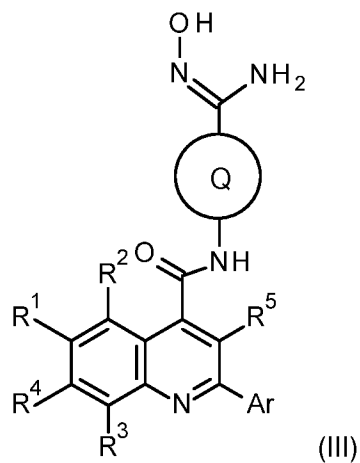
in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer geeigneten Azidverbindung zu einer Verbindung der Formel (I-A)



5 in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

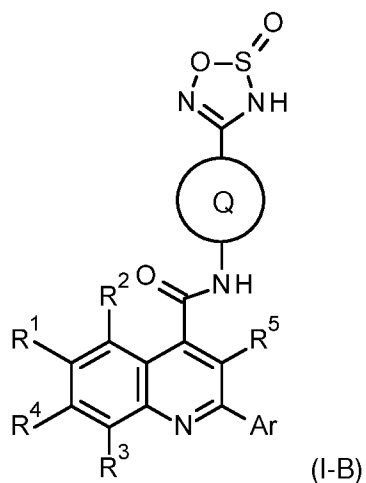
[B] eine Verbindung der Formel (III)



10 in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben,

[B-1] mit Thionylchlorid zu einer Verbindung der Formel (I-B)

-135-

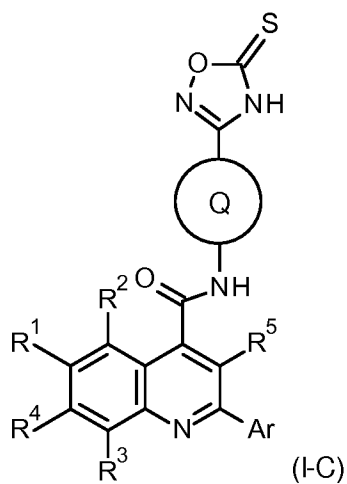


in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

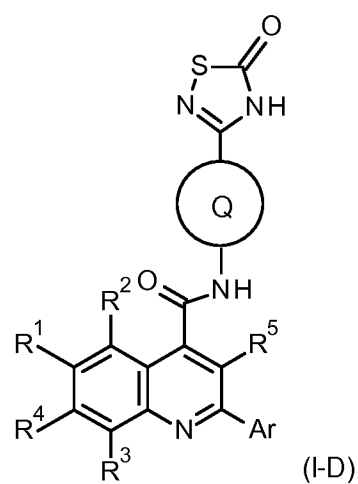
oder

5

[B-2] mit *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol und einem jeweils geeigneten Additiv zu einer Verbindung der Formel (I-C) oder (I-D)



oder



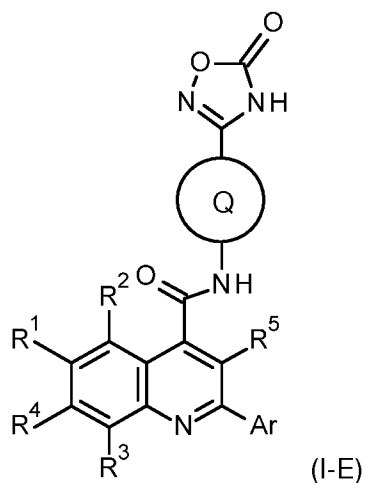
in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

10

oder

[B-3] mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol, Phosgen oder einem geeigneten Phosgenanalogon zu einer Verbindung der Formel (I-E)

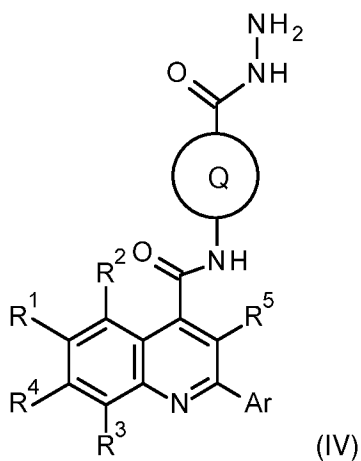
-136-



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

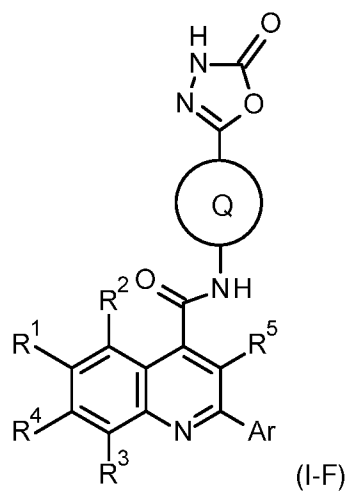
5 [C] eine Verbindung der Formel (IV)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol, Phosgen oder einem geeigneten Phosgenanalogon

10 zu einer Verbindung der Formel (I-F)

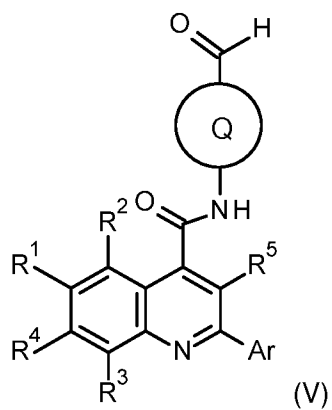
-137-



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

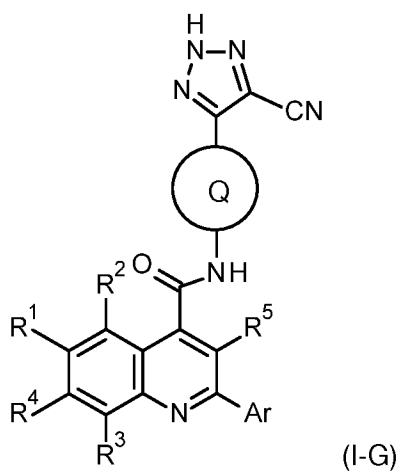
oder

5 [D] eine Verbindung der Formel (V)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit (Phenylsulfonyl)acetonitril und Natriumazid zu einer Verbindung der Formel (I-G)

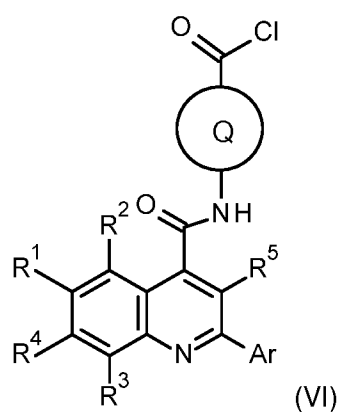
-138-



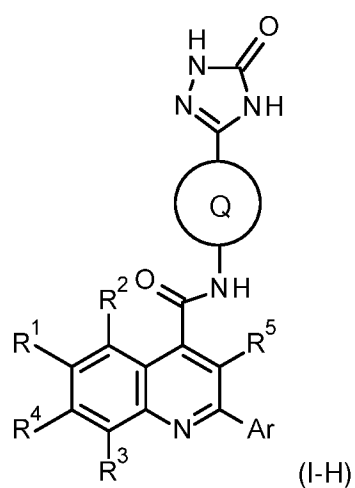
in welcher R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

- 5 [E] eine Verbindung der Formel (VI)



in welcher R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Semicarbazid-Hydrochlorid zu einer Verbindung der Formel (I-H)



-139-

in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt

und die so erhaltenen erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Säuren oder Basen in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

5

7. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten.

10

8. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von idiopathischer Lungenfibrose, pulmonaler Hypertonie, Bronchiolitis obliterans-Syndrom, entzündlichen und fibrotischen Haut- und Augenerkrankungen und fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe.

15

9. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von idiopathischer Lungenfibrose, pulmonaler Hypertonie, Bronchiolitis obliterans-Syndrom, entzündlichen und fibrotischen Haut- und Augenerkrankungen und fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe.

20

10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen.

25

11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus PDE 5-Inhibitoren, sGC-Aktivatoren, sGC-Stimulatoren, Prostacyclin-Analoga, IP-Rezeptor-Agonisten, Endothelin-Antagonisten, die Signaltransduktionskaskade inhibierenden Verbindungen und Pirfenidon.

30

12. Arzneimittel nach Anspruch 10 oder 11 zur Behandlung und/oder Prävention von idiopathischer Lungenfibrose, pulmonaler Hypertonie, Bronchiolitis obliterans-Syndrom, entzündlichen und fibrotischen Haut- und Augenerkrankungen und fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe.

13. Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von idiopathischer Lungenfibrose, pulmonaler Hypertonie, Bronchiolitis obliterans-Syndrom, entzündlichen und fibrotischen Haut- und Augenerkrankungen und fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe bei Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 10 bis 12 definiert.

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/054871

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 C07D413/12 C07D417/12 C07D419/12 A61K31/4709
A61P11/00

ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 5 May 2011 (2011-05-05), XP002768331, Database accession no. 1289911-63-2 abstract -----	1-13
A	US 2002/128233 A1 (BURK ROBERT M [US] ET AL) 12 September 2002 (2002-09-12) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. -----	1-13
A	US 2013/165665 A1 (KANGASMETSA JUSSI J [GB] ET AL) 27 June 2013 (2013-06-27) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. -----	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 March 2017

Date of mailing of the international search report

11/04/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/054871

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002128233 A1	12-09-2002	US 2002128233 A1	12-09-2002
		US 2003105064 A1	05-06-2003

US 2013165665 A1	27-06-2013	AU 2012358983 A1	17-07-2014
		CA 2860392 A1	27-06-2013
		EP 2794574 A1	29-10-2014
		JP 2015500883 A	08-01-2015
		US 2013165665 A1	27-06-2013
		WO 2013096501 A1	27-06-2013

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D401/12 C07D413/12 C07D417/12 C07D419/12 A61K31/4709 A61P11/00 ADD. Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC														
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D A61K A61P Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data														
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie*</th> <th>Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile</th> <th>Betr. Anspruch Nr.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td> DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 5. Mai 2011 (2011-05-05), XP002768331, Database accession no. 1289911-63-2 Zusammenfassung ----- </td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td> US 2002/128233 A1 (BURK ROBERT M [US] ET AL) 12. September 2002 (2002-09-12) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. ----- </td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td> US 2013/165665 A1 (KANGASMETSA JUSSI J [GB] ET AL) 27. Juni 2013 (2013-06-27) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. ----- </td> <td>1-13</td> </tr> </tbody> </table>			Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.	A	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 5. Mai 2011 (2011-05-05), XP002768331, Database accession no. 1289911-63-2 Zusammenfassung -----	1-13	A	US 2002/128233 A1 (BURK ROBERT M [US] ET AL) 12. September 2002 (2002-09-12) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. -----	1-13	A	US 2013/165665 A1 (KANGASMETSA JUSSI J [GB] ET AL) 27. Juni 2013 (2013-06-27) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. -----	1-13
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.												
A	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 5. Mai 2011 (2011-05-05), XP002768331, Database accession no. 1289911-63-2 Zusammenfassung -----	1-13												
A	US 2002/128233 A1 (BURK ROBERT M [US] ET AL) 12. September 2002 (2002-09-12) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. -----	1-13												
A	US 2013/165665 A1 (KANGASMETSA JUSSI J [GB] ET AL) 27. Juni 2013 (2013-06-27) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. -----	1-13												
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie														
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist														
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 20. März 2017		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 11/04/2017												
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Weisbrod, Thomas												

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2017/054871

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument			Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung	
US 2002128233 A1			12-09-2002		US 2002128233 A1			12-09-2002	
					US 2003105064 A1			05-06-2003	

US 2013165665 A1			27-06-2013		AU 2012358983 A1			17-07-2014	
					CA 2860392 A1			27-06-2013	
					EP 2794574 A1			29-10-2014	
					JP 2015500883 A			08-01-2015	
					US 2013165665 A1			27-06-2013	
					WO 2013096501 A1			27-06-2013	
